

XLM

**CONGRESO
NACIONAL**
de Genética Humana
Modalidad Híbrida

9 al 13 LA PAZ
NOVIEMBRE BAJA
2021 CALIFORNIA
//// //// //// **SUR**

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.



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 Frago 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

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 estimadas y estimados congresistas virtuales y presenciales:

Bienvenidas y bienvenidos al XLVI Congreso Nacional de Genética Humana en su modalidad híbrida en nombre del Consejo Directivo 2019-2021 de la Asociación Mexicana de Genética Humana.

En el Congreso anterior deseamos vernos en 2021 en la cálida ciudad de La Paz y por ello trabajamos arduamente en diseñar un modelo híbrido para el XLVI Congreso Nacional. Estamos inmersos en una pandemia que nos ha obligado a modificar nuestros hábitos de vida, la forma de trabajar y el cuidado personal de la salud. Siguiendo las recomendaciones internacionales y de nuestro comité asesor, para disminuir las posibilidades de contagio, les hemos preparado un programa diferente, manteniendo las medidas de distancia social y limitando las actividades sociales, sin perder la calidad académica tradicional de nuestro magno evento; confiamos en que quienes participemos presencialmente recuperemos la alegría de saludarnos y vernos físicamente como en los tiempos pre-pandemia; para quienes nos acompañan a través del congreso virtual, deseamos que el programa cubra también sus expectativas y que, sobre todo, mantengan la comunicación interactiva en los espacios diseñados con ese fin; finalmente esperamos que todos aprovechemos las herramientas tecnológicas y participemos en los 5 cursos precongreso, el precongreso tradicional y en todos los simposios y sesiones plenarias del 8 al 13 de noviembre en el transcongreso. Estamos listos también para cerrar nuestro evento con la nueva edición del Genopardy Sr en la que nuestros residentes demostrarán sus conocimientos aprendidos durante su entrenamiento. Este año, los espacios para presentación de trabajos libres y la exhibición comercial seguirán siendo virtuales para evitar aglomeraciones y los eventos sociales han sido restringidos para disminuir riesgos de contagio.

Este año renovaremos también el Consejo Directivo con base en nuevos estatutos y tenemos la certeza de que lograremos dicho objetivo en la Asamblea Electiva virtual en la que participaremos quienes tenemos esa obligación, independientemente de nuestra asistencia al congreso, cerrando así las actividades del Consejo Directivo 2019-2021 que, a pesar de las adversidades impuestas por la pandemia, cumplió a cabalidad con las responsabilidades conferidas y a quienes, de todo corazón, agradezco su dedicación y entusiasmo.

Les invito a disfrutar de esta experiencia híbrida con la vehemencia y pasión intactas, con la certeza de que la Asociación Mexicana de Genética Humana A.C. ha sorteado las vicisitudes recientes y con la confianza de que tenemos frente a nosotros un futuro prometedor.

¡Bienvenidas y bienvenidos!

CURSOS DE ESPECIALIZACIÓN PRECONGRESO

Curso
de especialización
Precongreso

1 de 5

09 de Octubre

Herramientas diagnósticas en estudios de imagenología para el genetista clínico en su práctica diaria.

Coordinación:

Dr. Alejandro Gaviño Vergara.

Curso
de especialización
Precongreso

2 de 5

16 de Octubre

Enfermedades lisosomales en México: lo que sabemos, lo nuevo y los retos por venir.

Coordinación:

*Dra. Lisette Arnaud López.
Dr. Edwin Steven Vargas Cañas.*

Curso
de especialización
Precongreso

3 de 5

23 de Octubre

Enfermedad de Fabry.

Coordinación:

Dr. David Eduardo Cervantes Barragán.

Curso
de especialización
Precongreso

4 de 5

30 de Octubre

Herramientas de Análisis de Variantes Génicas.

Coordinación:

Dr. Coztli Ocelotl Azotla Vilchis.

Curso
de especialización
Precongreso

5 de 5

08 de Noviembre

Evaluación y diagnóstico de alteraciones craneofaciales.

Coordinación:

Med. Esp. Laura Rosa Cornejo Roldán.

CURSO TRADICIONAL PRECONGRESO

XLVI
CONGRESO
NACIONAL
de Genética Humana
Modalidad Híbrida



Curso Tradicional
Precongreso

APLICACIONES MÉDICAS Y DE LABORATORIO EN GENÉTICA HUMANA

Transmisión en vivo

**Martes 9
Noviembre**

08:00 a 15:00hrs



Consumo personalizado hasta
el **30 de enero** de 2022



Registro indispensable:

www.amgh.org.mx



09 de Noviembre

**Aplicaciones médicas y de
laboratorio en Genética Humana.**

Coordinación:

Dr. José Elías García Ortiz.

Herramientas diagnósticas en estudios de imagenología para el genetista clínico en su práctica diaria.

Curso de Especialización Precongreso 1 de 5

Horario CDMX 09 de Octubre

- 07:00 a 08:00 Examen:** Inicial.
- 08:00 a 08:15 Conferencia:** Introducción.
Dr. Alejandro Gaviño Vergara | CRIT-Quintana Roo. Cancún, Q. Roo.
- 08:15 a 09:05 Conferencia:** Anatomía básica para el genetista clínico en el análisis de RM y TAC cerebral.
Dra. Anke P Kleinert Altamirano | Neurología CRIT Chiapas. Grupo Integra. Centro Médico Esperanza; Tuxtla Gutiérrez, Chiapas.
- 09:05 a 09:55 Conferencia:** Interpretación y análisis de la resonancia magnética cerebral y TAC cerebral como ejemplo enfermedades neurogenéticas.
Dra. Elizabeth Ramos Raudry | ODRY Neurogenética y Genética Clínica; Durango, Durango.
- 09:55 a 10:45 Conferencia:** GPI-anchor deficiencias.
*Dr. Juan Francisco Cabello Andrade | Dir. Centro de Diagnóstico, CEDINTA; Macul, Chile.
Dra. Barbara Oliva Ulloa | Neuroradiólogo, Hospital Carlos Van Buren, Valparaiso. Universidad de Valparaiso.*
- 10:45 a 11:00 Receso:** Mitad de curso.
- 11:00 a 11:50 Conferencia:** Estudios de imagen en síndromes dismórficos.
*Dra. Adriana Ruiz Herrera | Médico Genetista, Médica Campestre; León, Guanajuato.
Dr. Oziel Jahel Valles Pérez | Médico Radiólogo. Médica Campestre; León, Guanajuato.*
- 11:50 a 12:40 Conferencia:** Interpretación clínico-radiológica de la serie ósea en el abordaje de displasias óseas.
*Dra. María Hortensia Valdéz de la Torre | Médico Genetista Hospital Shriners.
Dr. Sergio Saldaña Pimentel | Jefatura Radiología Hospital Shriners. Dalinde Centro Médico; Ciudad de México.*
- 12:40 a 13:30 Conferencia:** Marcadores y hallazgos ultrasonográficos de primero y segundo trimestre y su abordaje genético perinatal.
*Dr. Samuel Gómez Carmona | Médico Genetista CRIT Chiapas, Alta especialización diagnóstico prenatal.
Dra. Mónica Villar Castillo | Medicina fetal, Hospital Materno Infantil Chiapas.*

XLVI CONGRESO NACIONAL
de Genética Humana
Modalidad Híbrida

1 de 5 Curso de especialización Precongreso

HERRAMIENTAS DIAGNÓSTICAS EN ESTUDIOS DE IMAGENOLÓGIA PARA EL GENETISTA CLÍNICO EN SU PRÁCTICA DIARIA

Transmisión en vivo

Sábado 9 Octubre
08:00 a 15:00hrs

15 puntos para certificación del Consejo Mexicano de Genética A.C.

Consumo personalizado hasta el 30 de enero de 2022

Registro indispensable:
www.amgh.org.mx

Herramientas diagnósticas en estudios de imagenología para el genetista clínico en su práctica diaria.

Curso de Especialización Precongreso 1 de 5

Horario CDMX 09 de Octubre

13:30 a 14:20 Conferencia: Estudios de imagenología y su correlación clínico-radiológica en las alteraciones de la diferenciación sexual.

Dr. Jorge Acosta León / Clínica. Nuevo Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca"; Guadalajara, Jalisco.

Dr. Eloy Norberto López Marure / Radiología. Unidad de Patología Clínica en Guadalajara, Jalisco.

14:20 a 15:00 Interacción: Sesión de preguntas y respuestas.

Dr. Alejandro Gaviño Vergara / CRIT-Quintana Roo. Cancún, Q. Roo.

15:00 a 23:00 Examen: Final

Enfermedades lisosomales en México: lo que sabemos, lo nuevo y los retos por venir.

Curso de Especialización Precongreso 2 de 5

Horario CDMX 16 de Octubre

XLVI
CONGRESO NACIONAL
de Genética Humana
Modalidad Híbrida

2 de 5 Curso de especialización
Precongreso

**ENFERMEDADES LISOSOMALES
EN MÉXICO: LO QUE SABEMOS,
LO NUEVO Y LOS RETOS POR VENIR**

Transmisión en vivo
**Sábado 16
Octubre**
08:00 a 14:00hrs

12 puntos
para recertificación del Consejo
Mexicano de Genética A.C.

Consumo personalizado hasta
el 30 de enero de 2022

Registro indispensable:
www.amgh.org.mx

07:00 a 08:00

Examen: Inicial.

08:00 a 08:05

Conferencia: Panorama de enfermedades lisosomales en México; lo que sabemos, lo nuevo y los retos por venir.
Dr. Pablo Francisco Radillo Díaz / Sanofi Genzyme México.

08:05 a 08:10

Conferencia: Enfermedad de Pompe. Retos clínicos de diagnóstico en México.
Dr. Edwin Steven Vargas Cañas / Clínica de Nervio y Músculo, "Manuel Velasco Suárez".

08:10 a 08:25

Conferencia: ¿Qué debemos aprender sobre el diagnóstico de Enfermedad de Pompe de inicio tardío en México?. Presentación de caso clínico.
Dr. Isha Solís Sánchez / Centro Neurológico del Hospital Español de Veracruz.

08:25 a 08:35

Conferencia: Discusión entre expertos 1.
Dr. Isha Solís Sánchez / Centro Ne

08:50 a 09:00

Conferencia: Discusión entre expertos 2.
*Dra. Diana Mónica Anaya Castro / Hospital San José de Hermosillo.
Dr. Alberto Hidalgo Bravo / Departamento de Medicina Genómica.
Instituto Nacional de Rehabilitación, Ciudad de México.*

09:00 a 09:15

Conferencia: Qué sabemos de las alteraciones genéticas en pacientes mexicanos con Enfermedad de Pompe de inicio tardío.
Dra. Valentina Martínez Montoya / Sanofi Genzyme México.

09:15 a 09:25

Conferencia: Discusión entre expertos 3.
*Dra. Valentina Martínez Montoya / Sanofi Genzyme México.
Dr. José Elías García Ortiz / División de Genética - Centro de Investigación Biomédica de Occidente, IMSS. Guadalajara, Jalisco.*

09:25 a 09:40

Conferencia: ¿Y el pulmón en Pompe qué?. Tips para una evaluación integral en pacientes con LOPD e importancia de la valoración por Neumología.
Dra. Bertha Nachelly Orozco González / Hospital Santa Ana Zapopan, Jalisco.

09:40 a 09:55

Receso: Primer descanso.

09:55 a 10:10

Conferencia: Particularidades de la miopatía y la HiperCKemia en Enfermedad de Pompe. ¿Qué hemos aprendido en los últimos años?
Dr. Benjamín Torres Octavo / Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán".

Enfermedades lisosomales en México: lo que sabemos, lo nuevo y los retos por venir.

Curso de Especialización Precongreso 2 de 5

Horario CDMX 16 de Octubre

- 10:10 a 10:25 Conferencia:** Perlas clínicas para el diagnóstico de Síndromes Neuromusculares como diagnósticos diferenciales de Enfermedad de Pompe.
Dra. Ekaterina Kazakova | Sanofi Genzyme México.
- 10:25 a 10:40 Conferencia:** Evolución clínica de la marcha en pacientes con Enfermedad de Pompe de inicio tardío.
Dra. Elizabeth León Manríquez | Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez".
- 10:40 a 11:15 Interacción:** Sesión de preguntas y respuestas 1.
Dr. Edwin Steven Vargas Cañas | Clínica de Nervio y Músculo, "Manuel Velasco Suárez".
- 11:15 a 11:30 Receso:** Segundo descanso.
- 11:30 a 11:50 Conferencia:** Enfermedad de Gaucher: respuesta a tratamiento de reemplazo enzimático, experiencia en un Hospital de tercer nivel.
Dra. Magdalena Cerón Rodríguez | Pediatría - Hospital Infantil de México "Federico Gómez", Ciudad de México.
- 11:50 a 12:10 Conferencia:** Calidad de vida en pacientes mexicanos con Enfermedad de Gaucher en TRE.
Dra. Magdalena Cerón Rodríguez | Pediatría - Hospital Infantil de México "Federico Gómez", Ciudad de México.
- 12:10 a 12:30 Conferencia:** Estudio de poblaciones de riesgo para el diagnóstico de pacientes con Enfermedad de Fabry, experiencia en México.
Dra. Marisol González González | Hospital Ángeles del Pedregal.
- 12:30 a 12:50 Conferencia:** Manifestaciones nefrológicas en la Enfermedad de Fabry.
Dr. Luis Filadelfo Budar Fernández | Centro Médico Nacional de Veracruz UMAE 14 IMSS.
- 12:50 a 13:10 Conferencia:** Claves en el diagnóstico de las formas atenuadas en MPS I.
Dra. Carmen Araceli Arellano Valdéz | UMAE Hospital de Pediatría, CMNO, Guadalajara, Jalisco.
- 13:10 a 13:25 Conferencia:** El futuro en el manejo de ASMD.
Dr. Pablo Francisco Radillo Díaz | Sanofi Genzyme México.
- 13:25 a 14:00 Interacción:** Sesión de preguntas y respuestas 2 y cierre.
Dra. Lisette Arnaud López | Nuevo Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca", Guadalajara, Jalisco.
- 14:00 a 23:00 Examen:** Final

Enfermedad de Fabry.

Curso de Especialización Precongreso 3 de 5

Horario CDMX 23 de Octubre



XLVI
CONGRESO NACIONAL
de Genética Humana
Modalidad Híbrida

3 de 5 Curso de especialización Precongreso

ENFERMEDAD DE FABRY

Transmisión en vivo
Sábado 23 Octubre
08:00 a 14:00hrs

Consumo personalizado hasta el 30 de enero de 2022

Registro indispensable:
www.amgh.org.mx

07:00 a 08:00

Examen: Inicial.

08:00 a 08:30

Conferencia: Introducción.

Dr. David Eduardo Cervantes Barragán | Hospital Central Sur de Alta Especialidad – PEMEX. Ciudad de México.

08:30 a 09:00

Conferencia: Biomarcadores para diagnóstico y estadificación de la enfermedad de Fabry.

Dr. Luis Eduardo Figuera Villanueva | División de Genética - Centro de Investigación Biomédica de Occidente, IMSS. Guadalajara, Jalisco.

09:00 a 09:30

Conferencia: Interpretación de variantes genéticas de significado incierto (VUS).

Dra. Alejandra Camacho Molina | ISSSTE.

09:30 a 10:00

Conferencia: Queratopatía Fabry, manifestaciones y cambios.

Dr. Ericka Gabriela Vizzuett Mendoza | Hospital Central Sur de Alta Especialidad – PEMEX; Ciudad de México.

10:00 a 10:30

Conferencia: Nefropatía y trasplante renal.

Dr. Alfonso Huante Anaya | Hospital Médica Sur; Ciudad de México.

10:30 a 11:00

Receso: RECESO.

11:00 a 11:30

Conferencia: Manifestaciones cardíacas en pacientes con formas clásicas o subtipos cardíacos.

Dr. Enrique Alexander Berríos Bárcenas | Hospital Español; Ciudad de México.

11:30 a 12:00

Conferencia: Enfermedad de Fabry-una causa rara de parkinsonismo de inicio temprano.

Dr. Javier Ibarra Hernández | Nefrología Integral de Los Mochis; Los Mochis, Sinaloa.

12:00 a 12:30

Conferencia: Evaluación integral del paciente Fabry.

Dr. Javier Ibarra Hernández | Nefrología Integral de Los Mochis; Los Mochis, Sinaloa.

12:30 a 13:00

Conferencia: Enfermedad de Fabry manejo y seguimiento durante la pandemia por virus SARs-CoV2.

Dr. Luis Francisco Pineda Galindo | UMAE Especialidades del CMN La Raza IMSS; Ciudad de México.

13:00 a 13:30

Interacción: Sesión de preguntas y respuestas.

13:30 a 23:00

Examen: Final.

Herramientas de Análisis de Variantes Génicas.

Curso de Especialización Precongreso 4 de 5

Horario CDMX 30 de Octubre

- 08:00 a 08:15 Conferencia:** Introducción.
Dr. Coztli Ocelotl Azotla Vilchis.
- 08:15 a 09:05 Conferencia:** Estructura y función de genes y proteínas, tipos de variantes génicas y su efecto en las proteínas. Mecanismos de dominancia.
MC Kasandra Aguilar Cázarez.
- 09:05 a 09:55 Conferencia:** Análisis de datos de Secuenciación Masiva.
MC Aurora Labastida Martínez / Omics Analysis.
- 09:55 a 10:45 Conferencia:** Análisis in silico de variantes génicas
MC Jairo Hurtado Cortés.
- 10:45 a 11:00 Receso:** Mitad de curso.
- 11:00 a 11:50 Conferencia:** Revisión de variantes para diagnóstico clínico.
Dr. Coztli Ocelotl Azotla Vilchis.
- 11:50 a 12:40 Conferencia:** Modelamiento de proteínas y predicción de cambios en estructura por efecto de variantes génicas.
Dr. en C. Otoniel Maya Lucas.
- 12:40 a 13:30 Conferencia:** Mutagénesis dirigida.
MC Ulises Omar García Lepe.
- 13:30 a 14:20 Conferencia:** Estudio de variantes génicas en modelos celulares y animales.
Dr. en C. Lennon Meléndez Aranda.
- 14:20 a 15:00 Interacción:** Preguntas y comentarios.

XLVI
CONGRESO NACIONAL
de Genética Humana
Modalidad Híbrida

4 de 5 Curso de especialización Precongreso

HERRAMIENTAS DE ANÁLISIS DE VARIANTES GÉNICAS

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

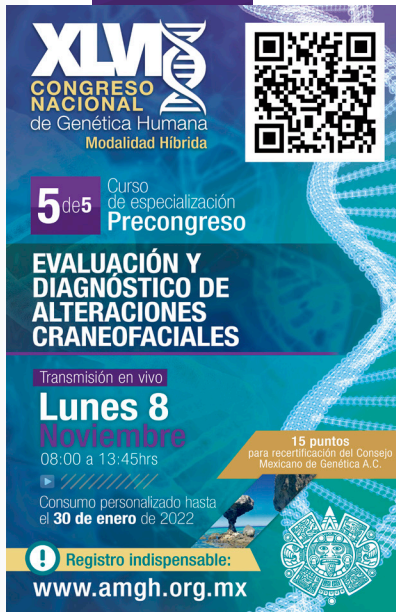
Consumo personalizado hasta el 30 de enero de 2022

Registro indispensable:
www.amgh.org.mx

Evaluación y diagnóstico de alteraciones craneofaciales.

Curso de Especialización Precongreso 5 de 5

Horario CDMX 08 de Noviembre



XLVI
CONGRESO NACIONAL
de Genética Humana
Modalidad Híbrida

5 de 5 Curso de especialización Precongreso

EVALUACIÓN Y DIAGNÓSTICO DE ALTERACIONES CRANEOFACIALES

Transmisión en vivo
Lunes 8
Noviembre
08:00 a 13:45hrs

15 puntos para certificación del Consejo Mexicano de Genética A.C.

Consumo personalizado hasta el 30 de enero de 2022

Registro indispensable:
www.amgh.org.mx

- | | |
|---------------|--|
| 07:00 a 08:00 | Examen: Inicial. |
| 08:00 a 08:30 | Conferencia: Embriología craneofacial y sus bases moleculares.
<i>Med. Esp. Laura Rosa Cornejo Roldán.</i> |
| 08:30 a 09:00 | Conferencia: Craneosinostosis.
<i>Dra. Laura Gabriela Flores Peña .</i> |
| 09:00 a 09:30 | Conferencia: Fisuras faciales.
<i>Med. Esp. Laura Rosa Cornejo Roldán.</i> |
| 09:30 a 10:00 | Conferencia: Labio y paladar hendido.
<i>Dra. Yuritzi Santillán Hernández I.</i> |
| 10:00 a 10:30 | Conferencia: Genética asociada a la patología audiológica.
<i>Dr. Guillermo Jesús Sauza Moreno.</i> |
| 10:30 a 11:00 | Conferencia: Deformaciones por enfermedades metabólicas.
<i>Dra. Carmen Amor Avila Rejón I UMAE Hospital de Especialidades No. 14 IMSS, Facultad de Medicina Región Veracruz - Universidad Veracruzana. Veracruz, Ver.</i> |
| 11:00 a 11:15 | Receso: Mitad de curso. |
| 11:15 a 11:45 | Conferencia: Síndrome de Treacher Collins.
<i>Dra. María Del Carmen Chima Galán I Centro Médico Nacional 20 de Noviembre. ISSSTE. Ciudad de México.</i> |
| 11:45 a 12:15 | Conferencia: Manejo quirúrgico de las malformaciones craneofaciales.
<i>Dr. Fernando Quintanilla Vargas.</i> |
| 12:15 a 12:45 | Conferencia: Genética del oído y síndromes asociados.
<i>Dra. Beatriz Elizabeth De la Fuente Cortez I Facultad de Medicina, UANL. Monterrey, N.L.</i> |
| 12:45 a 13:15 | Conferencia: Genética del diente.
<i>Dra. Beatriz Elizabeth De la Fuente Cortez I Facultad de Medicina, UANL. Monterrey, N.L.</i> |
| 13:15 a 13:45 | Interacción: Sesión de preguntas y respuestas. |
| 13:45 a 23:00 | Examen: Final. |

Aplicaciones médicas y de laboratorio en genética Humana.

Curso Tradicional Precongreso

Horario CDMX 09 de Noviembre

- | | |
|---------------|---|
| 07:00 a 08:00 | Examen: Inicial. |
| 08:00 a 08:30 | Conferencia: Bases moleculares de la herencia.
<i>Dra. Melva Gutiérrez Angulo Centro Universitario de los Altos, UdeG, Tepatlán, Jalisco.</i> |
| 08:30 a 09:00 | Conferencia: Herencia mendeliana.
<i>Dra. Yuritzi Santillán Hernández I.</i> |
| 09:00 a 09:30 | Conferencia: Citogenómica aplicada al diagnóstico clínico.
<i>QFB Luz María Garduño Zarazúa Hospital de Pediatría, CMN SXXI-IMSS. Ciudad de México.</i> |
| 09:30 a 10:00 | Conferencia: NGS aplicado a la práctica clínica.
<i>Dra. Marcela Fragoso Benítez GD Technologies, CDMX.</i> |
| 10:00 a 10:30 | Conferencia: Tamiz metabólico en el recién nacido.
<i>Dra. Juana Inés Navarrete Martínez Vicepresidenta AMGH.</i> |
| 10:30 a 11:00 | Conferencia: Enfermedades raras.
<i>Dra. Lisette Arnaud López Nuevo Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca", Guadalajara, Jalisco.</i> |
| 11:00 a 11:30 | Receso: Mitad de curso. |
| 11:30 a 12:00 | Conferencia: Genodermatosis frecuentes en la práctica clínica.
<i>Dr. Francisco Gabino Zúñiga Rodríguez Médico Cirujano y Partero. Médico Especialista en Genética Médica.</i> |
| 12:00 a 12:30 | Conferencia: Datos clínicos clave para el diagnóstico de enfermedades genéticas en el recién nacido.
<i>Dr. Jaime Asael López Valdéz Centenario Hospital Miguel Hidalgo, Aguascalientes, Ags.</i> |
| 12:30 a 13:00 | Conferencia: Trastornos por expansión de microsatélites.
<i>Dr. Alejandro Gaviño Vergara CRIT-Quintana Roo. Cancún, Q. Roo.</i> |
| 13:00 a 13:30 | Conferencia: Síndromes de predisposición a cáncer: claves en el diagnóstico y asesoramiento genético.
<i>Dra. Jazmín Arteaga Vázquez Departamento de Genética, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México.</i> |
| 13:30 a 14:00 | Conferencia: Asesoramiento genético.
<i>Dra. Beatriz Elizabeth De la Fuente Cortez Facultad de Medicina, UANL. Monterrey, N.L.</i> |
| 14:00 a 14:30 | Interacción: Sesión de preguntas y respuestas.
<i>Dr. José Elías García Ortiz División de Genética - Centro de Investigación Biomédica de Occidente, IMSS. Guadalajara, Jalisco.</i> |
| 14:30 a 23:30 | Examen: Final. |



XLVI
CONGRESO NACIONAL
de Genética Humana
Modalidad Híbrida

Curso Tradicional
Precongreso

**APLICACIONES MÉDICAS
Y DE LABORATORIO EN
GENÉTICA HUMANA**

Transmisión en vivo
**Martes 9
Noviembre**
08:00 a 15:00hrs

Consumo personalizado hasta
el 30 de enero de 2022

Registro indispensable:
www.amgh.org.mx

Horario CDMX **Martes 09 de Noviembre**

18:00 a 12:00 Inauguración.

Actividad Social: *Un exquisito coctel de bienvenida, nos dió el momento perfecto para compartir experiencias y dar inicio a este evento.*



Horario CDMX **Miércoles 10 de Noviembre**

08:00 a 10:00 **Simposio 1:** Nuevas estrategias terapéuticas en errores innatos del metabolismo.

08:00 a 10:00 **Simposio 2:** Mosaicismo en la era de la Citogenómica: más allá de la interpretación clínica.

08:00 a 10:00 **Simposio 3:** Embriología molecular de corazón.

08:00 a 10:00 **Simposio 4:** Abordajes ómicos en medicina traslacional.

10:00 a 12:00 **Expo comercial.**

12:00 a 14:00 **Conferencias magistrales.**

14:00 a 16:00 **Simposio BIOMARIN:** Caracterización clínica de Enfermedades Lisosomales Específicas.

14:00 a 15:45 **Simposio JANSSEN.**

14:00 a 15:50 **Simposio PFIZER:** Análisis Fenotípico de las Enfermedades Raras.

16:00 a 19:00 **Trabajos libres.**

20:00 a 22:00 **Cultural.**

Actividad Social: *Conocer nuevos lugares, paisajes y acontecimientos, para poder conservar un recuerdo de La Paz.*



Horario CDMX

Jueves 11 de Noviembre

- 08:00 a 10:00** **Simposio 5:** Diagnóstico Prenatal y Cirugía Fetal de las malformaciones del sistema nervioso, un abordaje multidisciplinario de un problema de salud en México.
- 08:00 a 10:00** **Simposio 6:** Síndrome de cáncer hereditario: patogénesis y diagnóstico.
- 08:00 a 09:55** **Simposio 7:** Una Mirada a las RASopatías: Dismorfología, Cáncer y Tratamiento.
- 08:00 a 10:00** **Simposio 8:** Acondroplasia: Nuevos horizontes en un camino conocido.
- 10:00 a 12:00** **Expo comercial.**
- 12:00 a 13:00** **Conferencias magistrales.**
- 14:00 a 15:00** **Simposio CHIESI:** Alfa-manosidosis: Un vistazo a la prueba genética.
- 14:00 a 15:00** **Simposio TAKEDA:** Infusión modular en pacientes con Enfermedades Lisosomales.
- 14:00 a 16:00** **Simposio BIOGEN.**
- 16:00 a 19:00** **Trabajos libres.**
- 20:00 a 22:00** **Asamblea CMG.**

Horario CDMX

Viernes 12 de Noviembre

- 08:00 a 10:00** **Simposio 9:** La genética del síndrome de Down a 21 años de la secuenciación del cromosoma 21.
- 08:00 a 10:00** **Simposio 10:** Genómica clínica de ataxias hereditarias.
- 08:00 a 10:00** **Simposio 11:** Síndromes de Ehlers Danlos y trastornos del espectro hiper móvil.
- 08:00 a 10:00** **Simposio 12:** Validación de métodos de hibridación in situ con fluorescencia para laboratorios clínicos.
- 10:00 a 12:00** **Expo comercial.**
- 12:00 a 14:00** **Conferencias magistrales.**
- 14:00 a 16:00** **Simposio GDT, NGS, ¿Qué, cómo, cuándo, dónde y por qué?.**
- 14:00 a 16:00** **Simposio PFIZER:** Panel Multidisciplinario BRCA .
- 14:00 a 16:00** **Simposio QIAGEN.**
- 16:00 a 18:00** **Mesa de debate:** ¿Es hora de crear un Colegio Mexicano de Genética?.
- 16:00 a 19:00** **Trabajos libres.**
- 20:00 a 22:00** **Asamblea AMGH.**

Horario CDMX **Sábado 13 de Noviembre**

08:00 a 12:00 Genopardy Sr.

12:00 a 14:00 Clausura.

Actividad Social: *Nuestra tradicional actividad cobra fuerza en este evento y nos permite pasar un momento de diversión y conocimiento.*



**Participa en esta actividad
¡desde cualquier lugar!**

Participa del
1 al 12
de Noviembre

INICIO

Ingresas tu selfie, ubicación y horario de inicio.



FINAL

Ingresas tu selfie, ubicación y horario final.



RANKING

Compara tus resultados con los demás competidores en la web.



Actividad Social: *Así fue nuestra convocatoria para fomentar las actividades deportivas en esta nueva modalidad híbrida. El esfuerzo y constancia se vió reflejado en nuestras categorías de 3 y 5 Km*

Dra. Clair A. Francomano

| Universidad de Indiana EUA

Dra. Melania Abreu González

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

Dra. Isabel Alvarado Cabrero

| Centro Médico Nacional, Siglo XXI, Ciudad de México.

Prof. Mathieu Anheim

| Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire

Dra. Amelia Eva Aránega Jiménez

| Universidad de Jaén.

Dr. Manuel Arteaga Martínez

Dra. Carmen Amor Avila Rejón

| UMAE Hospital de Especialidades No. 14 IMSS, Facultad de Medicina Región Veracruz - Universidad Veracruzana. Veracruz, Ver.

Dr. Cuauhtli Nacxiti Azotla Vilchis

| Genos Médica. Ciudad de México.

Dra. Adriana Ballezá Estrada

| ThermoFisher, España

Lic. Víctor Hugo Caballero Gutiérrez

| Director General del Instituto Sudcaliforniano de Cultura

Dra. Alejandra Camacho Molina

| ISSSTE

Dr. Félix Julián Campos García

| Laboratorio de Genética, TamizMas. Mérida, Yucatán.

José Manuel Carranza

| Sales Application Specialist. QIAGEN Cd Mx

Dra. Denise Cavalcanti

| Professora Associada de Genética Médica Facultad de Ciencias Medicas, Universidad Estadual de Campinas (UNICAMP). Campinas, Sao Paulo, Brasil.

Dr. David Eduardo Cervantes Barragán

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

MC Alicia Beatriz Cervantes Peredo

| Servicio de Genética, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga; Facultad de Medicina, UNAM. Ciudad de México.

Dra. Verónica Cornejo Espinoza

| Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos de la Universidad de Chile.

Dra. Lourdes Cecilia Correa Gonzalez

| Hospital General de Zona No. 1, IMSS, San Luis Potosí, S.L.P.

Dr. David José Dávila Ortiz de Montellano

| Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Ciudad de México.

Dra. Joanna Lucía Delgado Falcón Cooper

| Laboratorio AKRIVIA, CDMX

Dr. Sinhué Díaz Cuéllar

Dra. Mev Domínguez Valentín

| Institute for Cancer Research, Oslo University Hospital.

Dr. Salvador Espino y Sosa

| Instituto Nacional de Perinatología

Dr. Alejandro Fainboim

Dr. Moisés Óscar Fiesco Roa

| Facultad de Medicina, UNAM. Ciudad de México.

Dr. Luis Leonardo Flores Lagunes

| Instituto Nacional de Medicina Genómica. Ciudad de México.

Dra. Marcela Frago Benitez

| GD Technologies, CDMX

Dra. Carmen Julia Gaona Tapia

| Centro Médico Nacional "La Raza", IMSS

Dr. José Elías García Ortiz

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

Dra. Isabel García Peláez

| Universidad Panamericana.

QFB Luz María Garduño Zarazúa

| Hospital de Pediatría, CMN SXXI-IMSS. Ciudad de México.

Dr. Roberto Francisco Garibaldi Covarrubias

| Médico adscrito; Hospital de Pediatría, Zapopan, Jalisco.

Dr. Saúl Jesús Garza Morales

| Hospital Español

Dra. Leslie B. Gordon

| Medical Director, The Progeria Research Foundation.

Dra. Patricia Grether González

| Centro Médico ABC, Colegio de Bioética. Ciudad de México.

Dra. Karen Gripp

| Genetics, Division of Genetics, Department of Pediatrics, Nemours/Alfred. duPont Hospital for Children

Dr. Andrea Gross

| Pediatric Oncology Branch, NCI

Dr. Alan Hakim

| Sociedad de Ehlers Danlos, Reino Unido.

Dr. Alvaro Hermida Ameijeiras

| Especialista en Medicina Interna, Unidad de Enfermedades Metabólicas Congénitas.

Dr. Alberto Hidalgo Bravo

| Departamento de Medicina Genómica. Instituto Nacional de Rehabilitación, Ciudad de México.

Dr. Alfredo Hidalgo Miranda

| Instituto Nacional de Medicina Genómica.

M.Sc. Ph.D. Brynn Levy

| Professor of Pathology & Cell Biology at CUMC.

Dra. Marisol López López

| Departamento de Sistemas Biológicos, UAM Xochimilco. Ciudad de México.

Dr. Jaime Asael López Valdéz

| Centenario Hospital Miguel Hidalgo, Aguascalientes, Ags.

Dra. Fransiska Malfait

| Universidad de Ghent, Bélgica.

Dr. Charles Marques Lourenço

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

Dra. Dora Gilda Mayén Molina

| Unidad de Genética, Hospital Ángeles Lomas

QFB Estefanía Mejía Cauich

MD, PhD Nicolle Miller

| Executive Director, Molecular Diagnostics Global Medical Affairs, Ultragenyx Pharmaceutical Inc, California, EUA

Dr. José Humberto Nicolini Sánchez

| Instituto Nacional de Medicina Genómica

Biól. Karem Nieto Martínez

| Facultad de Medicina, UNAM. Ciudad de México.

Dra. Maria Fernanda Noriega Iriondo

| Hospital Universitario, Nuevo León.

Dr. Miguel Ángel Noriega Juárez

| GD Technologies, CDMX

Dr. Guillermo Pacheco Cuellar

| Médico Genetista adscrito al Servicio de Oncología Médica, Estado de México.

Biol. David Palencia Céspedes

| CARPERMOR

Dr. Leonardo Perez Mejia

Dra. Alejandra María Pérez Sastre

| Sistemas Genómicos, España

MD FACMG Daniel Pineda Alvarez

| Director Médico Invitae. West Palm Beach, FL, USA

Dr. Adrian R. Krainer

| Fundación St. Giles, Centro Oncológico Cold Spring Harbor Laboratory. Laurel Hollow, NY, USA.

Dr. Miguel Ángel Ramírez García

| Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Ciudad de México.

Dr. Jorge Ramírez Zenteno

MD David Rodriguez Buritica

| Associate Professor, Division of Genetics, Department of Pediatrics McGovern Medical School. The University of Texas Health Science Center at Houston. Houston, TX, USA.

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.

Dra. Consuelo Salas Labadía

| Instituto Nacional de Pediatría.

Dr. Roberto Sandoval

Dr. Douglas Stewart

| Clinical Genetics Branch, NCI

Dra. Keiko Taniguchi Ponciano

| Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

Dr. Felipe Vaca Paniagua

| Facultad de Estudios Superiores Iztacala, UNAM.

Dra. Silvia Vidal Millán

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

Dr. Gildardo Zafra De La Rosa

- CIG-01 Análisis clínico y citogénético-molecular en una paciente con síndrome de emanuel asociado a hiperpigmentación y defecto transversal
- CIG-02 Deleción intersticial del brazo largo del cromosoma 13 en un paciente con retinoblastoma unilateral y dismorfias craneofaciales. Caracterización clínica y citogenómica
- CIG-03 Expansión del fenotipo de Síndrome de deleción 1q21.1, a propósito de un caso.
- CIG-04 Síndrome 48, XXYY y su asociación con pubertad rápidamente progresiva: presentación de un caso y revisión de la literatura
- CIG-05 Síndrome de inversión duplicación 15q. Caracterización citogenética y descripción clínica de un paciente con cromosoma psu idic(15)(q12)
- CIG-06 Variación del número de copias en la región 15q11-q13.3 en dos pacientes con retraso global del desarrollo.
- EPG-01 Identificación de restos humanos de un adulto mediante el análisis de ADN aislado de sus dientes deciduos.
- EPG-02 Identificación de Variantes Patogénicas Responsables de Errores Innatos del Metabolismo en Población Mexicana: Frecuencia de Portadores y Estimación de Prevalencia
- EPG-03 Programa de Tamizaje Auditivo 2009-2020: Frecuencia de variantes genéticas dentro del abordaje diagnóstico de pacientes con sospecha para hipoacusia en México.
- EPG-04 Variantes MTHFR 677C>T (rs1801133) y 1298A>C (rs1801131) en pacientes con cardiopatías congénitas no síndromicas del occidente de México
- FFG-01 Impacto del tratamiento de VPA sobre los marcadores de envejecimiento longitud telomérica y CN-DNAmt en pacientes con epilepsia.
- GBQ-01 Análisis bioquímico y molecular de quitotriosidasa en población mexicana.
- GBQ-03 Caracterización clínica y molecular de la variante homocigota (p.a216p) en cyp27a1 en una familia mexicana con xantomatosis cerebrotendinosa.
- GBQ-04 Diagnóstico bioquímico del síndrome de inmunodeficiencia combinada severa en un centro de referencia mexicano.
- GBQ-05 Encefalopatía aguda fatal en dos hermanos con deficiencia de otc causada por la variante (p.r277w).
- GBQ-06 Experiencia en el análisis de ácidos orgánicos en orina del laboratorio de genética bioquímica del Hospital Universitario José E. González.
- GBQ-07 Reporte de caso de una familia mexicana con alfa mannosidosis y una nueva variante probablemente patogénica en el gen MAN2B1.
- GEC-01 Alta tasa diagnóstica en anomalías oculares complejas y alteraciones sistémicas de etiología desconocida mediante el uso de secuenciación de exoma completo
- GEC-02 Haplotipo de PPARG con evidencia de selección positiva en población mexicana modifican el perfil transcripcional de tejido adiposo
- GEC-03 Identificación de variantes genéticas asociadas a resistencia a la insulina en niños Mayas
- GEC-04 Identificación de variantes genéticas asociadas al desarrollo de diabetes en la población mestiza mexicana
- GEC-05 Mielomeningocele: Caracterización de variantes genéticas de riesgo en una muestra de casos de familias mexicanas.
- GEC-06 Variantes en los genes linc00871 y slc28a2 con huellas de selección positiva se asocian con enfermedad arterial coronaria y parámetros cardiometabólicos en población mexicana

- GEM-01 Abordaje clínico y estudios de imagen en familias con espectro facio-auriculo-vertebral para brindar un asesoramiento genético más certero
- GEM-02 ADS XX testicular; hallazgo imprevisto en un paciente con síndrome de Noonan.
- GEM-03 Análisis clínico de una cohorte de 51 pacientes del Hospital Infantil de México Federico Gómez con complejo OEIS
- GEM-04 Análisis de factores ambientales asociados a la presencia de cardiopatías congénitas en pacientes con trisomía 21 en el Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG)
- GEM-05 Angioqueratomas difusos congénitos: ¿Marcadores tempranos de enfermedad lisosomal?
- GEM-06 Anomalías nefrourológicas por ultrasonografía en recién nacidos con síndrome Down: estudio de casos y controles
- GEM-07 Anomalías oculares en cámara anterior, síndrome nefrótico de inicio infantil y glomeruloesclerosis focal y segmentaria asociados a variantes en LAMB2 compatibles con síndrome de Pierson: reporte de un caso.
- GEM-08 Aplicación práctica de la bioinformática clínica en el campo de la genética médica.
- GEM-09 Ataxia-Telangiectasia con presencia de variantes bi-alelicas en ATM y elevación de oncofetoproteína.
- GEM-10 Atrofia Muscular Espinal tipo 3b. Reporte de un caso
- GEM-11 Características Fenotípicas y Genotípicas de Pacientes Mexicanos con Defectos Congénitos de la Glicosilación
- GEM-12 Caso clínico: síndrome de fibromatosis hialina, una enfermedad ultra-rara
- GEM-13 Coloboma ocular en un paciente con síndrome schuurs-hoeijmakers
- GEM-14 Conexión anómala total de venas pulmonares con diagnóstico de microdelección 15q11.2 que coexiste con microdelección 22q11.2 en mosaico.
- GEM-15 Cutis verticis gyrata congénito en una paciente con síndrome Turner
- GEM-16 Deficiencia de fructosa-1,6-bisfosfatasa: reporte de un caso
- GEM-17 Delección 15q26.3 en una paciente con talla baja atribuible a haploinsuficiencia del gen igf1r
- GEM-18 Descripción epidemiológica de una serie de casos de pacientes pediátricos con diagnóstico de ataxia crónica en el servicio de Genética Médica de la UMAE Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza" del Centro Médico Nacional La Raza en el periodo de 2015 a 2020.
- GEM-19 Descripción fenotípica de tres pacientes con diferentes cariotipos de monosomía 21
- GEM-20 Detección de síndrome de Peutz-Jeghers en paciente de 4 años y análisis de segregación familiar: reporte de caso
- GEM-21 Diagnóstico clínico-radiológico y molecular de exostosis múltiple relacionado a una variante nueva en extl1 asociado a crisis epilépticas por posible implicación de casr.
- GEM-22 Diagnóstico molecular en las enfermedades neuromusculares (ENM). Serie de casos
- GEM-23 Diarrea Sindrómica. Síndrome Trico – Hepato – Enterico: Reporte de caso clínico.
- GEM-24 Displasia acromandibular: reporte de un caso de presentación temprana
- GEM-25 Displasia Metafisaria sin Hipotricosis en una paciente con dos variantes nuevas Heterocigotas(n.97_98dup y n.221T>C) en RMRP.
- GEM-26 Doble heterocigosidad de variantes patogénicas BRCA1 y BRCA2 en una paciente mexicana con cáncer de mama bilateral sincrónico
- GEM-27 El análisis molecular en portadores de alelos intermedios del gen HTT, devela otras fenocopias de enfermedad de Huntington.

- GEM-28 Enfermedad de Danon: Reporte caso y revisión de la literatura.
- GEM-29 Enfermedad de Pompe de Inicio Tardío que Simula Enfermedad de Motorneurona Inferior Reporte de 1 Caso de Presentación Atípica
- GEM-30 Enfermedad de sustancia blanca evanescente: Reporte de 2 casos de pacientes mexicanos.
- GEM-31 Enfermedad por retención de quilomacrón: Reporte de caso con nueva variante en SAR1B
- GEM-32 Evolución y respuesta al tratamiento enzimático de tres pacientes con Enfermedad de Pompe de inicio tardío.
- GEM-33 Expansión del Fenotipo del Síndrome de NOONAN-LIKE con cabello Anágeno Suelto-1 asociado a la variante p.(S2G) En SHOC2.
- GEM-34 Genotipo y características clínicas de 7 niños mexicanos con Pompe infantil clásico y no clásico.
- GEM-35 Hernia diafragmática congénita en el Hospital Universitario de la Universidad Autónoma de Nuevo León.
- GEM-36 Heterogeneidad alélica e impronta genómica en el gen GNAS: reporte de un caso con osteodistrofia hereditaria de Albright.
- GEM-37 Identificación de dos variantes nuevas en el Gen PheX de Novo en pacientes mexicanas con Hipofosfatemia ligada Al X.
- GEM-38 Identificación de nueva variante patogénica en el gen TGM1, en pacientes con ictiosis laminar en la región de las Altas Montañas de Veracruz: Análisis clínico y molecular.
- GEM-39 Identificación de trastornos de la N-glicosilación en pacientes adultos con afectación del SNC de etiología desconocida mediante el estudio de Isoelectroenfoque de Transferrina.
- GEM-40 Insulinoma como presentación clínica en una familia con Síndrome de Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 1.
- GEM-41 Leucoencefalopatía hereditaria difusa con esferoides axonales y glía pigmentada: presentación de dos casos
- GEM-42 Monosomía parcial 18p y trisomía parcial 17q: segundo caso reportado en la literatura, heredado y con ausencia unilateral de arteria pulmonar derecha
- GEM-43 Mosaicismo cromosómico y su implicación en la caracterización clínica de pacientes con mosaico pigmentario
- GEM-44 Paciente del Norte de México con Síndrome de Weiss-Kruzka por delección 9q31.2q-31.3
- GEM-45 Perfil de la consulta de genética en un hospital de tercer nivel
- GEM-46 Primera familia de origen Hispano con mutación germinal en el gen PDGFRA y fenotipo asociado.
- GEM-47 Reporte de dos pacientes con displasia ósea, afectación renal y variantes nuevas en los genes ciliares IFT142 e IFT140 en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.
- GEM-48 Reporte de un paciente con fenotipo severo del Síndrome MOWAT-WILSON.
- GEM-49 Reporte de un paciente con síndrome de Johanson-Blizzard y síndrome colestásico: una asociación poco frecuente
- GEM-50 Reporte de una familia mexicana con diagnóstico de exostosis múltiple e hipoacusia.
- GEM-51 Síndrome auriculo condilar reporte de caso.
- GEM-52 Síndrome Bannayan-Riley-Ruvalcaba. Reporte de un caso y revisión de la literatura.
- GEM-54 Síndrome de Duplicación distal 4q: Reporte de caso
- GEM-55 Síndrome de duplicación/delección de 21q por cromosoma en anillo: Descripción clínica y caracterización de la estructura del anillo mediante FISH.
- GEM-56 Síndrome de Ehlers-Danlos Vascular, reporte de caso y revisión de la literatura.
- GEM-57 Síndrome de Giuffrè-Tsukahara: reporte de caso clínico

- GEM-58 Síndrome de Loeys – Dietz tipo 2. Reporte de un caso
- GEM-59 Síndrome de Microdelección 20q11.2. Reporte de caso.
- GEM-60 Síndrome de osteogénesis imperfecta/Ehlers-Danlos: Reporte de caso en un paciente mexicano.
- GEM-61 Síndrome de Pearson: La utilidad de la determinación de ácidos orgánicos en el abordaje diagnóstico.
- GEM-62 Síndrome de Wildervanck: reporte de un caso
- GEM-63 Síndrome del Cromosoma 21 en anillo, mosaico: reporte de caso.
- GEM-64 Síndrome Treacher-Collins: Panorama actual en México
- GEM-65 Síndrome Waardenburg tipo I en asociación con Síndrome de Down: reporte de un caso como síndromes co-existent.
- GEM-66 Trisomía parcial del cromosoma 12, Reporte de 1 caso
- GEM-67 Uso de inhibidor de mTOR en un paciente con rabdomiomas cardíacos detectados prenatalmente
- GEM-68 Epilepsia refractaria en un paciente con gangliosidosis GM1 del norte de México
- GMM-01 Asociación de variantes de un solo nucleótido en los genes de interleucinas 1 Y 6, y el receptor de IL6 con fractura de cadera en mujeres mexicanas postmenopáusicas.
- GMM-02 Coexistencia de Esferocitosis Hereditaria y Talasemia en pacientes mexicanos
- GMM-03 Descripción Clínico-epidemiológica de la Ataxia Espinocerebelosa tipo 7 (SCA7) en la región central de Veracruz, México.
- GMM-04 Enfermedad de Kawasaki asociada a variante no descrita en STAT3
- GMM-05 Identificación De Características Extrahematológicas Sugestivas De Neutropenia Congénita Grave Tipo 4
- GMM-06 Identificación de nueva variante homocigota del gen NKX6-2 en un caso de leucodistrofia hipomielinizante
- GMM-07 Impacto de la clozapina sobre la reducción de la edad epigenética mediante la hipometilación de genes que intervienen en la vía de la longevidad.
- GMM-08 Marcadores genéticos predictivos asociados con el metabolismo óseo en la enfermedad de Legg-Calvé-Perthes (ELCP) en pacientes mexicanos
- GMM-09 Medicina personalizada en síndromes miasténicos congénitos, importancia del diagnóstico molecular a propósito de 2 casos del HIMFG.
- GMM-10 Microcefalia primaria autosómico recesiva tipo 5: presentación de un caso secundario a variante patogénica en estado homocigoto en el gen ASPM.
- GMM-11 Miopía patológica como manifestación principal en el hallazgo de variantes genéticas responsables de vitreoretinopatías hereditarias.
- GMM-12 Nueva variante patogénica de miopatía nemalínica tipo 2.
- GMM-13 Paciente con enfermedad de Pompe de inicio tardío con Fenotipo Atípico atendida en hospital general del Estado de Sonora.
- GMM-14 Reinterpretación clínica de una variante de sentido erróneo en ASXL1 causante del síndrome de Bohring-Opitz.
- GMM-15 Riesgo cardiovascular en pacientes con glucosuria renal familiar con una variante no descrita en el Gen SLC5A2.
- GMM-16 Variantes alélicas de dos genes implicados en esferocitosis hereditaria y su asociación con el Fenotipo Hematológico: SPTA1 rs857725 c.5077A>C y PIEZO1 rs1803382 c.6793C>T.
- GRP-01 Detección de SARS-CoV-2 en líquido amniótico de pacientes asintomáticas con diagnóstico de COVID y transmisión vertical.

- GRP-02 Experiencia a través de los años del Tamiz Prenatal No Invasivo (cfDNA) metodología de SNPs.
- GRP-03 Experiencia de un laboratorio privado en México sobre el Diagnóstico de Aneuploidías por NGS en embriones obtenidos por fertilización in vitro.
- GRP-04 Frecuencia del haplotipo M2 del gen ANXA5 en pacientes con pérdida gestacional recurrente del Instituto Nacional de Perinatología (INPer).
- GRP-05 Impacto de la infección por SARS-CoV2 en el crecimiento fetal como potencial agente trofógeno.
- GRP-06 Microcefalia y malformaciones mayores del Sistema Nervioso Central: hallazgos en hijos de pacientes embarazadas con infección por SARS-CoV-2.
- GYA-01 Esculturas olmecas, un modelo clínico de dismorfias y craneosinostosis.
- GYA-02 Gemelos unidos (siameses) en el arte, su representación en esculturas de la civilización de Tlailco.
- OCG-01 Identificación y análisis de variantes en el GEN HOXB13 de pacientes mexicanas con cáncer cervica.
- OCG-02 Aplicación de un Screening Genético para identificar pacientes con Síndrome Lynch en Cáncer Colorrectal de inicio temprano: Primera etapa.
- OCG-03 Asociación de variantes de los genes CASP8 (rs3834129) y CTGF (rs6918698) en pacientes mexicanos con cáncer colorrectal.
- OCG-04 Conocimiento de riesgo genético entre portadores de variantes patogénicas asociadas a cáncer de mama en México.
- OCG-05 Arreglos cromosómicos atípicos en dos pacientes pediátricos con leucemia aguda y t(9;22)(q34;q11).
- OCG-06 Espectro fenotípico de ATM en una familia mexicana: dominancia, recesividad y abordaje multidisciplinario.
- OCG-07 Evolución clonal en pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica positivos para la fusión génica ETV6/RUNX1.
- OCG-08 Fenotipos predominantes en síndrome de Lynch y espectro de variantes patogénicas en un hospital de tercer nivel de la Ciudad de México.
- OCG-09 Identificación de Inestabilidad de Microsatélites en pacientes con cáncer de próstata: un biomarcador para la administración de pembrolizumab.
- OCG-10 Isoderivativo 17(q10) en dos pacientes con leucemia promielocítica aguda positivos para la fusión PML/RARA.
- OCG-11 La importancia del estudio citogenético y molecular en el pronóstico de la leucemia linfoblástica aguda en un paciente pediátrico de diagnóstico reciente.
- OCG-12 Metilación del GEN MLH1 en pacientes mexicanos con cáncer colorrectal: un evento epigenético en mujeres.
- OCG-13 Síndromes de Predisposición a Cáncer "Análisis de factores condicionantes de la referencia y asistencia de los pacientes a la Consulta de Genética y Utilidad de Pruebas Moleculares".



INVITAE



CIG-01 Análisis clínico y citogenético-molecular en una paciente con síndrome de emanuel asociado a hiperpigmentacion y defecto transverso

Christian Zuriel Martínez Arano, Servicio de Genética Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga | Adriana Carolina Ramirez Riveros, Servicio de Genética Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga | Adriana Del Castillo Moreno, Servicio de Genética Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga | Georgina González Monfil, Servicio de Genética Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga | Fernando Fernández Ramírez, Servicio de Genética Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga | Laura Eréndida Contreras Ortiz, Servicio de Genética Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga | Carlos Alberto Venegas Vega, Servicio de Genética Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Facultad de Medicina, UNAM. | zurielano92@gmail.com

Introducción: El síndrome de Emanuel (SE) o síndrome supernumerario der(22)t(11;22) es producto de una translocación cromosómica desbalanceada, derivada de una translocación balanceada t(11;22)(q23;q11) parental. El SE presentan datos clínicos similares a la Tetrasomía 12p en mosaico/síndrome de Pallister-Killian (SP-K) como discapacidad intelectual (DI) y anomalías congénitas múltiples. Uno de los rasgos distintivos del SP-K es la presencia de hiperpigmentación lineal cutánea. Si bien se han reportado ~400 casos con SE; solo 4 pacientes han sido caracterizados mediante Microarreglos Cromosómicos (MAC).

Objetivo(s): Describir las características clínicas y cito-genómicas de una paciente con SE asociada con hiperpigmentación lineal y defecto transverso terminal de extremidades inferiores.

Material(es) y Método(s): Paciente femenina de 4 años de edad, referida por presentar retraso del desarrollo psicomotor, dismorfias faciales y defecto transverso. Sin antecedentes heredo familiares de importancia. Se realizó valoración multidisciplinaria, MAC CytoScan-HD (Affymetrix®) y cariotipo con bandas GTG en sangre periférica a la paciente y madre. Estudios realizados bajo consentimiento informado.

Resultado(s): Somatometría: talla (perc75), peso y PC (perc

Conclusión(es): Reportamos un caso de SE caracterizada mediante MAC, que presentó características clínicas atípicas (hiperpigmentación lineal y defecto transverso terminal de miembros inferiores); las cuales no han sido previamente reportadas en la literatura.

ANÁLISIS CLÍNICO Y CITOGÉNÉTICO-MOLECULAR EN UNA PACIENTE CON SÍNDROME DE EMANUEL ASOCIADO A HIPERPIGMENTACION Y DEFECTO TRANSVERSO TERMINAL

Martínez-Arano Christian Zuriel¹, Ramírez-Riveros Carolina¹

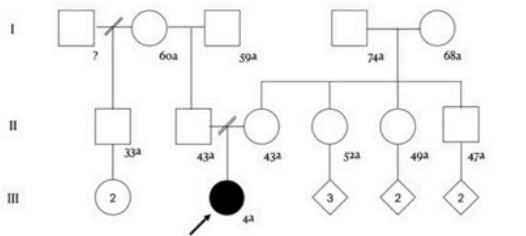
Del Castillo-Moreno-Adriana¹ González-Monfil Georgina¹ Fernández-Ramírez Fernando¹ Contreras-Ortiz Laura Eréndida¹ Venegas-Vega Carlos Alberto^{1,2}

zurielraro92@gmail.com, cavene@yahoo.com



Introducción: El síndrome de Emanuel (SE) o síndrome del der(22)t(11;22) supernumerario es producto de la segregación de una translocación balanceada t(11;22)(q23;q11) parental, por lo general materna. El SE presentan datos clínicos similares a la tetrasomía 12p en mosaico/síndrome de Pallister-Killian (SP-K) como discapacidad intelectual (DI) y anomalías congénitas múltiples. Uno de los rasgos distintivos del SP-K es la presencia de hiperpigmentación lineal cutánea. Si bien se han reportado ~400 casos con SE; solo 4 pacientes han sido caracterizados mediante Microarreglos Cromosómicos (MAC).

Árbol genealógico



III y Síndrome Dismorfo, discapacidad intelectual, retraso psicomotor Endogamia negativa

Figura 1. Árbol genealógico

Objetivo: Describir las características clínicas y citogenómicas de una paciente con SE asociada a hiperpigmentación lineal y defecto transverso de extremidades inferiores

Paciente y Métodos: Paciente femenina de 4 años de edad, referida por presentar retraso del desarrollo psicomotor, dismorfias faciales y defecto transverso de ambos miembros inferiores. Sin antecedentes heredo familiares de importancia. Se realizó valoración multidisciplinaria, MAC CytoScan-HD (Affymetrix®) y cariotipo con bandas GTG en sangre periférica a la paciente y madre. Estudios realizados con consentimiento informado.

Resultados: Somatometría: talla (perc75), peso y PC (perc<3) A la EF hipotonía generalizada, microcefalia, cabello escaso y esparcido, cejas delgadas y esparcidas, punta nasal bulbosa, filtrum prominente, estrabismo, paladar alto, fosetas y apéndices preauriculares bilaterales, hiperpigmentación lineal en región posterior de extremidades inferiores con defecto transverso bilateral. Las valoraciones reportaron: DI grave, hipoacusia neurosensorial bilateral y corazón estructuralmente normal. El USG y TAC normales. Nuestra primera impresión diagnóstica fue SP-K por lo que decidimos realizar MAC en mucosa oral (MO). No obstante, el análisis reveló dos regiones de duplicación; arr[GRCh37]11q23.3q25(116,681,007_134,938,470)x3,22q11.1q11.21(16,888,899_20,311,858)x3 dmat. El cariotipo en la paciente y madre; mostró: 47,XX,+mar y 46,XX,t(11;22)(q25;q12), respectivamente. Se concluyó en la hipótesis 47,XX,+der(22)t(11;22)(q23;q11)[25].arr[GRCh37]11q23.3q25(116681007_134938470)x3,22q11.1q11.21(16888899_20311858)x3 dmat



Note pelo escaso y esparcido, cejas esparcidas, estrabismo, filtrum prominente (A) punta nasal bulbosa, pit y apéndice preauricular (B). Manchas hipo-hiperpigmentadas en dorso de los pies (C) y defecto transverso terminal de extremidades inferiores (D)



Note hiperpigmentación lineal en extremidades inferiores

Se obtuvo carta de consentimiento informado de la madre de la paciente para el registro fotográfico

Conclusión. Reportamos un caso de SE caracterizada mediante MAC, que presentó características clínicas atípicas (hiperpigmentación lineal y defecto transverso terminal de miembros inferiores); las cuales no han sido previamente reportadas en la literatura

Agradecimientos. Al personal del departamento de investigación y clínico de Genética Médica del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga".

Bibliografía.

- Saxena D, Srivastava P, Tuteja M, Mandal K, Phadke SR. Phenotypic characterization of derivative 22 syndrome: case series and review. *J Genet.* 2018;97(1):205-211.
- Shenoy RD, Shenoy V, Shetty V. Chromosomal Abnormalities in Syndromic Orofacial Clefts: Report of Three Children. *Case Rep Genet.* 2018;2018:1928918. Published 2018 Sep 9. doi:10.1155/2018/1928918.
- Luo JW, Yang H, Tan ZP, et al. A clinical and molecular analysis of a patient with Emanuel syndrome. *Mol Med Rep.* 2017;15(3):1348-1352. doi:10.3892/mmr.2017.6107

Delección intersticial del brazo largo del cromosoma 13 en un paciente con CIG-02 retinoblastoma unilateral y dismorfias craneofaciales. Caracterización clínica y citogenómica

David Antonio Carreño Bolaños, *Departamento Genética Médica, Hospital De Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS* | Luz María Garduño Zarazúa, *Unidad de Investigación Médica en Genética Humana, Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS* | Alan Cárdenas Conejo, *Departamento Genética Médica, Hospital De Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS* | Haydeé Rosas Vargas, *Unidad de Investigación Médica en Genética Humana, Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS* | Alejandra María Alvarado Hernández, *Unidad de Investigación Médica en Genética Humana, Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS* | davidcb2324@gmail.com

Introducción: El retinoblastoma es la neoplasia intraocular pediátrica más común y tiene una incidencia de 1:20,000. Es el resultado de la inactivación bialélica del gen supresor de tumor RB1, ubicado en 13q14.2. Se estima que del 5 a 15% de los pacientes con Retinoblastoma tienen una delección citogenética que incluye a RB1, los pacientes presentan características clínicas adicionales en función de los genes implicados en la eliminación

Objetivo(s): Realizar la caracterización clínica y citogenómica de un paciente con retinoblastoma unilateral y delección intersticial en 13q

Material(es) y Método(s): Cariotipo bandas GTG en el probando y su madre. Microarreglos de DNA CytoScan 750K Affymetrix para el paciente

Resultado(s): Paciente: 46,XY,t(10;12)(p14;q12),del(13)(q13.3q21.3)[25].arr[GRCh37] 13q13.3q21.33(37594573_72679280)x1. El cariotipo de la madre 46,XX,inv(9)(p12q13)[25]

Conclusión(es): Se describe un paciente con 2 años de edad que presenta retinoblastoma unilateral, antecedente de hipotonía, retraso del desarrollo psicomotor, déficit auditivo y dismorfias craneofaciales. El paciente presenta una translocación recíproca balanceada entre los cromosomas 10 y 12 sin desbalances genómicos en los puntos de ruptura detectados por el microarreglo. La delección intersticial de 13q13.3 a 13q21.33 es de 35,085 kb, incluye a RB1 y otros 356 genes como FOXO1, KBTBD6, TSC22D1, NUFIP1 y MED4 que están involucrados en el fenotipo observado en el paciente y que son concordantes con la literatura. Se ha descrito que la delección contigua que produce haploinsuficiencia de MED4 en las células de la retina con genotipo RB1 -/- causaría menor sobrevivencia de ellas, lo que podría explicar la presentación de retinoblastoma unilateral, e incluso una presentación menos agresiva. Aunque la madre no sea la portadora de la translocación no se puede confirmar que los hallazgos sean de novo ya que no se cuenta con muestra del padre. Se planea realizar la secuenciación de RB1 para detectar alguna SNV patogénica, lo que permitiría el seguimiento y asesoramiento adecuado en el paciente.



DELECIÓN INTERSTICIAL DEL BRAZO LARGO DEL CROMOSOMA 13 EN UN PACIENTE CON RETINOBLASTOMA UNILATERAL Y DISMORFIAS CRANEOFACIALES. CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y CITOGENÓMICA

Autor(es): David Antonio Carreño Bolaños,¹ Alan Cárdenas Conejo,¹ Haydeé Rosas Vargas,² Alejandra María Alvarado Hernández,² Luz María Garduño Zarazúa.²

¹Departamento Genética Médica, Hospital De Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS. ²Unidad de Investigación Médica en Genética Humana, Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS.



INTRODUCCIÓN

El retinoblastoma es la neoplasia intraocular pediátrica más común y tiene una incidencia de 1:20,000. Es el resultado de la inactivación bialélica del gen supresor de tumor *RB1*, ubicado en 13q14.2. Se estima que del 5 a 15% de los pacientes con Retinoblastoma tienen una delección citogenética que incluye a *RB1*, los pacientes presentan características clínicas adicionales en función de los genes implicados en la eliminación¹⁻³.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente con 2 años de edad que presenta retinoblastoma unilateral, antecedente de hipotonía, retraso del desarrollo psicomotor, déficit auditivo y dismorfias craneofaciales

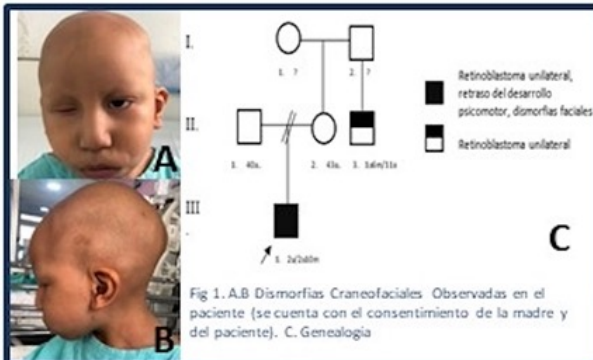


Fig. 1. A,B Dismorfias Craneofaciales Observadas en el paciente (se cuenta con el consentimiento de la madre y del paciente). C. Genealogía



Fig. 3. Microarreglos de DNA CytoScan 750K

MATERIAL Y MÉTODOS

Cariotipo bandas GTG en el probando y su madre. Microarreglos de DNA CytoScan 750K Affymetrix para el paciente.

RESULTADOS

Paciente:
46,XY,t(10;12)(p14;q12),del(13)(q13.3q21.3)[25].
arr[GRCh37] 13q13.3q21.33(37594573_72679280)x1.
El cariotipo de la madre 46,XX,inv(9)(p12q13)[25].

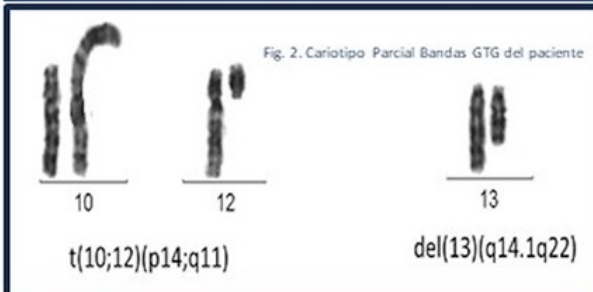


Fig. 2. Cariotipo Parcial Bandas GTG del paciente

DISCUSIÓN

El paciente presenta una translocación recíproca balanceada entre los cromosomas 10 y 12 sin desbalances genómicos en los puntos de ruptura observados por el microarreglo. La delección intersticial de 13q13.3 a 13q21.33 es de 35,085 kb, incluye a *RB1* y otros 356 genes como *FOXO1*, *KBTBD6*, *TSC22D1*, *NUFIP1* y *MED4* que están involucrados en el fenotipo observado en el paciente y que son concordantes con la literatura. Se ha descrito que la delección contigua que produce haploinsuficiencia de *MED4* en las células de la retina con genotipo *RB1* -/- causaría menor sobrevivencia de ellas, lo que podría explicar la presentación de retinoblastoma unilateral, e incluso una presentación menos agresiva^{1,2}

CONCLUSIONES

Los pacientes con una delección intersticial 13q que contiene el gen *RB1* presentan retinoblastoma y características clínicas variables. Se ha reportado una expresión fenotípica más leve del retinoblastoma en pacientes con delecciones mayores de 1 Mb, que contengan a *MED4*. No logramos determinar el genotipo de II.1 y II.3 que nos brindarían información importante para el asesoramiento genético, sin embargo, lo hemos iniciado y continuaremos con la vigilancia.

BIBLIOGRAFÍA

- Millar D, Ullmann R, Muzayyan A, Klein-Hipwell L, Kamber D, Öunap K, et al. Genotype-phenotype correlations in patients with retinoblastoma and interstitial 13q deletions. *European Journal of Human Genetics*. 2011 Sep 20;19(9).
- Dahimault C, Geancher A, Cézéna L, Cassoux N, Aerts I, Dou F, et al. The survival gene *MED4* explains low persistence retinoblastoma in patients with large *RB1* deletion. *Human Molecular Genetics*. 2014 Oct 1;23(19).
- Bloy P, Dahimault C, Sella M, Aerts I, Dou F, Cassoux N, et al. A Parent-of-Origin Effect Impacts the Phenotype in Low Persistence Retinoblastoma Families Segregating the c.1581C>G/Tp.Arg61Trp Mutation of *RB1*. *PLoS Genetics*. 2016 Feb;12(2).

CIG-03

Expansión del fenotipo de Síndrome de delección 1q21.1, a propósito de un caso.

Yaneri Zaneli Rios Lozano, UNAM | Alejandra del Pilar Reyes De la Rosa, UNAM | Rodrigo Moreno Salgado, UNAM | Linda Beatriz Muñoz Martínez, UNAM | yanerios@gmail.com

Introducción: En los individuos con microdelección 1q21.1 las manifestaciones clínicas son muy heterogéneas, aún en individuos de la misma familia con dicha microdelección. La microdelección recurrente puede tener un patrón de herencia autosómico dominante, del 50-82% se heredan de los padres. Hasta ahora no hay una correlación genotipo-fenotipo establecida. A nivel nacional no existen a la fecha reportes de casos de pacientes con esta alteración.

Objetivo(s): Describir el reporte de caso de un paciente con una delección intersticial en la región cromosómica 1q21.1q21.2 y comparar con la literatura internacional.

Material(es) y Método(s): Se realizó una evaluación clínica detallada. Estudio de cariotipo con bandas GTG y estudio Array46 de alta densidad de SNPs en sangre periférica del paciente. Estudio de cariotipo con bandas GTG en ambos padres y abuela materna.

Resultado(s): Masculino con atresia intestinal IIIA, enfermedad de Hirschprung, hipoplasia del arco aórtico transversal y rama pulmonar izquierda, hemivértebras torácicas y lumbares, alteraciones costales. Implantación capilar anterior alta, frente amplia e inclinada, cejas escasas en tercio proximal, puente nasal largo, filtrum marcado y largo, paladar alto, pabellones auriculares dismórficos. Cariotipo: 46,XY [50]. Array46: arr[GRCh38] 1q21.1q21.2(146206063_148456994)x1. Antecedente de madre y abuela materna con talla baja, braquidactilia y dismorfias menores en cara. Cariotipo de madre y abuela materna: 46,XX,1qh+;?del(1)(q21).

Conclusión(es): Este caso resulta interesante ya que a nivel nacional no existen reportes de pacientes con Síndrome de delección 1q21.1 y a nivel internacional no se han reportado junto con enfermedad de Hirschprung, atresia intestinal y fusión costal. Lo más frecuente es que la herencia de la delección sea por vía paterna, sin embargo, es nuestro paciente, probablemente fue heredado vía materna por el fenotipo materno y cariotipo sugerente, aunque no contamos con la confirmación por microarreglos. Con el reporte de este caso se amplía el fenotipo y se confirma la expresividad variable.



Expansión del fenotipo de síndrome de delección 1q21.1, a propósito de un caso.



Ríos-Lozano, Yanen, Z¹., Reyes-de la Rosa, Alejandra del P²., Muñoz,-Martínez, Linda, B³., Salgado, Moreno, Rodrigo, H⁴.

¹Residente de primer año, ²Médica adscrita, ³Laboratorio de citogenética, ⁴Jefe del servicio; Departamento de genética médica, Hospital Infantil de México

Federico Gómez, 06720, CDMX. e-mail: rmoreno@himfgu.edu.mx.

INTRODUCCIÓN.

En los individuos con microdelección 1q21.1 las manifestaciones clínicas son muy heterogéneas, incluso en individuos de la misma familia. La microdelección recurrente puede tener un patrón de herencia autosómico dominante, del 50-82% se heredan de los padres. Hasta ahora no hay una correlación genotipo-fenotipo establecida. A nivel nacional no existen a la fecha reportes de casos de pacientes con esta alteración.

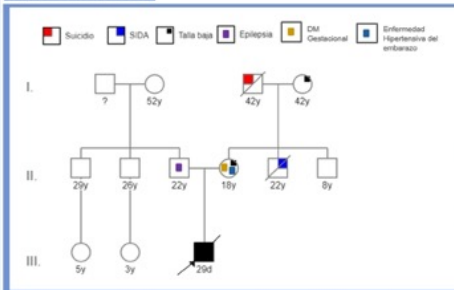
OBJETIVO.

Describir el reporte de caso de un paciente con una delección intersticial en la región cromosómica 1q21.1q21.2 y comparar con la literatura internacional.

MATERIALES Y METODOLOGÍA.

Se realizó una evaluación clínica detallada. Estudio de cariotipo con bandas GTG y estudio Array46 de alta densidad de SNPs en sangre periférica del paciente. Estudio de cariotipo con bandas GTG en ambos padres y abuela materna.

RESULTADOS.

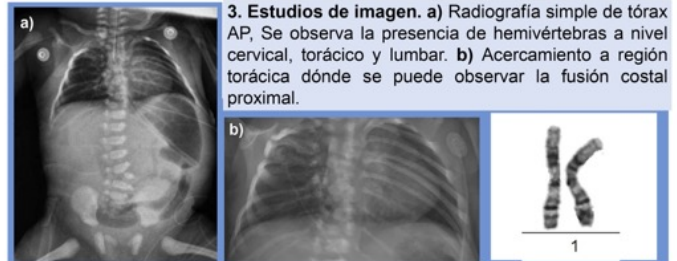


1. Árbol genealógico.

Nuestro probando es el individuo 3.3, la madre y abuela materna del probando, el individuo 2.4 y 1.4 respectivamente, tenían antecedente de talla baja, pulgares cortos y anchos.

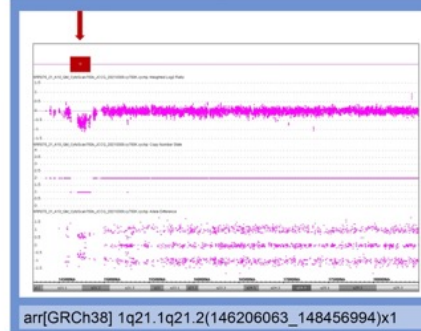


2. Fotografías clínicas. a) Implantación capilar anterior alta, frente amplia, con malformación capilar, fisuras palpebrales horizontalizadas, con plenitud orbitaria, puente nasal amplio, nariz de aspecto bulboso, filtrum largo marcado, protrusión lingual. b) Frente inclinada, dorso nasal recto, retrognatia, pabellón auricular izquierdo de implantación limítrofe, con antehélix prominente, antitrago evertido, lóbulo hipoplásico. c) Pabellón auricular derecho de implantación limítrofe, hélix plegado, antehélix hipoplásico, antitrago evertido, lóbulo hipoplásico. d) Extremidades inferiores con pies con pliegue hallucal, primer dedo ancho, aumento de separación entre T1 y T2. e) Extremidades superiores con superposición de F2/F1, con piel redundante en antebrazo. El paciente también presentaba enfermedad de Hirschprung, hipoplasia del arco aórtico trasverso y rama pulmonar izquierda, atresia intestinal y antecedente de arteria umbilical única.



3. Estudios de imagen. a) Radiografía simple de tórax AP, Se observa la presencia de hemivértebras a nivel cervical, torácico y lumbar. b) Acercamiento a región torácica dónde se puede observar la fusión costal proximal.

4. Estudio de cariotipo con bandas GTG del paciente. Reportando un complemento 46,XY [50], no se evidenció pérdida de material debido a la resolución de 400-450 B que solo detecta alteraciones de 5-10 Mb.



5. Estudio de Array46 de alta densidad de SNPs en sangre periférica del paciente. Se encontró una delección intersticial en el cromosoma 1 de 2.2 Mb en la región cromosómica 1q21.1q21.2 que abarca 36 genes considerada como patogénica ya que se trata de una delección recurrente que abarca la región crítica del Síndrome de delección 1q21.1 (MIM #612474).

DISCUSIÓN

Los pacientes con delecciones recurrentes 1q21.1, presentan características clínicas muy heterogéneas como microcefalia, discapacidad intelectual, retraso en el desarrollo, dismorfia craneofacial, anomalías congénitas como cardiopatía congénita, anomalías oculares, genitourinarias y esqueléticas, afecciones conductuales y psiquiátricas como TDAH, TEA, esquizofrenia y convulsiones. Del 18 al 50% son casos *de novo* y el resto son heredados de forma autosómica dominante por uno de los padres, con penetrancia incompleta o un fenotipo leve de la enfermedad. A nivel internacional los reportes de caso no incluyen enfermedad de Hirschprung, atresia intestinal y fusión costal, por lo que podemos sospechar en que sea parte del síndrome o bien, se traten de entidades independientes en un caso menos frecuente.

CONCLUSIONES.

Este caso resulta interesante ya que a nivel nacional no existen reportes de pacientes con Síndrome de delección 1q21.1 y a nivel internacional no se han reportado junto con enfermedad de Hirschprung, atresia intestinal y fusión costal. Lo más frecuente es que la herencia de la delección sea por vía paterna, sin embargo, es nuestro paciente, fue heredado vía materna, con lo que, con el reporte de este caso se amplía el fenotipo y se confirma la expresividad variable.

PERSPECTIVAS

Realizar estudio Array46 de alta densidad de SNPs en sangre periférica en la madre para confirmar el patrón de herencia autosómico dominante de origen materno y poder brindar un asesoramiento genético.

AGRADECIMIENTOS.



CIG-04 Síndrome 48, XXYY y su asociación con pubertad rápidamente progresiva: presentación de un caso y revisión de la literatura

Maura Robledo Cayetano, *Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca* | Luis Rodrigo Macias Kauffer, *Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca*
| Eunice Rut Rodríguez Cornejo, *Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca* | mrobledoc@hotmail.com

Introducción: El síndrome 48, XXYY es una aneuploidía de los cromosomas sexuales causado por la no disyunción meiótica y mitótica. Se asocia principalmente con alteraciones del desarrollo neurológico, talla alta, dismorfias craneofaciales discretas, alteraciones musculares y esqueléticas. La mayoría de los casos presentan hipogonadismo hipergonadotrópico y pubertad tardía. Informamos de un caso con malformaciones del sistema nervioso central y pubertad rápidamente progresiva.

Objetivo(s): Complementar la caracterización del síndrome 48, XXYY mediante el estudio del paciente presentado y su comparación con casos clínicos reportados que presentan el mismo cariotipo.

Material(es) y Método(s): Paciente del que bajo protocolo de estudio de discapacidad intelectual y pubertad precoz se obtuvo perfil hormonal masculino, perfil tiroideo, resonancia magnética de cráneo y cariotipo. Se compararon los datos del paciente con sujetos con la misma alteración cromosómica detectados mediante búsqueda en PubMed.

Resultado(s): Paciente masculino de 19 años de 1.82 m, madurez sexual (Tanner IV) a los 10 años y discapacidad intelectual moderada. Presenta testosterona de 2.04 ng/ml, LH de 14.36 mU/ml y FSH de 23.04 mU/ml con lo que se integra actividad gonadotrófica aumentada, además hipertiroidismo de origen probablemente central. Trastorno de la migración neuronal e hipoplasia de cuerpo calloso por resonancia magnética. Cariotipo 48, XXYY en 20 metafases. Los casos 48, XXYY reportados presentan hipogonadismo hipergonadotrópico (90%), talla alta (70%) y disminución del coeficiente intelectual (70%). Existe un reporte previo de síndrome 48, XXYY con pubertad precoz.

Conclusión(es): El paciente coincide en la mayoría de las características reportadas para el síndrome 48, XXYY salvo el patrón de desarrollo puberal, para el cual sólo se encontró un caso similar. A pesar de ser apenas el segundo caso de paciente 48, XXYY con pubertad rápidamente progresiva, proponemos que esta característica se relaciona con parálisis cerebral e hipoplasia del cuerpo calloso.

SÍNDROME 48, XXYY Y SU ASOCIACIÓN CON PUBERTAD RÁPIDAMENTE PROGRESIVA: PRESENTACIÓN DE UN CASO CLÍNICO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

Robledo Cayetano Maura, Macías Kauffer Luis, Rodríguez Cornejo Eunice Rut

Introducción: El síndrome 48, XXYY es una aneuploidía de los cromosomas sexuales resultado de dos eventos de la disyunción en la meiosis I y II, durante la gametogénesis. Se asocia principalmente con alteraciones del desarrollo neurológico, talla alta, dismorfias craneofaciales, alteraciones musculares y esqueléticas. La mayoría de los casos presentan hipogonadismo hipergonadotrópico y pubertad tardía. Informamos de un caso con malformaciones del sistema nervioso central y pubertad rápidamente progresiva.

Objetivo: Complementar la caracterización del síndrome 48, XXYY mediante el estudio del paciente presentado y su comparación con casos clínicos reportados que presentan el mismo cariotipo.

Materiales y métodos: Paciente del que bajo protocolo de estudio de discapacidad intelectual y pubertad precoz se obtuvo perfil hormonal masculino, resonancia magnética de cráneo y cariotipo. Se compararon los datos del paciente con sujetos con la misma alteración cromosómica detectados mediante búsqueda en PubMed.

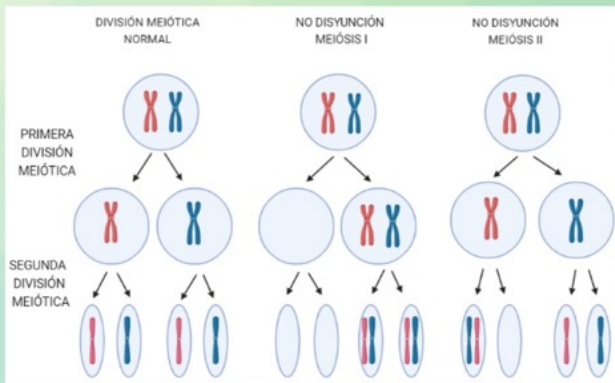


Figura 1. Mecanismo de no disyunción meiótica



Figura 2. Masculino 19 años

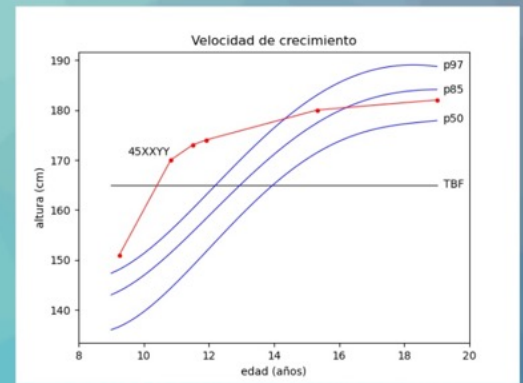


Figura 3. Gráfico que muestra la talla para la edad

Resultados: Paciente masculino de 19 años de 1.82 m, madurez sexual (Tanner IV) a los 10 años y discapacidad intelectual moderada. Perfil hormonal con hipogonadismo hipergonadotrópico. RNM cráneo con trastorno de la migración neuronal e hipoplasia de cuerpo caloso. Existe un reporte previo de síndrome 48, XXYY con pubertad precoz.



Figura 4. Cariotipo 48, XXYY

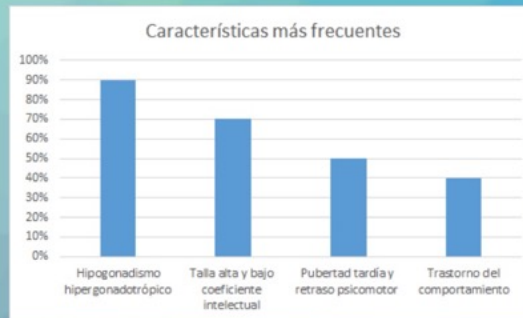


Figura 5. Características más frecuentes

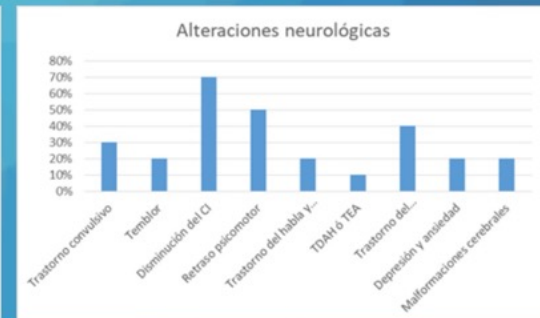


Figura 6. Alteraciones neurológicas más frecuentes

Conclusiones: El paciente coincide en la mayoría de las características reportadas este síndrome, salvo el patrón de desarrollo puberal, para el cual sólo se encontró un caso similar. A pesar de ser apenas el segundo caso de paciente 48, XXYY con pubertad rápidamente progresiva, proponemos que esta característica se relaciona con hipoplasia del cuerpo caloso.

Referencias: 1. Balsera AM, Estévez MN, Beltrán EB, Sánchez-Giralt P, García LG, Moreno TH, et al. Distinct mechanism of formation of the 48, XXYY karyotype. *Mol Cytogenet.* 2013;6(1):1-5. 2. Gong C, Li L, Chen J, Li W. Central precocious puberty as a prelude to hypogonadism in a patient with Klinefelter syndrome. *Pediatr Investig.* 2019;3(2):127-30.

CIG-05 Síndrome de inversión duplicación 15q. Caracterización citogenética y descripción clínica de un paciente con cromosoma psu idic(15)(q12)

Natalia Olivera Cruz, *Instituto Nacional de Pediatría* | Victoria Del Castillo Ruiz, *Instituto Nacional de Pediatría* | Daniel Martínez Ayala, *Instituto Nacional de Pediatría* | Camilo E. Villaroel Cortés, *Instituto Nacional de Pediatría* | dra.olivera.cruz@gmail.com

Introducción: El síndrome de inversión duplicación 15q (inv dup(15)) puede condicionar discapacidad intelectual (DI), ausencia de lenguaje, hipotonía, epilepsia y características del espectro autista (TEA). Su incidencia es 1:30000 nacidos vivos, el 60-80% de los casos muestran tetrasomía parcial 15q por cromosoma isodicéntrico supernumerario de origen materno.

Objetivo(s): Describir las características clínicas y citogenéticas de un paciente con inv dup(15) y revisar la literatura.

Material(es) y Método(s): Se realizó: Análisis citogenético en sangre periférica con bandas GTG, NOR y CBG; FISH con sonda LSI Prader Willi/Angelman; Descripción clínica del paciente; Revisión de literatura.

Resultado(s): Masculino de 6 años, padres con edad avanzada. G3, embarazo interrumpido por síndrome de HELLP (38 SDG), peso 2.400g (Z-2.09), talla 48 cm (Z-1.35). Hipotonía neonatal. Actualmente dismorfias faciales menores, retraso en el neurodesarrollo, ausencia de lenguaje y conductas del TEA.

Cariotipo inicial: 47,XY,+ mar en 20 metafases de 450-550B. Bandas NOR y CBG mostraron una región NOR y un centrómero activos. El FISH reveló la duplicación de la región PW/AS, el cariotipo fue reinterpretado como 47,XY,+mar.ish psu idic(15) (D15Z1X2, SNRPNX2,PMLX0)[15]. Indicando una tetrasomía parcial 15q por cromosoma pseudo- isodicéntrico supernumerario.

Conclusión(es): Los marcadores cromosómicos supernumerarios tienen una frecuencia de 0.043% en nacidos vivos, siendo la invdup(15) el más prevalente (30.5%). Las características clínicas asociadas incluyen DI, crisis convulsivas, así como dismorfias faciales menores. La duplicación de genes con impronta materna provoca diferentes fenotipos neuropsiquiátricos. Los genes NIPA1, NIPA2 y CYFIP1 están involucrados en alteraciones de SNC, MKRN3, MAGEL2, NDN y SNRPN implicados en el TEA; el retraso en el lenguaje, hiperactividad, DI. Nuestro paciente presenta un fenotipo acorde con lo descrito en la literatura.

La caracterización mediante citogenética clásica y molecular permitió realizar la correlación genotipo-fenotipo y brindar asesoramiento genético.

**SÍNDROME DE INVERSIÓN DUPLICACIÓN 15q. CARACTERIZACIÓN
CITOGENÉTICA Y DESCRIPCIÓN CLÍNICA DE UN PACIENTE CON CROMOSOMA
PSU IDC(15)(q12)**



Olivera Natalia⁶, Martínez Daniel², Villarroel Camilo¹, Del-Castillo Victoria¹, Departamento de Genética Humana¹, Laboratorio de Genética y Cáncer², Instituto Nacional de Pediatría¹

dra.olivera.cruz@gmail.com, alejandro.bqd@gmail.com, camiloevc@yahoo.com

Palabras clave: Inversión, duplicación, tetrasomía, cromosoma marcador

INTRODUCCIÓN

El síndrome de inversión duplicación 15q (inv dup(15)) puede condicionar discapacidad intelectual, ausencia de lenguaje, hipotonía, epilepsia y características del espectro autista. Su incidencia es de 1: 30 000 nacidos vivos y el 60-80% de los casos muestran tetrasomía parcial 15q por cromosoma isodividente supernumerario de origen materno(1).

OBJETIVOS

Describir las características clínicas y citogenéticas de un paciente con invdup(15) y revisar la literatura.

METODOLOGÍA

Previo consentimiento informado se realizó: 1. Análisis citogenético en sangre periférica con bandas GTG, NOR y CBG. 2. FISH con sonda LSI Prader Willi/Angelman. 3. Descripción clínica del paciente. 4. Revisión de la literatura incluyendo correlación genotipo-fenotipo.

PRESENTACIÓN DE CASO

Masculino de 6 años, padres con edad avanzada. G3, embarazo interrumpido por síndrome de HELLP a las 38 SDG, peso 2.400g (Z-2.09), talla 48 cm (Z-1.35). Hipotonía neonatal. Actualmente peso 19.7 kg (Z -1.08), talla 110.5 cm (Z -1.9), PC 51 cm (p25), con dismorfias faciales menores (frente pequeña, fisuras palpebrales dirigidas hacia arriba, filtrum largo poco marcado), retraso en el neurodesarrollo, ausencia de lenguaje y conductas del espectro autista.



Figura 1. Fenotipo clínico del paciente

RESULTADOS

Cariotipo inicial del probando: 47,XY,+ mar en 20 metafases de 450-550B. Las bandas NOR y CBG mostraron solo una región NOR y un centrómero activos. El FISH reveló la duplicación de la región PW/AS y el cariotipo fue reinterpretado como: 47,XY,+mar.ish psu idic(15) (DIS21X2, SNRPNX2,PMLX0)[15]. Indicando una tetrasomía parcial 15q por cromosoma pseudo-isodividente supernumerario.

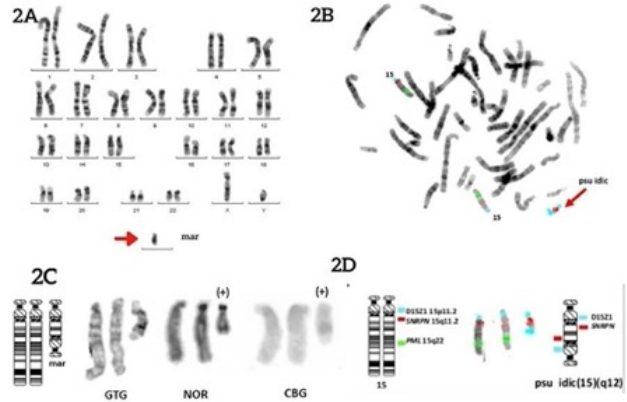


Figura 2. Caracterización citogenética 2A)Cariotipo del paciente. Se identifica un cromosoma marcador supernumerario (flecha roja) 2B) FISH con sonda LSI Prader Willi/Angelman. Se muestra el cromosoma marcador con doble señal de centrómero de 15 y el gen SNRPN (Flecha roja). 2C) Cariotipo parcial con bandas CTG, NOR y CBG mostrando los cromosomas 15 y el cromosoma marcador (+) región NOR y centrómeros activos.2D)Interpretación final del cariotipo. Se muestran ambos cromosomas 15 normales y el cromosoma supernumerario pseudo-isodividente de 15q

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Los marcadores cromosómicos supranumerarios tienen una frecuencia de 0.043% en recién nacidos vivos, siendo la invdup(15) el más prevalente (30.5%). El origen en la mayoría de los casos se trata de alteraciones "de novo" y de origen materno. La duplicación de los genes maternalmente activos tiene penetrancia completa con diferentes fenotipos neuro psiquiátricos, incluyendo esquizofrenia y el trastorno del espectro autista (2).l fenotipo también incluye discapacidad intelectual, crisis convulsivas, así como dismorfias faciales menores(3). NIPA1, NIPA2 y CYFIP1 están involucrados en alteraciones de SNC, MKRN3, MAGEL2, NDN y SNRPN (figura 3A) implicados en el trastorno del espectro autista; el retraso en el lenguaje, hiperactividad y, discapacidad intelectual (4).

El cromosoma marcador se origina a partir de un evento de cruce meiótico materno entre LCRS (low copy repeats) (figura 3B).La alteración genética de novo confiere un riesgo para los hermanos solo marginalmente mayor que el de la población general debido a la posibilidad de mosaicismo germinal.

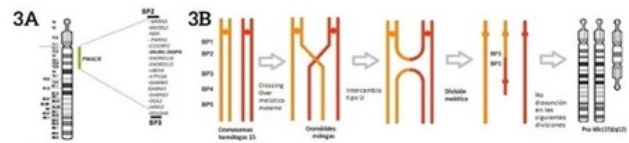


Figura 3. 3A) Mapa de la región 15q11.2-q13. 3B) Mecanismo de formación

Consideramos que el fenotipo del paciente es acorde con lo descrito. La caracterización mediante citogenética clásica y molecular permitió realizar la correlación genotipo-fenotipo y brindar asesoramiento genético.

Bibliografía:1. Battaglia, A., Parrini, B. and Tancredi, R., 2010. The behavioral phenotype of the idic(15) syndrome. American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics, 154(C4), pp.448-455. 2. Han, J., Lee, H., Lee, Y. and Park, J., 2021. Complete Penetrance but Different Phenotypes in a Korean Family with Maternal Interstitial Duplication at 15q11.2-q13.1: A Case Report. Children, 8(4), p.383. 3. Marodante, K., Kliegman, R. and Nelson, W., 2019. Nelson pediatría esencial. 8th ed. Elsevier Health Sciences, p.169. 4. Wang, Q., Wu, W., Xu, Z., Luo, F., Zhou, Q., Li, P. and Xie, J., 2015. Copy number changes and methylation patterns in an isodivident and a ring chromosome of 15q11-q13: report of two cases and review of literature. Molecular Cytogenetics, 8(1).

CIG-06

Variación del número de copias en la región 15q11-q13.3 en dos pacientes con retraso global del desarrollo.

Catalina García Vielma, Departamento de Citogenética. Centro de Investigación Biomédica del Noreste, I.M.S.S., Monterrey, N.L. | María Teresa Sabino Martínez, Departamento de Neuropediatría. Hospital Dr. Hospital, Monterrey, N.L. | Beatriz Elizabeth De la Fuente Cortez, Departamento de Genética. Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, N.L. | katygarcia2@hotmail.com

Introducción: Las CNV son variaciones en el número de copias en la estructura del genoma humano. Son fragmentos mayores a 1 kb formados por diferentes rearrreglos del material genómico que afectan genes cercanos y modifican su expresión a nivel del RNAm y proteína. Se considera que al menos 12% del genoma humano contiene CNV. La región 15q11-q13 es proclive a sufrir alteraciones genéticas debido a que presenta 5 puntos de quiebre canónicos. Algunos genes de la región, presentan expresión parental diferencial monoalélica regulada por imprinting y disomías uniparentales. Las enfermedades más frecuentes asociadas en esta región cromosómica son el síndrome de Prader-Willi (SPW), el síndrome de Angelman (SA) y el síndrome de microduplicación 15q11-q13.

Objetivo(s): Analizar los CNV en la región 15q11-q13 de dos pacientes con retraso global del desarrollo, sin fenotipo de SPW ni SA y corroborar los resultados con la historia clínica.

Material(es) y Método(s): Se realizó historia clínica, análisis de MLPA y CGH de dos pacientes: Caso 1: Mujer de 1 año, gemela 2 dicigota, hipotonía generalizada, crisis convulsivas y desfase del desarrollo. Caso 2: hombre de 3 años, gemelo 1, monocigoto, trastorno global del desarrollo y obsesión por comer.

Resultado(s): En el caso 1 se encontró microduplicación con ganancia de cuarto copias de los genes: UBE3A, ATP10A, GABRB3 y OCA2 (variable de significado incierto). En el caso 2, se encontró microdelección con pérdida de una copia de aproximadamente 3498 bases en la región 15q13.1q13.3 con afectación en 36 genes (variante patogénica).

Conclusión(es): El análisis de las CNV es importante ya que su variabilidad representa la base para las características fenotípicas asociadas, ya que afectan regiones importantes del genoma implicadas en vías de señalización y metabólicas. La comprensión de sus mecanismos de acción es requisito previo para considerar posibles estrategias pronósticas, preventivas y de tratamiento para algunas enfermedades.



Variación del número de copias en la región 15q11-q13.3 en dos pacientes con retraso global del desarrollo.

Catalina García-Vielma¹, María Teresa Sabino-Martínez², Beatriz Elizabeth De la Fuente-Cortez³.

¹ Departamento de Citogenética. Centro de Investigación Biomédica del Noreste, Instituto Mexicano del Seguro Social, Monterrey, N.L.

² Departamento de Neuropediatría. Hospital Dr. Hospital, Monterrey, N.L.

³ Departamento de Genética. Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León., Monterrey, N.L.

katy.vielma@imss.com



INTRODUCCIÓN

Las CNV son variaciones en el número de copias en la estructura del genoma humano [1]. Son fragmentos mayores a 1 kb y comprenden inserciones, deleciones, translocaciones e inversor material genómico que afectan genes cercanos y modifican su expresión a nivel del RNA y proteína. Se considera que al menos 12% del genoma humano contiene CNV [2]. La región 15q1 es proclive a sufrir alteraciones genéticas debido a que presenta 5 puntos de quiebre canónicos (BP1-BP5) [3]. Algunos genes de la región, presentan expresión parental diferencial monoal regulada por imprinting y disomías uniparentales [4]. Las enfermedades más frecuentes asociadas en esta región cromosómica son el síndrome de Prader-Willi (SPW), el síndrome de Angelman (SA) y el síndrome de microduplicación 15q11-q13 [5].

OBJETIVO

Analizar los CNV por MLPA y Microarreglos de dos pacientes, ambos gemelos, pero de diferentes familias, con retraso global del desarrollo.

CASOS CLÍNICOS Y RESULTADOS

Consideraciones éticas: Se obtuvo consentimiento informado por escrito de ambos pacientes para la toma de muestra para el estudio, toma de fotografías y la presentación del caso.

Paciente 1

Gemelo 2. Monocigotos. Masculinos de 3 años de edad. Enviados por autismo.

Genética: Ambos pacientes presentaron: con buen tono muscular y fuerza, somatometría normal, ROT's normales, RsCs normales, orejas grandes de implantación alta, mentón prominente, zonas de alopecia, RPM, retraso de lenguaje, hiperactividad, problemas para dormir, demasiada ansiedad por comer (incluso heces fecales), arrebatan la comida, no mastican. Hipogonadismo.

Diagnóstico: Retraso global del desarrollo.

Nutrición: les quitaron la caseína, azúcar y aparentemente mejoraron.

Neuropediatría: tratamiento con risperidona, con el que duermen un poco mejor, pero no les ayudó con su ansiedad por comer.

Estudio: Análisis cromosómico de microarray (CMA; CentoArrayCyto® - 750K Inel. SNP test).

Resultado: Positivo en CNV variante patogénica identificada: Deleción.

Descripción: arr[GRCh37] 15q13.1q13.3(28946446_32444261)x1 (ISCN,2020) [6].

Tamaño: 3498 Kb. **No. de genes:** 36

Genes: GOLGA8M, WHAMMP2, LOC100289656, PDCD6IPP2, GOLGA6L7, APBA2, FAM189A1, NSMCE3, LOC100130111, TIP1, GOLGA8I, ULK4P1, ULK4P2, ULK4P3, GOLGA8T, LINC02249, CHRFA7A, DNM1P50, GOLGA8R, LOC100288203, LOC100996413, GOLGA8Q, LOC102725021, GOLGA8H, ARHGAP11B, LOC100288637, HERC2P10, FAN1, MTMR10, TRPM1, MIR211, LINC02352, LOC283710, KLF13, OTUD7A, **CHRNA7**.

Interpretación: Síndrome de microdeleción 15q13.3 (OMIM®612001).

Paciente 2

Gemelo 1. Dígigotos. Femenino de 1 año 4 meses de edad. Reproducción asistida. Rec oxígeno al nacer.

Genética: RPM, estrabismo, boca en carpa, frente amplia, puente nasal deprimido, hipo generalizada, fuerza moderada en 4 extremidades, ROT's normales, abdomen sin meg piel laxa, manos con hiperlaxitud articular, pliegues normales, pies con edema en d ortegones cuadrados y uñas pequeñas hundidas, genitales normales, EEG normal, ECG no apnea de sueño, convulsiones, episodios de cianosis al comer.

Diagnóstico: Retraso global del desarrollo. Gemela 2 clínicamente sana.

Estudio: Análisis de deleciones/duplicaciones y metilación en la región 15q11 (MS-MLPA)



Resultado: Ganancia del CNV (4 copias) en la región 15q11.

Tamaño: 2 Mb. **No. de genes:** 4

Genes: **UBE3A**, **ATP10A**, GABRB3 y OCA2.

Interpretación: Microduplicación 15q11. No se identificó patrón de metilación anormal en la misma región.

DISCUSIONES

Microdeleción

- Microdeleción 15q13.3 fragmento de 2.0 Mb en el genoma.
- Herencia: AD (hijos 50% de posibilidades de heredar la deleción).
- Aproximadamente el 15% son *de novo* y 85% se heredan.
- Síntomas: Discapacidad intelectual (58%), convulsiones, trastornos del espectro autista (11%), trastornos neuropsiquiátricos (35%), esquizofrenia (0.2%); problemas de comportamiento (85%): poca capacidad de atención, hiperactividad, trastornos del estado de ánimo y comportamiento agresivo y / o impulsivo.
- 0.3% personas con discapacidad intelectual y 0.02% de controles sanos [1].
- Falta: Estudio molecular en Gemelo 1 y padres (heredada o *de novo*). AG.
- Se espera que el gemelo 1 también tenga la microdeleción por ser monocigotos.
- Tratamiento: Rehabilitación. Neuropediatría y tratamiento médico depende de los síntomas.

Microduplicación

- Microduplicación de 15q11.
- Puede ser *de novo* (15%) o heredada (85%) de una persona aparentemente no afectada.
- Síntomas: Discapacidad intelectual, TDAH, problemas de conducta, trastorno del espectro autista, hipotonía, obesidad e infecciones de oído recurrente, convulsiones características dismórficas.
- Sin síntomas de PW o SA.
- Estudio molecular a padres y gemela 2 (heredada o *de novo*). Asesoramiento genético.
- Se espera que la gemela 2, pueda no tener la duplicación, por ser dígigotos clínicamente sana.
- Tratamiento: Rehabilitación, Neuropediatría y tratamiento médico depende de los síntomas.

CONCLUSIONES

- Inestabilidad genómica de 15q11-13 es dada por LCR's que median los intercambios inter cromosómicos aberrantes durante la meiosis por NAHR.
- Las microdeleciones y microduplicaciones que afectan a 15q13.3 presentan fenotipo altamente variable.
- La región crítica mínima de los afectados abarca el gen **CHRNA7** (subunidad alfa 7 nicotínica del receptor colinérgico), propuesto como candidato para el fenotipo neuropsiquiátrico.
- Los genes **UBE3A**, **ATP10A** son los mismos implicados en el SA, la paciente no tiene ese fenotipo.
- El análisis de las CNV es importante ya que su variabilidad representa la base para las diferentes características fenotípicas en una misma región en el genoma.

REFERENCIAS

1. van Bon BW, Mefford HC, de Vries BBA, 2010 GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2021. PMID: 212
2. Lowther C, Costain G, et al. Genet Med. 2015 Feb;17(2):149-57.
3. van Bon BW, Mefford HC, et al. J Med Genet. 2009 Aug;46(8):511-23.
4. Martin J, Hosking G, et al. 2020. Translational psychiatry, 10(1), 135.
5. Budisteanu M, Papuc SM, et al. Genes (Basel). 2021 Jul 1;12(7):1025.

EPG-01

Identificación de restos humanos de un adulto mediante el análisis de ADN aislado de sus dientes deciduos.

Jessica Karen Cortés Núñez, Departamento de Patología, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León | Esthefania Gutiérrez Arenas, Departamento de Patología, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León | María de Lourdes Chávez Briones, Departamento de Patología, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León | Gilberto Jaramillo Rangel, Departamento de Patología, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León | Marta Ortega Martínez, Departamento de Patología, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León | jessica_cortes@hotmail.es

Introducción: La tipificación del ADN se usa ampliamente para identificar restos humanos. Sin embargo, a veces es difícil obtener material biológico adecuado para el análisis genético, principalmente por las condiciones en que se encuentra a la víctima, pero en ocasiones también por la falta o deficiencia del material de referencia contra el cual se compara el ADN de la misma.

Objetivo(s): Reportar la identificación de una víctima adulta en un caso criminal, mediante la comparación de su perfil genético con el proveniente de sus dientes deciduos.

Material(es) y Método(s): Se encontró un cadáver severamente quemado; se logró extraer ADN de cuatro fragmentos de sus huesos. Por otra parte, se extrajo ADN de la saliva de una mujer que buscaba a su hijo desaparecido varios años antes; además, ella presentó tres dientes deciduos que conservó de su hijo, y de los cuales también se obtuvo material genético. Se obtuvieron perfiles de secuencias cortas repetidas en tándem autosómicas de estas muestras, y perfiles de marcadores del cromosoma Y de los huesos y dientes. Se calculó la probabilidad de paternidad y la probabilidad de coincidencia al azar (RMP), y se realizó análisis estadístico del haplotipo del cromosoma Y.

Resultado(s): La probabilidad de paternidad fue de 99.99%. El perfil genético autosómico de los huesos mostró un RMP de 1 en 7.8×10^{16} , mientras que el de los dientes fue de 1 en 2.70×10^{21} . La frecuencia del haplotipo del cromosoma Y en la población mexicana es de 1 en 7,824 individuos.

Conclusión(es): El análisis de ADN aislado de dientes deciduos guardados por más de 30 años permitió corroborar la identidad de la víctima. Este trabajo nos presenta un ejemplo de muestra no convencional que podría ser utilizada en genética forense cuando la extracción de ADN de otras fuentes no sea posible.



IDENTIFICACIÓN DE RESTOS HUMANOS DE UN ADULTO MEDIANTE EL ANÁLISIS DE ADN AISLADO DE SUS DIENTES DECIDUOS



Jessica Karenly Cortés Núñez¹, Esthefania Gutiérrez Arenas¹, María de Lourdes Chávez Briones^{1, 2}, Gilberto Jaramillo Rangel¹, Marta Ortega Martínez^{1,*}

¹Departamento de Patología, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León.

²Instituto de Criminalística y Servicios Periciales, Fiscalía General de Justicia del Estado de Nuevo León.

INTRODUCCIÓN

La tipificación del ADN se usa ampliamente para identificar restos humanos. Sin embargo, a veces es difícil obtener material biológico adecuado para el análisis genético, principalmente por las condiciones en que se encuentra a la víctima, pero en ocasiones también por la falta o deficiencia del material de referencia contra el cual se compara el ADN de la misma.

OBJETIVO

Reportar la identificación de una víctima adulta en un caso criminal, mediante la comparación de su perfil genético con el proveniente de sus dientes deciduos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se encontró un cadáver severamente quemado; se logró extraer ADN de cuatro fragmentos de sus huesos. Por otra parte, se extrajo ADN de la saliva de una mujer que buscaba a su hijo desaparecido varios años antes; además, ella presentó tres dientes deciduos que conservó de su hijo, y de los cuales también se obtuvo material genético. Se obtuvieron perfiles de secuencias cortas repetidas en tándem autosómicas de estas muestras, y además perfiles de marcadores del cromosoma Y de los huesos y dientes. El perfil genético obtenido de los huesos se introdujo en el banco de ADN de cadáveres NN, y el perfil genético de la saliva de la presunta madre se introdujo en la Base de Datos Estatal de Familiares; ambos perfiles se compararon con el software DNA View. Se calculó la probabilidad de paternidad con el programa PATPCR v2.0.2, la probabilidad de coincidencia al azar (RMP, por sus siglas en inglés) con el programa Excel, y se realizó análisis estadístico del haplotipo del cromosoma Y en la página electrónica YHRD.

1 ADN autosómico

Locl	Huesos	Dientes	Presunta madre
D1S1179	14, 15	14, 15	12, 14
D21S11	32.2, 33.2	32.2, 33.2	29, 33.2
D19S43	10	10	10
C6F1P0	10, 11	10, 11	11
D3S1358	15, 18	15, 18	14, 15
TH01	6	6	6
D13S317	9, 14	9, 14	9
D16S439	11, 12	11, 12	11, 12
D21S1328	18, 25	18, 25	23, 25
D19S433	11.2, 13	11.2, 13	11.2, 15
YWA	16, 17	16, 17	16, 17
TP0X	9, 12	9, 12	8, 9
D18S51	12, 15	12, 15	15, 16
D5S118	11, 12	11, 12	11
FGA	21, 24	21, 24	24
Ameloxo	XY	XY	XX

2 Cromosoma Y

Locl	Huesos y dientes
DY5576	18
DY5391	13
DY5448	18
DY5391	29
DY519	13
DY5391	11
DY5481	22
DY5533	-
DY5438	12
DY5437	14
DY5570	18
DY5435	25
DY5390	24
DY5439	11
DY5392	13
DY5393	13
DY5458	16
DY5385 A/B	11/15
DY5456	17
YGA104	11
DY5627	34
DY5460	11
DY5518	39
DY5449	30
DYF38751 A/B	-

DISCUSIÓN

El hallazgo de inhumaciones y fosas clandestinas se ha convertido en un hecho recurrente y extendido en el país durante los últimos años. 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.

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. Como se comentó anteriormente, a veces es difícil conseguir muestras de referencia para comparar el perfil de su ADN con el perfil genético de los restos encontrados. Por eso, en ocasiones se tienen que utilizar muestras inusuales para cumplir este fin.

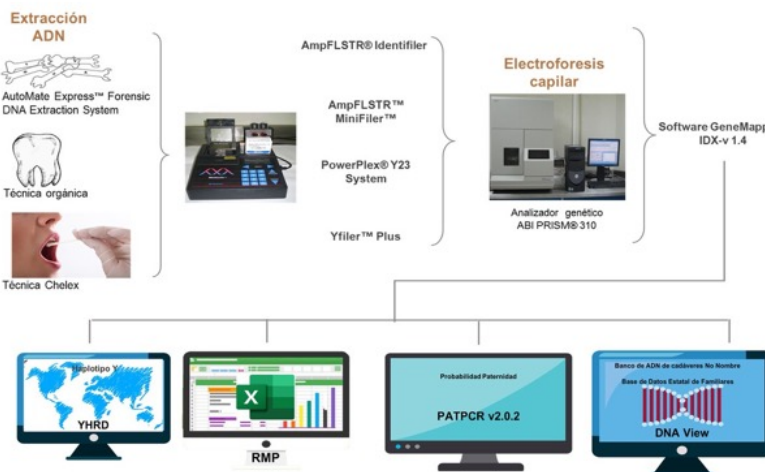
En la literatura, se ha reportado el uso experimental del ADN extraído de aplicadores de cosméticos y de uñas para la identificación de cadáveres, mientras que el uso de muestras no convencionales en casos criminales reales se ha reportado muy poco, específicamente con cepillos de dientes y cordón umbilical. En este trabajo reportamos, por primera vez, el uso de dientes deciduos para identificar a la víctima en un caso criminal real.

CONCLUSIONES

El análisis de ADN aislado de dientes deciduos guardados por más de 30 años permitió corroborar la identidad de la víctima. Este trabajo nos presenta un ejemplo de muestra no convencional que podría ser utilizada en genética forense cuando la extracción de ADN de otras fuentes no sea posible.

Referencias

1. AmpFLSTR Identifier® PCR Amplification Kit http://www3.appliedbiosystems.com/cms/groups/applied_markets_support/documents/generaldocuments/cms_041201.pdf
2. Applied Biosystems™ AmpFLSTR™ MiniFiler™ PCR Amplification Kit <https://www.thermofisher.com/order/catalog/product/4373872>
3. PowerPlex® Y23 System. <https://worldwide.promega.com/products/forensic-dna-analysis-ce/str-amplification/powerplex-y23-system/?catNum=DC2305>
4. Applied Biosystems™ Yfiler™ Plus PCR Amplification Kit. <https://www.thermofisher.com/order/catalog/product/4482730>
5. Cerda-Flores, R.M.; et al. Am. J. Hum. Biol. 2002, 14, 429–439.
6. Drábek, J. Forensic Sci. Int. Genet. 2009, 3, 112–118.
7. Rubi-Castellanos, R.; et al. Forensic Sci. Int. Genet. 2009, 3, 71–76.



RESULTADOS

La probabilidad de paternidad fue de 99.99%. La RMP del perfil genético autosómico de los huesos y dientes fue de $1 \text{ en } 2.70 \times 10^{21}$. La frecuencia del haplotipo del cromosoma Y en la población mexicana es de 1 en 7,824 individuos.

Identificación de Variantes Patogénicas Responsables de Errores Innatos del EPG-02 Metabolismo en Población Mexicana: Frecuencia de Portadores y Estimación de Prevalencia

Elvia Cristina Mendoza Caamal, *Instituto Nacional de Medicina Genómica/ Universidad Nacional Autónoma de México* | Humberto García Ortiz, *Instituto Nacional de Medicina Genómica* | Francisco Barajas Olmos, *Instituto Nacional de Medicina Genómica* | Isabel Cicerón Arellano, *Instituto Nacional de Medicina Genómica* | Adriana Reséndiz Rodríguez, *Instituto Nacional de Medicina Genómica* | Angélica Martínez Hernández, *Instituto Nacional de Medicina Genómica* | Cecilia Contreras Cubas, *Instituto Nacional de Medicina Genómica* | Federico Centeno Cruz, *Instituto Nacional de Medicina Genómica* | Emilio Córdova Alarcón, *Instituto Nacional de Medicina Genómica* | Juan Luis Jiménez Ruíz, *Instituto Nacional de Medicina Genómica* | Guadalupe Salas Martínez, *Instituto Nacional de Medicina Genómica* | Yolanda Saldaña Álvarez, *Instituto Nacional de Medicina Genómica* | Lorena Orozco Orozco, *Instituto Nacional de Medicina Genómica* | emendoza@inmegen.gob.mx

Introducción: Los errores innatos del metabolismo (EIMs) son un grupo de desórdenes genéticos causados por deficiencias enzimáticas en vías metabólicas, heredados en su mayoría con un patrón autosómico recesivo. Su heterogeneidad clínica dificulta su diagnóstico, por ello se han diseñado tamices para su detección temprana. En México existe una gran variabilidad en el número de EIMs que se tamizan, resultando en una inequidad de los recién nacidos para ser diagnosticados y tratados oportunamente. Actualmente, mediante el uso de la secuenciación de nueva generación, es posible identificar a los individuos portadores de variantes patogénicas y con ello estimar la prevalencia de trastornos recesivos.

Objetivo(s): Identificar la frecuencia de portadores de variantes patogénicas en los genes responsables de los principales EIMs y estimar la prevalencia de estas patologías en población mexicana.

Material(es) y Método(s): Se analizaron las secuencias de los exones de 65 genes responsables de 59 EIMs mediante Sure-Select Human All Exon v2.0 (Illumina) en 2217 individuos mexicanos: 1111 mestizos y 1106 indígenas. La caracterización de las variantes se realizó explorando las bases de datos ClinVar, gnomAD e InterVar y su anotación funcional con VEP. Las variantes patogénicas y probablemente patogénicas se incluyeron para estimar la prevalencia de los EIMs siguiendo el método Bayesiano propuesto por Schrodin y cols.

Resultado(s): Los 10 EIMs más prevalentes fueron: aciduria metilmalónica y malónica combinada (AMMC), deficiencia de biotinidasa (DB), fenilcetonuria clásica (FC), aciduria alfa-metilcetoacética (AAM), deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (DMCA), deficiencia de malonyl-CoA decarboxilasa, enfermedad de Gaucher, enfermedad de Pompe, deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta y homocistinuria. En mestizos los EIMs más frecuentes fueron FC, AMMC y AAM mientras que en indígenas fueron AMMC, DB y DMCA. No se encontraron variantes patogénicas en 28 genes analizados.

Conclusión(es): Los EIMs encontrados con mayor frecuencia coinciden con los resultados reportados de tamizaje en mexicanos. Algunos EIMs podrían estar subdiagnosticados debido a que no están incluidos en el tamiz. Existen diferencias entre mestizos e indígenas.



Identificación de Variantes Patogénicas Responsables de Errores Innatos del Metabolismo en Población Mexicana: Frecuencia de Portadores y Estimación de Prevalencia

Elvia Cristina Mendoza Caamal, Humberto García Ortiz, Francisco Barajas Olmos, Isabel Cicerón Arellano, Adriana Reséndiz Rodríguez, Angélica Martínez Hernández, Cecilia Contreras Cubas, Federico Centeno Cruz, Emilio Córdova Alarcón, Juan Luis Jiménez Ruíz, Guadalupe Salas Martínez, Yolanda Saldaña Álvarez y Lorena Orozco



INTRODUCCIÓN

Los errores innatos del metabolismo (EIMs) son un grupo de desórdenes genéticos causados por deficiencias enzimáticas en vías metabólicas, heredados en su mayoría con un patrón autosómico recesivo. Su heterogeneidad clínica dificulta su diagnóstico, por ello se han diseñado tamices para su detección temprana. En México existe una inequidad de los recién nacidos para ser diagnosticados y tratados oportunamente y no se conoce la prevalencia de estas enfermedades. Actualmente, mediante el uso de la secuenciación de nueva generación, es posible identificar a los individuos portadores de variantes patogénicas y con ello estimar la prevalencia de trastornos recesivos.

OBJETIVO

Identificar la frecuencia de portadores de los principales EIMs y estimar la prevalencia de estas patologías en población mexicana.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se analizaron las secuencias de los exones de 65 genes responsables de 59 EIMs (Tabla 1) mediante Sure-Select Human All Exon v2.0 (Illumina) en 2217 voluntarios mexicanos: 1111 mestizos y 1106 indígenas. Para este análisis se utilizaron ClinVar, gnomAD e InterVar y su anotación funcional se realizó con VEP. Las variantes patogénicas y probablemente patogénicas se incluyeron para estimar la prevalencia de los EIMs siguiendo el método Bayesiano propuesto por Schrodi y cols.

Tabla 1. Genes de los EIMs analizados en una muestra de voluntarios mexicanos.

Grupo de EIM	No. padecimientos	No. de genes
Trastorno del metabolismo de aminoácidos	24	ARG1, ASI, CPS1, ASS1, SLC25A13, MAT1, CBS, SLC25A15, BCKDHA, BCKDHB, DBT, PPM1K, DLD, PAH, PTS, GCH1, QDPR, PCBD1, FAH, TAT, HPD, OAT, SLC22A5, CPT1A, CPT2, AUH
Acidemias y acidurias orgánicas	18	NADK2, GCDH, ETFA, ETFB, ETFDH, HMGCL, ACAD8, IVD, ACSF3, MLYCD, MCCC1, MMUT, ACAT1, HLCS, BTD, GSS, PCCA, PCCB, HADHA, HADHB
Defectos de la oxidación de ácidos grasos	8	ACADS, ACADM, ACADL, ACADVL, HADHSC, ACADSB
Trastorno del metabolismo de los carbohidratos	4	GALT, GALK1, GALE, AMT, GLDC, GCSH
Padecimientos endocrinos	4	CYP21A2, TSHR, TSHB, DUOX2
Trastornos lisosomales	3	IDUA, GBA, GAA
Total	59	65

RESULTADOS

Se encontraron variantes patogénicas en 37 de los 65 genes analizados. Los 10 EIMs más prevalentes (tabla 2) fueron: aciduria metilmalónica y malónica combinada (AMMC), deficiencia de biotinidasa (DB), fenilcetonuria clásica (FC), aciduria alfa-metilcetoacética (AAM), deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (DMCA), deficiencia de malonyl-CoA decarboxilasa, enfermedad de Gaucher, enfermedad de Pompe, deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta y homocistinuria. En mestizos los EIMs más frecuentes fueron FC, AMMC y AAM mientras que en indígenas fueron AMMC, DB y DMCA.

Tabla 2. EIMs con mayor número de portadores.

#OMIM/ EIM	Gen	Frecuencia portadores mexicanos	Frecuencia portadores mestizos	Frecuencia portadores indígenas	Prevalencia estimada
614265 Aciduria metilmalónica y malónica combinada	ACSF3	1:123	1:185	1:92	1:60680
253260 Deficiencia de biotinidasa	BDT	1:171	1:1111	1:92	1:116333
261600 Fenilcetonuria clásica (deficiencia de fenilalanina hidroxilasa)	PAH	1:185	1:101	1:1106	1:136530
606761 Deficiencia de Malonyl-CoA decarboxilasa	MLYCD	1:277	1:222	1:369	1:307193
203750 Aciduria Alfa-metilcetoacética	ACAT1	1:277	1:185	1:553	1:307193
201450 Deficiencia de MCA (acil-CoA deshidrogenasa de cadena media)	ACADM	1:277	1:278	1:277	1:307193
230800 Enfermedad de Gaucher	GBA	1:277	1:278	1:277	1:307193
232300 Enfermedad de Pompe	GAA	1:317	1:278	1:369	1:401232
201470 Deficiencia de SCAD (acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta)	ACADS	1:370	1:370	1:369	1:546121
236200 Homocistinuria	CBS	1:443	1:370	1:553	1:786414

CONCLUSIONES

La frecuencia de individuos portadores de EIMs en una muestra de mexicanos coincide con la de EIMs reportada en el tamizaje de recién nacidos. La frecuencia de portadores de AMMC sugiere que existen EIMs subdiagnosticados en México, por no estar incluidos en el tamiz. Existen diferencias entre mestizos e indígenas.

REFERENCIAS

Schrodi SI, DeBarber A, He M, Ye Z, Peissig P, Van Wormer JJ, et al. Prevalence estimation for monogenic autosomal recessive diseases using population-based genetic data. Hum Genet. 2015 Jun;134(6):659-69.
Martínez-Morillo E, Prieto García B, Álvarez Menéndez FV. Challenges for Worldwide Harmonization of Newborn Screening Programs. Clin Chem. 2016 May;62(5):689-98.

Programa de Tamizaje Auditivo 2009-2020: Frecuencia de variantes genéticas EPG-03 dentro del abordaje diagnóstico de pacientes con sospecha para hipoacusia en México.

Gilberto Carlos Marín Esquivel, gilbertocmarines@gmail.com | gilbertocmarines@gmail.com

Introducción: La hipoacusia afecta 2-3:1,000 recién nacidos (RN) en México y la etiología en aproximadamente el 50% es de origen genético. A su vez, el gen GJB2 (Conexina 26) es responsable mundialmente del 50% de los casos de hipoacusia no sindrómica; siendo la variante c.35delG la más prevalente. La detección de la hipoacusia neonatal se realiza mediante el tamizaje auditivo neonatal (TAN); sin embargo, la falta de cobertura, estandarización en la tecnología y confianza en el registro de datos limita la información epidemiológica.

Objetivo(s): Estimar la frecuencia alélica de variantes genéticas identificadas en RN referidos por sospecha para hipoacusia en un programa de tamizaje en México.

Material(es) y Método(s): Se revisaron 101,714 reportes de TAN (2009-2020). De los cuales, 105 casos fueron sospechosos para hipoacusia por PEATC superior a 40 dB y a quienes se les indicó un análisis por PCR alelo-específica de 9 variantes patogénicas presentes en los genes GJB2, GJB6 y SLC26A4 de un panel comercial.

Resultado(s): De los 105 casos, 17 resultaron con un hallazgo molecular (23 variantes genéticas), en 69 no se identificaron variantes del panel y 19 no se estudiaron. Las variantes en el gen GJB2 fueron las más comunes (c.35delG, n=17 alelos; c.101T>C, n=3 alelos; c.235delC, n=2 alelos). Además, se encontró un alelo con una delección de ~309-kb en el gen GJB6 (Conexina 30). En consecuencia, las variantes en el gen GJB2 correspondieron al 12.8% de los alelos estudiados, mientras que la variante en GJB6 se presentó en 0.6% de los alelos.

Conclusión(es): En esta investigación, la variante genética más prevalente en los pacientes estudiados fue la c.35delG en el gen GJB2 (9.9% de los alelos estudiados). Estos hallazgos se convierten en un punto de referencia para nuevos estudios moleculares relacionados con pacientes con sospecha para hipoacusia.

Programa de Tamizaje Auditivo 2009-2020: Frecuencia de variantes genéticas dentro del abordaje diagnóstico de pacientes con sospecha para hipoacusia en México

Gilberto Carlos Marín Esquivel¹; Consuelo Cantú-Reyna^{1,2}; Héctor Cruz-Camino^{1,2}; Diana Laura Vázquez-Cantu^{1,2}; Carolina Araiza-Lozano^{1,2}; René Gómez-Gutiérrez²

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

INTRODUCCIÓN

La hipoacusia afecta 2-3:1.000 recién nacidos (RN) en México y la etiología en aproximadamente el 50% es de origen genético¹. A su vez, el gen *GJB2* (Conexina 26) es responsable mundialmente hasta del 50% de los casos de hipoacusia no sindrómica; siendo la variante c.35delG la más prevalente². Adicionalmente, cambios genéticos en la Conexina 30 (codificada por el gen *GJB6*) han sido relacionados a la pérdida auditiva.

La detección de la hipoacusia neonatal se realiza mediante el tamizaje auditivo neonatal (TAN)³. Sin embargo, la falta de cobertura, estandarización en la tecnología y fiabilidad en el registro de datos limita la información epidemiológica.

Debido a que la hipoacusia es un problema de salud universal de alta prevalencia y que puede ser detectado oportunamente mediante el tamizaje auditivo, con disponibilidad de tratamiento, en 1994 el JCIH (en inglés, *Joint Committee on Infant Hearing*) se pronunció a favor del TAN universal⁴. En el 2007, la JCIH estableció una serie de principios para establecer un protocolo de tamizaje auditivo.

OBJETIVO

Estimar la frecuencia alélica de variantes genéticas identificadas en RN referidos por sospecha para hipoacusia en un programa de tamizaje en México.

METODOLOGÍA

En este estudio se revisaron 159,179 reportes de RN que fueron tamizados del 2009 al 2020 a nivel nacional (muestra no probabilística) según el siguiente protocolo de TAN basado en las recomendaciones del JCIH. Este se conformó de una prueba auditiva a 35 dB de PEATC (potenciales evocados automatizados de tallo cerebral) dentro de sus primeras 24-48h de vida extrauterina y donde los resultados se clasificaron en "pasó" y "no pasó". Esta evaluación se repitió hasta en 3 ocasiones, y si el resultado obtenido fue consistentemente un "no pasó", el paciente se refirió a un protocolo de sospecha para hipoacusia (Figura 1a).

El protocolo comenzó con una evaluación de PEATC a 40 dB en ambos oídos entre los 7 y 15 días de vida. Aquellos pacientes sospechosos para hipoacusia que hubieran obtenido un "no pasó" a 40 dB en al menos un oído, se les indicó un análisis por PCR alelo-específico para la identificación de 9 variantes genéticas en 3 genes distintos: *GJB2* (c.101T>C, c.167delT, c.235delC, c.35delG), *GJB6* (del309kb), *SLC26A4* (c.707T>C, c.1001+1G>A, c.1151A>G, c.1246A>C) (Figura 1a).

Para el presente estudio, se revisaron reportes de TAN que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión: RN mexicanos con edad gestacional mayor a 28 semanas, TAN realizado antes de las 96 horas de vida extrauterina y con protocolos concluidos. Para el estudio genético, se incluyeron sólo aquellos pacientes sin malformaciones anatómicas. Por último, como parte del protocolo del TAN, se lograron detectar los casos sospechosos para diferentes grados de hipoacusia clasificados de la siguiente manera: leve (audiación detectada <40dB), moderada (audiación detectada entre 40 y 70dB), severa (audiación detectada entre 70 y 90dB) y profunda (audiación no detectada a 90dB).

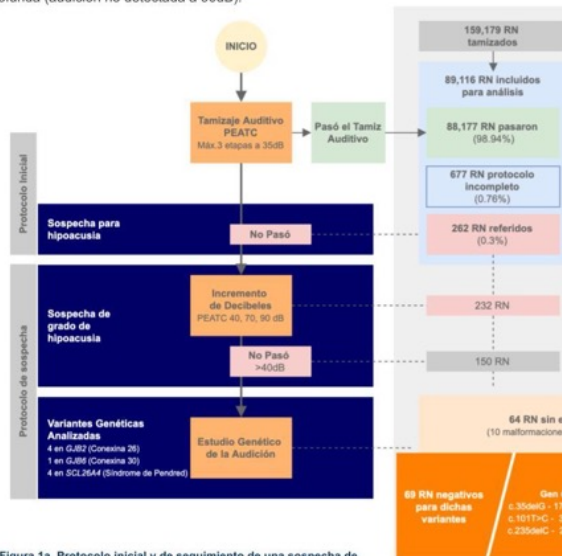


Figura 1a. Protocolo inicial y de seguimiento de una sospecha de hipoacusia para un RN.

Abreviaturas: dB: decibelios, PEATC: potenciales evocados automatizados de tallo cerebral

RESULTADOS

A partir de la aplicación de los criterios de inclusión, 89,116 reportes de TAN fueron analizados. De estos, 262 RN fueron referidos al protocolo de sospecha para hipoacusia (i.e., incremento de decibelios y estudio genético), de los cuales 88.5% lo completaron.

Ahora bien, 140 pacientes fueron referidos para estudio genético, y sólo 86 RN se realizaron la prueba. De estos últimos, 19.8% pacientes resultaron con un hallazgo molecular (23 variantes genéticas en total), y en el resto no se identificaron las variantes estudiadas en el panel.

Las variantes en el gen *GJB2* fueron las más comunes (Figura 1b): presentes en 22 / 172 de los alelos estudiados (12.8%), mientras que la variante en *GJB6* se identificó solo en 1 / 172 alelos (0.6%). Particularmente, 10 RN con sospecha de hipoacusia moderada o leve en ambos oídos, y 7 RN con sospecha de hipoacusia severa o profunda en cualquiera de los oídos.

Desde el punto de vista clínico, independiente del posible origen de la hipoacusia, en la Figura 2 se presenta la distribución de los pacientes referidos que completaron el protocolo de sospecha para hipoacusia.

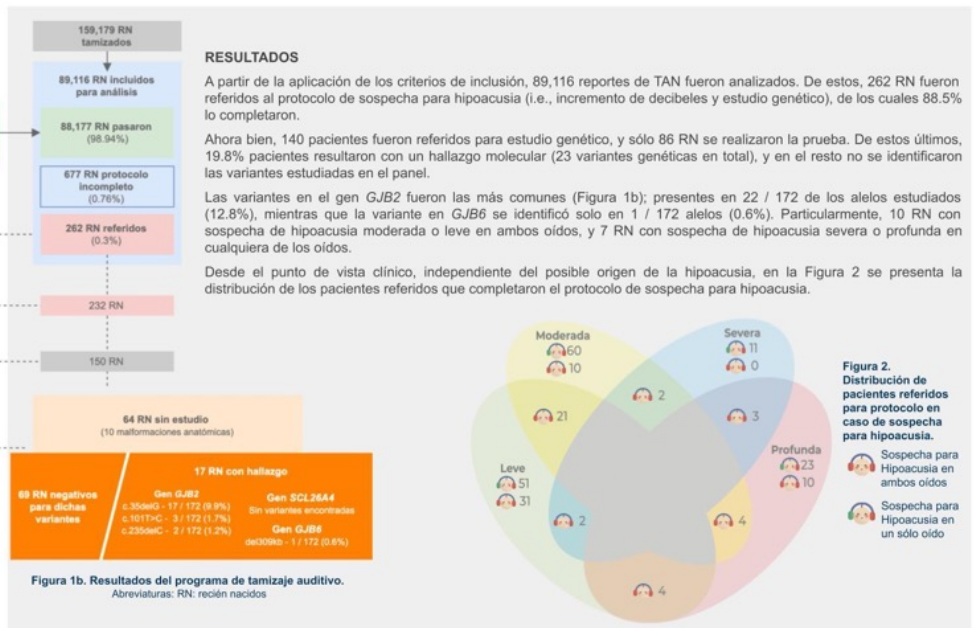


Figura 1b. Resultados del programa de tamizaje auditivo.

Abreviaturas: RN: recién nacidos

Figura 2. Distribución de pacientes referidos para protocolo en caso de sospecha para hipoacusia.

Sospecha para Hipoacusia en ambos oídos
Sospecha para Hipoacusia en un sólo oído

DISCUSIÓN

En los pacientes sin un hallazgo molecular reportado (80.2%), no se descarta la posibilidad de otras variantes genéticas que expliquen la pérdida auditiva detectada. La variante con mayor prevalencia encontrada en esta investigación, y consistente con lo reportado en la literatura, es la c.35delG del gen *GJB2*¹. No obstante, aún son necesarias investigaciones con una mayor cobertura para generalizar este hallazgo en la población neonatal mexicana.

A pesar de contar con una serie de pruebas especializadas para la detección de la hipoacusia en los pacientes estudiados, fue necesaria una evaluación audiológica por un especialista para establecer un diagnóstico definitivo, la cual está fuera del alcance de este proyecto.

Finalmente, no se identificó una tendencia de la sospecha para un mayor grado de hipoacusia con el tipo o estado de la variante. Se desconoce la presencia de condiciones médicas subyacentes que pudieran explicar la hipoacusia.

CONCLUSIÓN

En esta investigación, la variante genética más prevalente en los pacientes estudiados fue la c.35delG en el gen *GJB2*. Estos hallazgos se convierten en un punto de referencia para estudios moleculares a pacientes con sospecha para hipoacusia.

Los resultados presentados provienen de un programa activo y dinámico de TAN, el cual no está dirigido a pacientes previamente diagnosticados con hipoacusia; lo cual añade un valor importante a la presente investigación. Sin embargo, más estudios son necesarios para el entendimiento de esta patología.

Finalmente, la relevancia de un tamizaje oportuno recae en su impacto sobre la calidad de vida del RN. Es fundamental concientizar a los médicos de primer contacto sobre el TAN y su respectiva consejería genética.

Referencias:

- Mendelberg-Fishbein P, Márquez-Ávila CS, García-Delgado C, et al. Importancia del diagnóstico de mutaciones de la proteína conexina 26 en el manejo integral de la sordera congénita no sindrómica. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2013;70(2):89-97.
- Raviv D, Dror AA, Avraham KB. Hearing loss: A common disorder caused by many rare alleles. *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1214(1):168-79.
- Barnesco Vilalobos P. Tamiz auditivo neonatal e intervención temprana: documento de postura. Vol. 41. Repositorio Digital. 2016. 188 p.
- O SAA, Cherow E. Speech-language MAA. Position Statement • JCIH Year 2000: Principles for Early Hearing Detection and Intervention Programs JCIH Year 2000 Position Statement: Principles and Guidelines for Early Hearing Detection and Intervention Programs Joint Committee on Infant Hearing (J. 2000:27-51).
- Centers for Disease Control and Prevention. A Parent's Guide to Genetics & Hearing Loss. 2011.

EPG-04 Variantes MTHFR 677C>T (rs1801133) y 1298A>C (rs1801131) en pacientes con cardiopatías congénitas no síndrómicas del occidente de México

Alejandra Baldomero Lopez, Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca. | abaldomero@uabc.edu.mx

Introducción: La enzima 5,10-metileno-tetrahidrofolato reductasa (MTHFR) participa en el metabolismo de folatos y homocisteína. Las variantes MTHFR:c.677C>T y c.1298A>C reducen su actividad y se han implicado en la ocurrencia de cardiopatías congénitas (CCs).

Objetivo(s): Evaluar la asociación y posibles interacciones de las variantes MTHFR:c.677C>T y c.1298A>C en recién nacidos (RN) con CCs del occidente de México.

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 103 RN con CCs no síndrómicas (casos) y en 252 RN no malformados (controles), todos nacidos en el HCG JIM durante el periodo 2009-2020. Las frecuencias alélicas y el equilibrio de Hardy-Weinberg (EHW) entre los grupos fueron evaluadas por X². La asociación se midió con odds ratios (OR) y sus intervalos de confianza (IC) del 95%. Se realizó análisis de regresión logística multivariado para evaluar posibles interacciones con factores como la historia familiar de CCs (HFCCs), o la severidad de las CCs, entre otros, calculando sus OR ajustados (ORa).

Resultado(s): No encontramos asociación entre las variantes estudiadas de la MTHFR y la ocurrencia de CCs. Por el contrario, el genotipo MTHFR 1298AC y el haplotipo 677CT/1298AC resultaron protectores. Las distribuciones alélicas y genotípicas estuvieron en EHW en ambos grupos. En el análisis multivariado, el genotipo MTHFR 1298CC mostró asociación con CCs (ORa= 3.0, IC 95%: 1.0-8.9), incrementando dicho riesgo al comparar solo los casos con HFCCs positiva vs. negativa (ORa= 6.3, IC 95%: 1.4-28.1).

Conclusión(es): Solo la variante MTHFR 1298CC aumentó tres veces el riesgo de presentar CCs. El incremento de riesgo fue seis veces mayor para la variante MTHFR 1298AC en el subgrupo de casos con HFCCs positiva, lo que evidenció la existencia de interacciones, atribuibles probablemente al efecto de la agregación familiar.



Variantes C6776 y A1298C en pacientes con cardiopatías congénitas no síndrómicas del occidente de México

Alejandra Baldomero López¹; Lucina Bobadilla Morales²; Alfredo Corona Rivera²; Jennifer Santana Hernández²; Christian Peña Padilla¹; Jorge Román Corona Rivera^{1,3}.

1. Servicio de Genética, Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca", Unidad de Citogenética, Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca", 3. Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca", C.U.C.S., Universidad de Guadalajara. coronajr@cucps.udg.mx

Palabras clave: Cardiopatía congénita, MTHFR, C677T, A1298C.



Introducción: La enzima 5,10-metilen-tetrahidrofolato reductasa (MTHFR) participa en el ciclo de los folatos; las variantes c.677C>T y c.1298A>C causan una disminución de la actividad enzimática y han sido implicadas con cardiopatías congénitas (CCs).

Objetivo(s): Evaluar las posibles interacciones genético-ambientales sobre la asociación entre cardiopatías congénitas y los polimorfismos C677T y A1298C de la enzima 5,10-metilenotetrahidrofolato reductasa en niños del occidente de México.

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) de acuerdo a lo presentado en la **Figura 1**. 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.

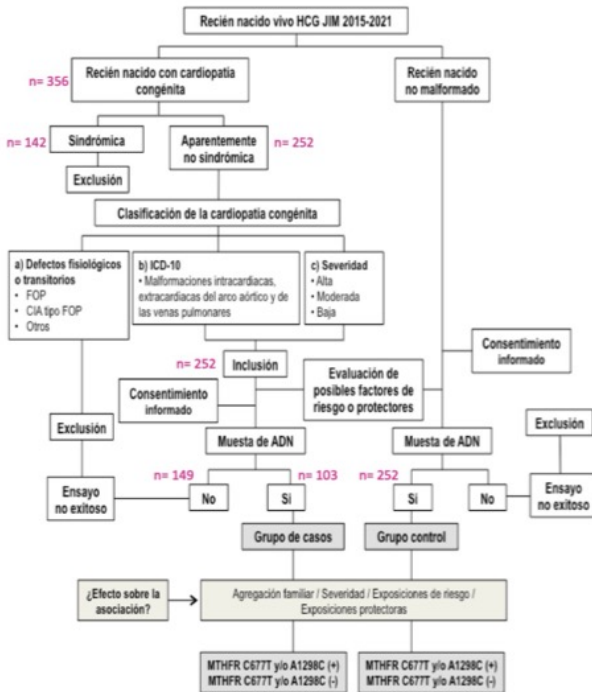


Figura 1. Diseño del estudio.

Resultado(s): Los genotipos y las frecuencias alélicas estuvieron en equilibrio de Hardy-Weinberg entre los grupos estudiados. Los OR crudos obtenidos mostraron un odds protector para la presencia del genotipo AC de la variante MTHFR A1298C (P= 0.004; OR=0.4, IC 95%: 0.2-0.8) y para el haplotipo 677CT/1298AC (P= 0.023; OR= 0.4, IC 95%: 0.2-0.9) (**Tabla 1**). En el análisis multivariado el genotipo homocigoto de riesgo para para la variante 1298CC mostró asociación CCs, considerando todas como un grupo (OR= 3.0, IC 95%: 1.0-8.9) y también, con el subgrupo de pacientes con CCs con historia familiar positiva (**Figura 2**). El genotipo 1298AC mostró odds protectores para CCs (OR= 0.4, IC 95%: 0.2-0.7).

Tabla 1. Análisis de regresión logística de la distribución genotípica y frecuencias alélicas de las variantes MTHFR C677T y A1298C en pacientes con cardiopatía congénita clasificados por historia familiar vs. las obtenidas en el grupo control.

Genotipo ¹ , alelos y haplotipos	Grupo Control n (%)	Grupo cardiopatías congénitas			
		CCs con historia familiar positiva n (%)	ORA ² (IC 95%)	Todas las cardiopatías n (%)	ORA ² (IC 95%)
C677T	n= 252	n= 26		n= 100	
CC	68 (27.0)	7 (26.9)	1.1 (0.4-2.8)	21 (21.0)	0.7 (0.4-1.3)
CT	114 (45.2)	12 (46.1)	0.8 (0.4-1.9)	49 (49.0)	1.0 (0.6-1.7)
TT	70 (27.8)	7 (26.9)	1.2 (0.5-2.9)	30 (30.0)	1.2 (0.7-2.1)
CT/TT	184 (73.0)	19 (73.1)	0.9 (0.4-2.4)	79 (79.0)	1.3 (0.7-2.4)
Alelos	n= 504	n= 52		n= 200	
C	250 (49.6)	26 (50.0)	Ref.	91 (45.5)	1.2
T	254 (50.4)	26 (50.0)	0.9 (0.6-1.7)	109 (54.5)	0.8 (0.8-0.6)
Alelo C vs. T (X ²)	Ref.	P = 0.956		P = 0.326	
A1298C	n= 252	n= 27		n= 102	
AA	172 (68.3)	16 (59.3)	0.7 (0.3-1.7)	79 (77.5)	1.6 (0.9-2.9)
AC	72 (28.6)	8 (29.6)	0.9 (0.4-2.3)	15 (14.7)	0.4 (0.2-0.7)
CC	8 (3.1)	3 (11.1)	6.3 (1.4-28.1)	8 (7.8)	3.0 (1.0-8.9)
AC/CC	79 (31.3)	11 (40.7)	1.5 (0.6-3.5)	23 (22.5)	0.6 (0.3-1.1)
Alelos	n= 504	n= 54		n= 204	
A	416 (82.5)	40 (74.1)	Ref.	173 (84.8)	Ref.
C	88 (17.5)	14 (25.9)	1.6 (0.9-3.2)	31 (15.2)	0.8 (0.5-1.3)
Alelo A vs. C (X ²)	Ref.	P = 0.129		P = 0.466	
Haplotipo ³	n= 252	n= 26		n= 100	
677CT/1298AC	42 (16.7)	4 (15.4)	0.9 (0.3-2.9)	8 (8.0)	0.5 (0.2-1.1)

¹ORA, odds ratio ajustado a la presencia de cardiopatía congénita (CC) compleja, historia familiar de CCs, consanguinidad, gestas >4, diabetes y fiebre.

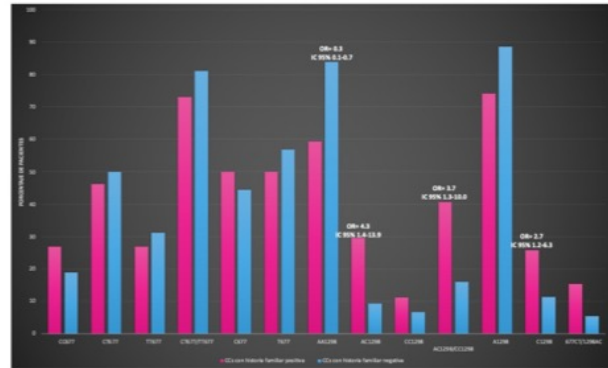


Figura 2. Polimorfismos C677T y A1298C del gen MTHFR en pacientes con cardiopatías congénitas clasificados en base al antecedente familiar de cardiopatías congénitas.

Conclusión(es): El genotipo homocigoto de riesgo para la variante MTHFR 1298CC mostró asociación con la presencia de CCs y también con el subgrupo de pacientes con CCs con historia familiar positiva. Por el contrario, el genotipo 1298AC mostró odds protectores para CCs.

Agradecimientos. Al apoyo del Programa PROINPEP de la Universidad de Guadalajara.

Bibliografía:
1. Baines CG, Yang Q. Am J Epidemiol 2000; 151: 862-877.
2. Ingrid-Gabri Y, Ballard E, Einarsson TR, Rosen G. J Child Neurol 2006; 21: 680-685.
3. Luger K, Greenwell WC, et al. Proc Natl Acad Sci U S A 2012; 109: 14035-14040.

FFG-01 Impacto del tratamiento de VPA sobre los marcadores de envejecimiento longitud telomérica y CN-DNAmt en pacientes con epilepsia.

Salvador Sánchez Badajos, *Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco* | Alberto Ortega Vázquez, *Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco* | Iris E. Martínez Juárez, *Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez* | Marisol López López, *Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco* | Nancy Monroy Jaramillo, *Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez* | salsb0889@gmail.com

Introducción: El acortamiento telomérico y la disfunción mitocondrial son biomarcadores biológicos del envejecimiento que se han asociado con riesgo-pronóstico en diversas enfermedades neurológicas. Sin embargo, no existen reportes en epilepsia. Adicionalmente, algunos fármacos antiepilépticos (FAE) tienen efecto geroprotector. La epilepsia es el trastorno neurológico crónico más común y, aunque puede presentarse a cualquier edad, es altamente prevalente en adultos mayores. Dos de los FAE más utilizados en el INNNMVS son ácido valproico (VPA) y lamotrigina (LTG). En este trabajo investigamos la asociación de la longitud telomérica (LT) y el número de copias de DNA mitocondrial (CN-DNAmt) en pacientes tratados con VPA o LTG y en controles.

Objetivo(s): Evaluar el impacto del FAE sobre la LT y el CN-DNAmt en pacientes con epilepsia.

Material(es) y Método(s): Siguiendo todas las consideraciones éticas (INNN_38/19) incluimos 36 pacientes con epilepsia tratados con LTG o VPA en monoterapia y 36 controles pareados por edad y sexo. La LT y las CN-DNAmt se cuantificaron mediante qPCR por método comparativo en leucocitos de sangre periférica. La normalidad de los datos se verificó mediante prueba de Shapiro-Wilk. Se registraron datos clínicos de los pacientes. Las comparaciones entre los grupos se hicieron con prueba de T y Mann-Whitney.

Resultado(s): La LT y CN-DNAmt entre pacientes tratados con LTG o VPA y los controles fueron similares, sin encontrar diferencias significativas. Sin embargo, al comparar entre grupos de pacientes por tratamiento FAE, se encontró que aquellos tratados con LTG mostraron LT más corta que los tratados con VPA (1.89 ± 0.76 vs. 2.56 ± 0.96 $p=0.026$). Al categorizar los datos, se observó que los pacientes tratados con VPA tuvieron menor riesgo de presentar LT corta vs. aquellos tratados con LTG (OR=4).

Conclusión(es): La diferencia en LT entre los grupos de pacientes podría deberse al efecto anti-envejecimiento del VPA. Al respecto, existen reportes de VPA favoreciendo longevidad y como inductor de la telomerasa.

Impacto del tratamiento de VPA sobre los marcadores de envejecimiento, longitud telomérica y CN-DNAmt en pacientes con epilepsia

Salvador Sánchez Badajos¹; Alberto Ortega Vázquez²; Iris E. Martínez Juárez³; Marisol López López²; Nancy Monroy Jaramillo⁴

¹Maestría y Doctorado en Ciencias Farmacéuticas, Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco (UAMX); ²Departamento de Sistemas Biológicos, UAMX; ³Laboratorio de Investigación Clínica, INNNMVS; ⁴Departamento de Genética, INNNMVS.

Antecedentes y objetivo

El acortamiento telomérico y la disfunción mitocondrial son biomarcadores del envejecimiento que se han asociado con riesgo-pronóstico en diversas enfermedades neurológicas. Sin embargo, no existen reportes en epilepsia, que es un trastorno neurológico crónico y común. Dos de los fármacos antiepilépticos (FAE) más utilizados en el INNNMVS son ácido valproico (VPA) y lamotrigina (LTG). Por lo anterior, el objetivo de este trabajo fue evaluar el impacto de estos FAEs sobre la LT y el CN-DNAmt en pacientes con epilepsia.

Metodología

Siguiendo las consideraciones éticas (INNN_38/19) incluimos 36 pacientes con epilepsia tratados con LTG o VPA en monoterapia y 36 controles pareados por edad y sexo (Tabla 1). La LT y el CN-DNAmt se cuantificaron mediante qPCR por método comparativo en leucocitos de sangre periférica.

Tabla 1. Características demográficas de pacientes y controles

Pacientes en monoterapia con lamotrigina			
	Total	Hombres	Mujeres
Pacientes	18	7	11
Edad (años, $\bar{x} \pm DE$)	34.17 \pm 14.95	36.83 \pm 16.40	34.76 \pm 15.19
Controles	18	7	11
Edad (años, $\bar{x} \pm DE$)	34.28 \pm 15.61	37.25 \pm 16.90	34.88 \pm 15.52
Pacientes en monoterapia con ácido valproico			
	Total	Hombres	Mujeres
Pacientes	18	10	8
Edad (años, $\bar{x} \pm DE$)	32.50 \pm 12.60	32.941 \pm 12.84	31.125 \pm 12.72
Controles	18	10	8
Edad (años, $\bar{x} \pm DE$)	32.44 \pm 12.35	32.88 \pm 12.58	31.19 \pm 12.54

Resultados

La comparación entre la LT y el CN-DNAmt entre pacientes y controles no mostró diferencias significativas $p = 0.22$ y $p = 0.96$ respectivamente (Fig. 1 y 2). Sin embargo, al comparar entre pacientes por tratamiento FAE, se encontró que aquellos tratados con LTG mostraron LT más corta que los tratados con VPA (1.89 \pm 0.76 vs. 2.56 \pm 0.96 $p=0.026$). Los pacientes tratados con VPA tuvieron menor riesgo de presentar LT corta vs. aquellos tratados con LTG ($p = 0.04$, OR=4).

Conclusiones:

La diferencia observada de la LT entre los dos grupos de pacientes podría deberse al efecto anti-envejecimiento del VPA. Al respecto, existen reportes de que VPA favorece la longevidad, ya que induce a la telomerasa y actúa como inhibidor de desacetilasas de histonas. Los resultados de CN-DNAmt no mostraron significancia, lo que sugiere que no hay una relación directa con los FAE estudiados.

Agradecimientos: PRODEP al NPTC (UAM-PTC-692), UAM-Xochimilco; Beca tradicional CONACYT (001546).

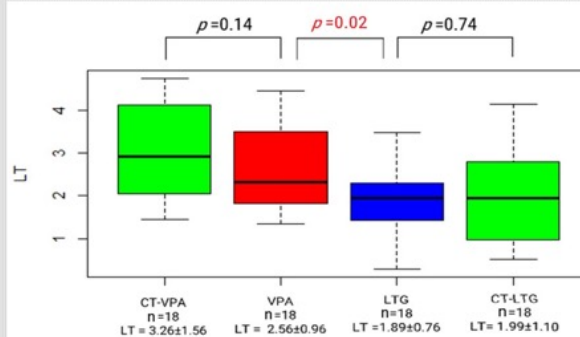


Figura 1. Diagramas de caja de la LT en pacientes y controles.

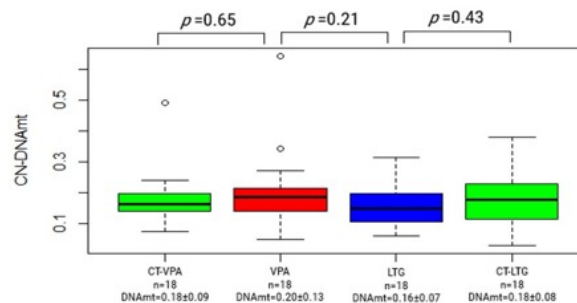


Figura 1. Diagramas de caja del CN-DNAmt de pacientes y controles.

GBQ-01

Análisis bioquímico y molecular de quitotriosidasa en población mexicana.

Sandra Del Carmen Mendoza Ruvalcaba, *IMSS* | Jose Elias Garcia Ortiz, *IMSS* | Leticia Belmont Martinez, *INP* | Victor Eduardo Garcia Arias, *IMSS* | Jesus Alejandro Juarez Osuna, *IMSS* | qfbmendosan@outlook.com

Introducción: La quitotriosidasa (CHIT, E.C.3.2.1.14) es una hidrolasa codificada por el gen CHIT1 (OMIM600031) (1q31-1q32). La variante polimórfica más frecuente es la duplicación de 24-pb (NM_001256125.1:c.992_1015dup, rs3831317) que en estado homocigoto inactiva la enzima, en estado heterocigoto reduce la actividad enzimática hasta un 52%. CHIT es un biomarcador para la enfermedad de Gaucher (EG).

Objetivo(s): Determinar los valores de la actividad enzimática de quitotriosidasa e identificar la variante polimórfica rs3831317 en pacientes con EG, cistinosis y población sana mexicana

Material(es) y Método(s): Se analizaron 531 muestras de septiembre del 2016 a julio 2021, la actividad residual fue medida por fluorometría (Turner 450). En cada ensayo se realizó una curva de 4MU como control de calidad. Se extrajo ADN del papel filtro (DBS) para identificar la presencia de la variante rs3831317 con PCR punto final y electroforesis en gel de poliacrilamida 8% con tinción de plata

Resultado(s): Las 531 muestras analizadas, fueron distribuidas por grupos: EG (71/531), cistinosis (15/531) y población sana (445/531). Las frecuencias génicas (FG) y alélicas (FA) de rs3831317 fueron: EG: 28 Wt/Wt (0.39) CHIT promedio 114.93 nmol/ml sangre/hr, 39 Wt/Dup (0.55) CHIT promedio 94.9 nmol/ml sangre/hr y 4 Dup/Dup (0.06) CHIT promedio 0 nmol/ml sangre/, FA: Wt 0.67, Dup 0.33; cistinosis 10 Wt/Wt (0.67), CHIT promedio 81.90 nmol/ml sangre/hr, 5 Wt/Dup (0.33) CHIT promedio 62.26 nmol/ml sangre/hr, FA Wt 0.83, Dup 0.17; población sana 219 Wt/Wt (0.49), CHIT promedio 29.81 nmol/ml sangre/hr, 201 Wt/Dup (0.45) CHIT promedio 19.27 nmol/ml sangre/hr, 25 Dup/Dup (0.06) CHIT promedio 0 nmol/ml sangre/hr, FA Wt 0.72, Dup 0.28. Se compararon los valores bioquímicos entre grupos, obteniendo una $p=0.0001$ mediante T de student.

Conclusión(es): El análisis bioquímico de CHIT discrimina los tres grupos analizados, El análisis molecular permite normalizar la actividad enzimática y robustece el análisis bioquímico. Las frecuencias génicas y alélicas, son iguales para los tres grupos



ANÁLISIS BIOQUÍMICO Y MOLECULAR DE QUITOTRIOSIDASA EN POBLACION MEXICANA

¹Sandra del Carmen Mendoza-Ruvalcaba, ²Leticia Belmont Martínez, Víctor Eduardo García Arias¹, Jesús Alejandro Osuna Juárez¹, José Elías García-Ortiz¹.

¹Laboratorio de Diagnóstico Bioquímico de Enfermedades Lisosomales. División de Genética. Centro de Investigación Biomédica de Occidente, CMNO-IMSS, Instituto Nacional de Pediatría Cd de Mexico, México
qfbmendsan@outlook.com

Palabras clave: *Quitotriosidasa, CHIT, Enfermedad de Gaucher, rs3831317, cistinosis*



INTRODUCCIÓN

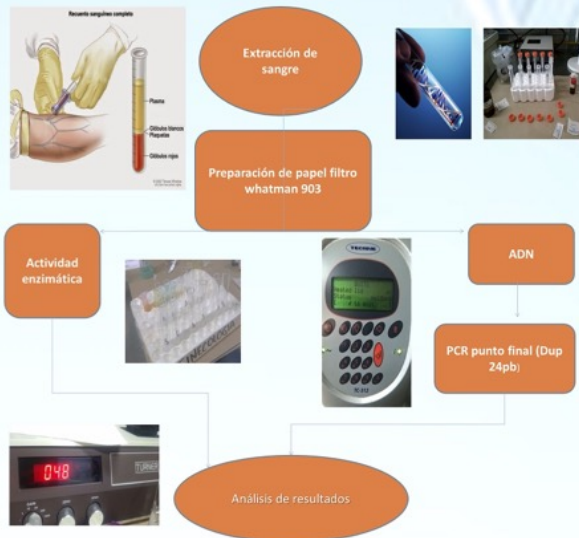
La quitotriosidasa (CHIT, E.C.3.2.1.14) es una hidrolasa codificada por el gen *CHIT1* (OMIM600031) (1q31-1q32). La variante polimórfica más frecuente es la duplicación de 24-pb (NM_001256125.1:c.992_1015dup, rs3831317) que en estado homocigoto inactiva la enzima, en estado heterocigoto reduce la actividad enzimática hasta un 52%. CHIT es un biomarcador para la enfermedad de Gaucher (EG).

OBJETIVO

Determinar los valores de la actividad enzimática de quitotriosidasa e identificar la variante polimórfica rs3831317 en pacientes con EG, cistinosis y población sana mexicana.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se analizaron 531 muestras de septiembre/2016 a julio/2021



RESULTADOS

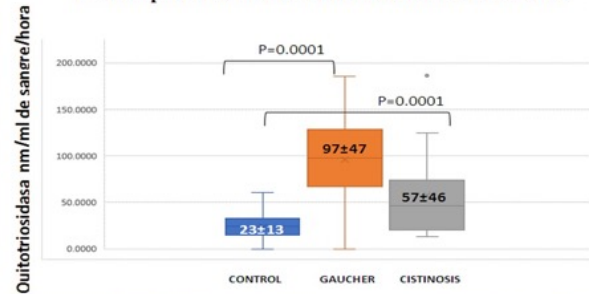
Las 531 muestras analizadas, fueron distribuidas por grupos: EG (71/531), cistinosis (15/531) y población sana (445/531). En la tabla 1. se describen las frecuencias alélicas y fenotípicas, no se observaron diferencias entre grupos. En cuanto a la actividad enzimática en la **grafica 1** se compararon los valores bioquímicos, observando diferencia entre grupos con una $p=0.0001$ mediante T de Student.

Tabla.1 frecuencias genotípicas y alélicas

		Gaucher	Cistinosis	Poblacion sana
Frecuencias Genotípicas	Wt/Wt	28 (0.39)	10 (0.67)	219 (0.49)
	Wt/Dup	39 (0.55)	5 (0.33)	201 (0.45)
	Dup/Dup	4 (0.06)	0	25 (0.06)
Muestras Analizadas		71	15	445
Frecuencias Alélicas	Wt	95 (0.67)	25 (0.83)	639 (0.49)
	Dup	47 (0.33)	5(0.17)	251 (0.51)

Grafica.1 Valores de actividad enzimática

1.2 Comparación de niveles de la actividad enzimática



CONCLUSIONES

El análisis bioquímico de CHIT discrimina los tres grupos analizados, El análisis molecular permite normalizar la actividad enzimática y robustece el análisis bioquímico. Las frecuencias génicas y alélicas, son iguales para los tres grupos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Exome Aggregation Consortium, disponible en <http://exac.broadinstitute.org/gene/ENSG00000133063> (31 enero 2020).
2. Juárez-Rendón KJ, Lara-Aguilar RA, García-Ortiz JE. (2012) Rev Med Inst Mex Seguro Soc 50 (4): 375-377.
3. Chamoles NA, Blanco M, Gaggioli D, Casentini C. (2002) Clin Chim Acta 317 191-197.

GBQ-03 Caracterización clínica y molecular de la variante homocigota (p.a216p) en cyp27a1 en una familia mexicana con xantomatosis cerebrotendinosa.

Daniela Zavaleta Carrillo, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga | Carlos Alberto Venegas Vega, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga | Jonathan Rosas Hernández, Hospital Ángeles Tampico | danielazavaletac@gmail.com

Introducción: La Xantomatosis Cerebrotendinosa (XCT) es una enfermedad por depósito de lípidos con herencia autosómica recesiva, causada por variantes patogénicas bialélicas en el gen que codifica la enzima mitocondrial esterol 27-hidroxilasa (CYP27A1). El defecto enzimático ocasiona un incremento y depósito de colesterol y colestanol en diferentes tejidos. El cuadro clínico se caracteriza por: 1) diarrea crónica de inicio en la infancia, 2) cataratas juveniles, 3) xantomas tendinosos en la 2da-3era década de la vida, 4) osteoporosis prematura y 5) alteraciones neurológicas (discapacidad intelectual, espasticidad, ataxia, parkinsonismo, epilepsia y polineuropatía que inician en la 2da década de la vida).

Objetivo(s): Describir las características clínicas y moleculares de una familia mexicana con 2 hermanos afectados con XCT por la variante p.(A216P).

Material(es) y Método(s): Masculinos de 30 y 25 años de edad (III-1 y III-2), originarios y residentes de Naranjos, Veracruz. Padres jóvenes, sanos y no consanguíneos. Ambos pacientes cursan con cataratas bilaterales, discapacidad intelectual, crisis convulsivas, xantomas en tendón de Aquiles, debilidad muscular, lordosis lumbar compensatoria y pie cavo. Se solicitó valoración por Neurología, se realizó RMN cerebral en III-1 y Panel-Multigén basado en Secuenciación de Nueva Generación (Pmb-SNG) que incluye 3 genes relacionados a Xantomatosis hereditaria (INVITAE, Corp.), en ambos hermanos. Estudios realizados bajo consentimiento informado.

Resultado(s): Neurología reportó datos de polineuropatía y ataxia. La RMN mostró hiperintensidad de la sustancia blanca bilateral y prominencia de los espacios perivasculares de Virchow/Robin a nivel de núcleo dentado. Las características clínicas y radiológicas fueron compatibles con XCT. El Pmb-SNG identificó solo una variante patogénica homocigota en el exón 3 del gen CYP27A1: NM_000784.4: c.646G>C(p.Ala216Pro)/(p.A216P) en ambos hermanos. La confirmación diagnóstica mediante Pmb-SNG nos permitió ofrecer tratamiento con ácido quenodesoxicólico (AQDC) en ambos pacientes.

Conclusión(es): Reportamos la primera familia mexicana no consanguínea con la variante p.(A216P) en el gen CYP27A1 y recurrencia de XCT.

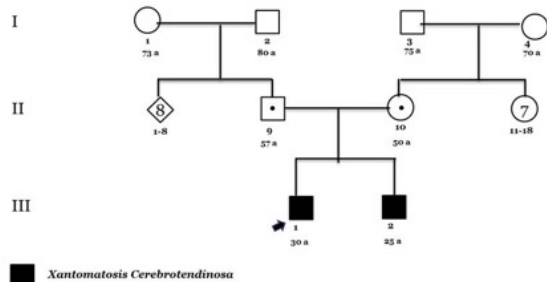
CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y MOLECULAR DE LA VARIANTE HOMOCIGOTA (p.A216P) EN CYP27A1 EN UNA FAMILIA MEXICANA CON XANTOMATOSIS CEREBROTENDINOSA

Zavaleta-Carrillo Daniela¹, Rosas-Hernández Jonathan², Venegas-Vega Carlos Alberto¹⁻³
¹ Servicio de Genética Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, ² Hospital Ángeles Tampico, ³ Facultad de Medicina, UNAM.

danielazavaletac@gmail.com, cavene@yahoo.com



Introducción: La Xantomatosis Cerebrotendinosa (XCT) es una enfermedad por depósito de lípidos con herencia autosómica recesiva, causada por variantes patogénicas bialélicas en el gen que codifica la enzima mitocondrial esterol 27-hidroxilasa (CYP27A1). El defecto enzimático ocasiona un incremento y depósito de colesterol y colestanol en diferentes tejidos. El cuadro clínico se caracteriza por: 1) diarrea crónica de inicio en la infancia, 2) cataratas juveniles, 3) xantomas tendinosos en la 2da-3era década de la vida, 4) osteoporosis prematura y 5) alteraciones neurológicas (discapacidad intelectual, espasticidad, ataxia, parkinsonismo, epilepsia y polineuropatía que inician en la 2da década de la vida).

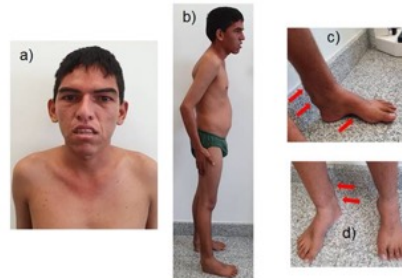


Consanguinidad y endogamia negados

Figura 1. Árbol genealógico

Paciente y Métodos: Masculinos de 30 y 25 años de edad (III-1 y III-2), originarios y residentes de Naranjos, Veracruz. Padres jóvenes, sanos y no consanguíneos. Ambos pacientes cursan con cataratas bilaterales, discapacidad intelectual, crisis convulsivas, xantomas en tendón de Aquiles, debilidad muscular, lordosis lumbar compensatoria y pie cavo. Se solicitó valoración por Neurología, se realizó RMN cerebral en III-1 y Panel-Multigén basado en Secuenciación de Nueva Generación (PMB-SNG) que incluye 3 genes relacionados a Xantomatosis hereditaria (Invitae, Corp.), en ambos hermanos. Estudios realizados bajo consentimiento informado.

Resultados: Neurología reportó datos de polineuropatía y ataxia. La RMN mostró hiperintensidad de la sustancia blanca bilateral y prominencia de los espacios perivasculares de Virchow/Robin a nivel de núcleo dentado. Las características clínicas y radiológicas fueron compatibles con XCT. El PMb-SNG identificó solo una variante patogénica homocigota en el exón 3 del gen CYP27A1: NM_000784.4: c.646G>C(p.Ala216Pro)/(p.A216P) en ambos hermanos. La confirmación diagnóstica mediante PMb-SNG nos permitió ofrecer tratamiento con ácido quenodesoxicólico (AQDC) en ambos pacientes.



Probando III-1. (a) Fascie dismórfica (b) colocación de manos en mustos para compensar la pérdida de equilibrio (c) y (d) Xantomas tendinosos en tendón de Aquiles y pie cavo.



Probando III-2. (b) Nótese hiperlordosis lumbar compensatoria para mantener el equilibrio. (c) Xantomas tendinosos en tendón de Aquiles, pie cavo y dedos en martillo

Discusión. En este trabajo, se reporta el caso de dos hermanos que acorde con lo encontrado en la literatura; los afectados por esta mutación desarrollan un fenotipo clásico severo con inicio desde la infancia temprana presencia de cataratas, discapacidad intelectual y características que fueron compartidas en la familia documentada.

Conclusión. Reportamos la primera familia mexicana no consanguínea con la variante p.(A201P) en el gen CYP27A1 y recurrencia de XCT.

Agradecimientos. Al personal del departamento de investigación y clínico de Genética Médica del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga".

Bibliografía.

- Nie, S., G. Chen, X. Cao, et al., *Cerebrotendinous xanthomatosis: a comprehensive review of pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and management*. Orphanet J Rare Dis, 2014. 9: p. 179.
- Salen, G. and R.D. Steiner, *Epidemiology, diagnosis, and treatment of cerebrotendinous xanthomatosis (CTX)*. J Inherit Metab Dis, 2017. 40(6): p. 771-781.
- Mignarri, A., G.N. Gallus, M.T. Dotti, et al., *A suspicion index for early diagnosis and treatment of cerebrotendinous xanthomatosis*. J Inherit Metab Dis, 2014. 37(3): p. 421-9

GBQ-04

Diagnóstico bioquímico del síndrome de inmunodeficiencia combinada severa en un centro de referencia mexicano.

María Angélica Ramírez Hernández, Universidad de Guadalajara | José Elías García Ortiz, CIBO | Sandra del Carmen Mendoza Ruvalcaba, CIBO | angelicaramhdz@gmail.com

Introducción: La adenosina desaminasa (ADA, OMIM*608958) es enzima del metabolismo de las purinas, contribuye a la regulación de citosinas y estimula la proliferación de linfocitos T por activación de CD45; codificada por el gen ADA, localizado en 20q13.12. La deficiencia de ADA genera acumulación de metabolitos adenina y desoxiadenosina generando efectos tóxicos en linfocitos afectando la síntesis de DNA, produciendo síndrome de inmunodeficiencia combinada severa (SCID). Tiene una frecuencia de 1:1,000,000 nacidos, representa del 10-15% de los casos de inmunodeficiencias

Objetivo(s): Determinar los valores de la actividad enzimática de ADA en pacientes con sospecha clínica de SCID.

Material(es) y Método(s): Se analizaron 15 muestras de sangre periférica de pacientes con cuadro clínico sugestivo de SCID referido por médico tratante. Los eritrocitos lavados con solución salina 0.9%, se hemolizaron con solución estabilizadora (β -mercaptoethanol+EDTA) y Buffer Tris HCl 1M + EDTA 5mM pH 8. Incubados a 37°C, con adenosina 4mM. La actividad enzimática residual se midió mediante espectrofotometría (Beckman coulter DU 730, a 265nm), tomándose cuatro lecturas en 30 minutos. La hemoglobina se midió mediante espectrofotometría. La diferencia entre las absorbancias se promedia y correlaciona con los gramos de hemoglobina, el resultado de la actividad enzimática se expresó UI/gr Hb. Rango de referencia en leucocitos: $\mu \pm 2\sigma = 0,30 - 1,58$ UI/gr Hb. Cada corrida incluyó controles sanos.

Resultado(s): De agosto/2018-agosto/2021 se recibieron 15 muestras de individuos con sospecha de SCID; 6/15 mujeres, 9/15 varones; edad promedio 6 años (rango 2meses-25años). 88.8% (13/15) presentó actividad enzimática en rangos normales, 11.2% (2/15) mostró valores deficientes de ADA.

Conclusión(es): Primer estudio en analizar la actividad enzimática como diagnóstico en individuos sospechosos en nuestro centro de referencia. Aunque la frecuencia encontrada pareciera elevada (11.2%) comparado con lo reportado, pudo deberse al tamaño de muestra obtenido, no necesariamente refleja la incidencia real en nuestra región. Las pruebas moleculares en los pacientes con deficiencia serán consideradas a futuro.



DIAGNÓSTICO BIOQUÍMICO DEL SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA COMBINADA SEVERA EN UN CENTRO DE REFERENCIA MEXICANO

Ramírez Hernández María Angélica^{1,2}, García Ortiz José Elías², Mendoza Ruvalcaba Sandra del Carmen²

¹ Doctorado en Genética Humana, IGH, CUCS, Universidad de Guadalajara. Guadalajara, Jal.

² Laboratorio de Diagnóstico Bioquímico de Enfermedades Lisosomales. División de Genética. CIBO, CMNO-IMSS, México

angelicaramhdz@gmail.com, jose.elias.garcia@gmail.com

Palabras clave: Adenosina desaminasa, ADA, ADA-SCID



INTRODUCCIÓN

La adenosina desaminasa (ADA, OMIM*608958) es una enzima del metabolismo de las purinas, contribuye a la regulación de citocinas y estimula la proliferación de linfocitos T por activación de CD45; codificada por el gen ADA, localizado en 20q13.12. La deficiencia de ADA genera acumulación de metabolitos adenina y desoxiadenosina generando efectos tóxicos en linfocitos afectando la síntesis de DNA, produciendo el síndrome de inmunodeficiencia combinada severa (ADA-SCID). Tiene una frecuencia de 1:1,000,000 nacidos, representa del 10-15% de los casos de inmunodeficiencias.

El objetivo de este trabajo es determinar los valores de actividad enzimática de ADA en pacientes con sospecha clínica de SCID.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se analizaron 15 muestras de sangre periférica de pacientes con cuadro clínico sugestivo de ADA-SCID referidos por médico tratante. Primero se realizó lavado de eritrocitos con solución salina 0.9%, se hemolizaron mediante solución estabilizadora (β -mercaptoethanol + EDTA) y Buffer Tris HCl 1M + EDTA 5mM pH 8. Se incubaron 10 minutos a 37°C y se agregó adenosina 4mM. La actividad enzimática residual se midió mediante espectrofotometría (Beckman coulter DU 730, a 265nm), tomándose cuatro lecturas en 30 minutos. También la hemoglobina se midió mediante espectrofotometría. La diferencia entre las absorbancias se promedia y correlaciona con los gramos de hemoglobina, el resultado de la actividad enzimática se expresó UI/gr Hb. El rango de referencia en leucocitos: $\mu\pm 2\sigma = 0.30 - 1.58$ UI/gr Hb. Cada corrida incluyó controles sanos.

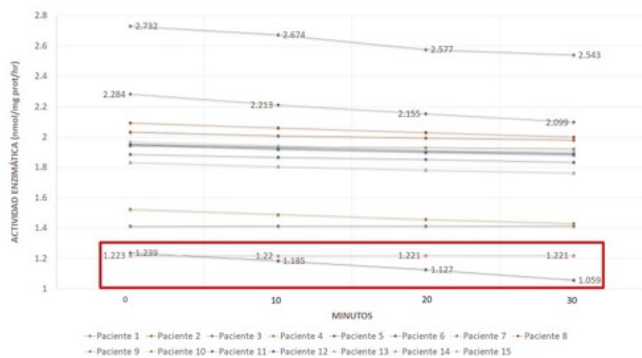


Figura 1. Valores obtenidos actividad enzimática de Adenosina desaminasa a los 0, 10, 20 y 30 minutos, en pacientes con sospecha de SCID. En la presente gráfica se representan los valores obtenidos mediante espectrofotometría durante las 4 lecturas a lo largo de 30 minutos. Los valores ejemplificados corresponden a los 2 más altos y los 2 más bajos, siendo estos últimos enmarcados en un rectángulo rojo.

REFERENCIAS

1. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM. McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University (Baltimore, MD), (Octubre,2021).
2. Vaca G, et al., Ann Génét. 1979; 22(3): 182-4.
3. Tintos-Hernández JA y Dávalos-Rodríguez IP. Rev Invest Clin 2011; 63 (1) 2011.
4. Flinn AM y Genny AR, Orphanet J Rare Dis. 2018; 13: 65.

RESULTADOS

De agosto/2018-agosto/2021 se recibieron 15 muestras de individuos con sospecha de ADA-SCID; 6/15 mujeres, 9/15 varones; edad promedio 6 años (rango 2meses-25años). 88.8% (13/15) presentó actividad enzimática en rangos normales, 11.2% (2/15) mostró valores deficientes de ADA; ambos pacientes del sexo masculino de 6 meses de edad y 13 años de edad respectivamente.

CONCLUSIONES

Primer estudio en analizar la actividad enzimática como diagnóstico en individuos sospechosos en nuestro centro de referencia. Aunque la frecuencia encontrada pareciera elevada (11.2%) comparado con lo reportado, pudo deberse al tamaño de muestra obtenido, no necesariamente refleja la incidencia real en nuestra región. Las pruebas moleculares en los pacientes con deficiencia serán consideradas a futuro.

PACIENTE	PROMEDIO ACTIVIDAD ENZIMÁTICA (nmol/mg prot/hr)	Hb (gr)	ACTIVIDAD ENZIMÁTICA RESIDUAL (UI/gr Hb)
1	2.63	1.04	1.40
2	2.00	1.01	0.54
3	1.42	1.10	0.00
4	1.94	0.84	0.38
5	1.92	0.89	0.69
6	1.15	1.20	1.54
7	1.92	1.01	0.66
8	2.05	1.38	0.70
9	2.19	1.54	1.24
10	1.48	0.79	1.22
11	1.86	1.21	0.45
12	1.92	0.99	0.67
13	1.93	1.00	0.67
14	1.22	0.95	0.02
15	1.80	1.03	0.70

Tabla 1.- Valores de actividad enzimática residual. Aquí se muestra el promedio de las 4 lecturas de actividad enzimática obtenida; así como los gramos de hemoglobina de cada paciente. En la última columna se muestra el resultado final haciendo una correlación entre las 2 columnas anteriores; donde podemos observar que tanto el paciente número 3 como el paciente número 14 presentan valores por debajo del rango de referencia ($\mu\pm 2\sigma = 0.30 - 1.58$ UI/gr Hb), por lo que se hace el diagnóstico bioquímico de ADA-SCID.

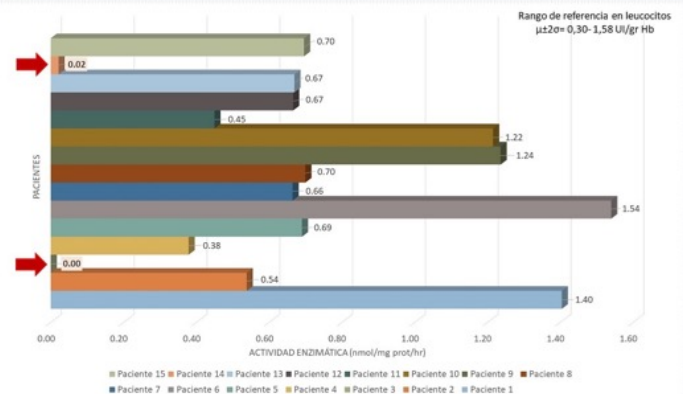


Figura 2. Valores totales de actividad enzimática. En esta gráfica se representan los valores de actividad enzimática residual de todos los pacientes, donde podemos observar a los pacientes (3 y 14) que obtuvieron valores por debajo del rango de referencia, siendo esta actividad prácticamente nula. Dichos valores obtenidos se correlacionan con los valores más bajos representados en la gráfica anterior.

GBQ-05

Encefalopatía aguda fatal en dos hermanos con deficiencia de otc causada por la variante (p.r277w).

Libia Yolanda Andrade Morales, Hospital General de México | Carlos Alberto Venegas Vega, Hospital General de México/ UNAM | Verónica Moran Barroso, Hospital General de México/ UNAM | libia_07@outlook.com

Introducción: La deficiencia de ornitina transcarbamilasa (D-OTC) es un error del metabolismo del ciclo de la urea (EM-CU) con herencia ligada al X; causada por variantes patogénicas (hemicigotas /heterocigotas) que afectan a la enzima Ornitina transcarbamilasa (OTC). La D-OTC conduce a hiperamonemia, alcalosis respiratoria y encefalopatía aguda; manifestándose por vómitos, convulsiones, edema cerebral y coma. Se presenta de forma neonatal, en varones desde el 2do día de vida; y post-neonatal, en varones y mujeres, desde la infancia a la edad adulta. Las crisis de hiperamonemia suelen ser precipitadas por factores estresantes y convertirse en un evento potencialmente fatal.

Objetivo(s): Describir una familia mexicana con D-OTC causada por la variante p.R277W.

Material(es) y Método(s): Acuden a consulta pareja (padre y madre; ambos de 44 años, sanos); que cuentan con el antecedente de 2 hijos, fallecidos a los 14 años (IV-2) y 24 años (IV-1); previamente sanos. Ingresados a UCI: IV-2 (10/07/2020) y IV-1 (20/01/2021) con el antecedente de estrés por evento familiar; ambos por cuadro súbito de vómito, convulsiones, alcalosis respiratoria, edema cerebral y coma, falleciendo a los 13 días posteriores a su ingreso. Sin estudio de niveles de amonio y RT-PCR: SARS-CoV2 (negativo). IV-1 contaba con estudios Post mortem. El diagnóstico orientaba a un EM-CU; por lo que se recabó tejido hepático para realizar WES y Panel-multigén basado en Secuenciación de Nueva Generación (Pmb-SNG) para EM-CU (Invitae-Corp) a madre (III-2), hijos menores (IV-3 y IV-4) y tías maternas (III-3,4,5). Estudios realizados bajo consentimiento informado.

Resultado(s): Patología reportó encefalopatía hepática. El análisis WES reveló una variante patogénica hemicigota en el gen OTC: NM_000531.5:c.829C>T(p.Arg277Trp)/p.R277W. El Pmb-SNG identificó en III-2,3,4,5 y IV-3; la variante p.R277W heterocigota. Asesoramos sobre el diagnóstico, tratamiento y prevención.

Conclusión(es): Se reporta la primera familia mexicana con D-OTC de inicio juvenil con la variante p.(R277W) en OTC y recurrencia de encefalopatía aguda fatal



DR. EDUARDO LICEAGA

ENCEFALOPATÍA AGUDA FATAL EN DOS HERMANOS CON DEFICIENCIA DE OTC CAUSADA POR LA VARIANTE (p.R277W)



Andrade-Morales Libia Yolanda¹, Morán-Barroso Verónica^{1,2}, Venegas-Vega Carlos Alberto^{1,2}

1. Servicio de Genética Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga,

2. Facultad de Medicina, UNAM.

libia_09@hotmail.com, cavene@yahoo.com

Palabras clave: Deficiencia de OTC, WES, PMB-SNG.

INTRODUCCIÓN:

La deficiencia de ornitina transcarbamilasa (D-OTC) es un error del metabolismo del ciclo de la urea (EM-CU) con herencia ligada al X; causada por variantes patogénicas (hemicigotas /heterocigotas) que afectan a la enzima Ornitina transcarbamilasa (OTC). La D-OTC conduce a hiperamonemia, alcalosis respiratoria y encefalopatía aguda; manifestándose por vómitos, convulsiones, edema cerebral y coma. Se presenta de forma neonatal, en varones desde el 2do día de vida; y post-neonatal, en varones y mujeres, desde la infancia a la edad adulta. Las crisis de hiperamonemia suelen ser precipitadas por factores estresantes y convertirse en un evento potencialmente fatal

OBJETIVO:

Describir una familia mexicana con D-OTC causada por la variante p.R277W.

PACIENTE Y MÉTODOS:

Acuden a consulta pareja (padre y madre; ambos de 44 años, sanos); que cuentan con el antecedente de 2 hijos, fallecidos a los 14 años (IV-2) y 24 años (IV-1); previamente sanos.

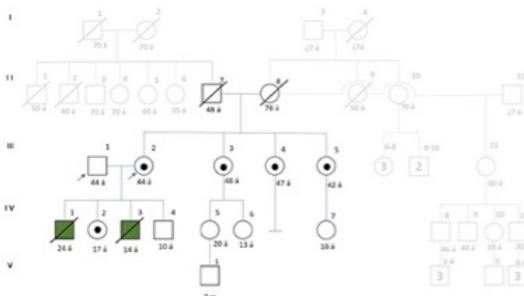


Figura 1: IV-1 y IV-3: Convulsiones, edema cerebral y coma, IV-1 resultado WES p.R277W; III-2,III-3,III-4, III- 5 y IV-2; portadoras de la variante p.R277W heterocigota.

Ingresados a UCI: IV-2 (10/07/2020) y IV-1 (20/01/2021) con el antecedente de estrés por evento familiar; ambos por cuadro súbito de vómito, convulsiones, alcalosis respiratoria, edema cerebral y coma, falleciendo a los 13 días posteriores a su ingreso. Sin estudio de niveles de amonio y RT-PCR: SARS-CoV2 (negativo). IV-1 contaba con estudios Post mortem. El diagnóstico orientaba a un EM-CU; por lo que se recabó tejido hepático para realizar WES y Panel-multigén basado en Secuenciación de Nueva Generación (PMB-SNG) para EM-CU (Invitae-Corp) a madre (III-2), hijos menores (IV-3 y IV-4) y tías maternas (III-3,4,5). Estudios realizados bajo consentimiento informado.

RESULTADOS:

Patología reportó encefalopatía hepática. El análisis WES reveló una variante patogénica hemicigota en el gen OTC: NM_000531.5:c.829C>T(p.Arg277Trp)/p.R277W. El PMB-SNG identificó en III-2,3,4,5 y IV-3; la variante p.R277W heterocigota (Figura 1) . Asesoramos sobre el diagnóstico, tratamiento y prevención.

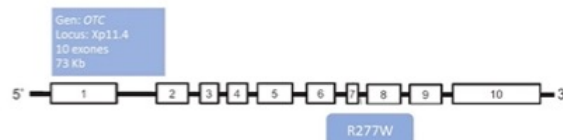


Figura 2: Estructura del gen OTC y la variante p. R277W reportada en nuestros pacientes.

CONCLUSIONES:

Se reporta la primera familia mexicana con D-OTC de inicio juvenil con la variante p.(R277W) en OTC y recurrencia de encefalopatía aguda fatal.

Referencias: 1. Choi JH, Lee BH, Kim JH, et al. Clinical outcomes and the mutation spectrum of the OTC gene in patients with ornithine transcarbamilase deficiency. *J Hum Genet.* 2015;60(9):501-507. 2. Silveira-Ruiz SM, Arranz JA, Hábberle J, et al. Urea cycle disorders in Argentine patients: clinical presentation, biochemical and genetic findings. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14(1):203.

GBQ-06 Experiencia en el análisis de ácidos orgánicos en orina del laboratorio de genética bioquímica del Hospital Universitario José E. González.

Brandon Javier Rodríguez Chavarría, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León | Gabriela Anaís Madrid López, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León | Marcelo Raúl Rodríguez Rivera, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León | Laura Elia Martínez de Villarreal, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León | javier.rodriguezchvrr@uanl.edu.mx

Introducción: Los ácidos orgánicos (AO) son compuestos intermediarios del metabolismo cuyo análisis permiten el diagnóstico y seguimiento de pacientes con algún trastorno metabólico.

Objetivo(s): Presentar las principales indicaciones, y correlación diagnóstica de la determinación de AO en orina, del laboratorio de Genética Bioquímica del departamento de Genética del Hospital Universitario “José Eleuterio González” (UANL).

Material(es) y Método(s): Se analizaron los registros de pacientes (enero de 2016 a diciembre de 2020) enviados por resultado positivo del tamiz neonatal, sospecha de un EIM u otra patología. La muestra de orina se lleva a un volumen de 1ml (creatinina 4,0mg/dl), se añaden estándares internos. Se extrae con acetato de etilo y se derivatiza con N,N-bis(trimethylsilyl)tri-fluoracetamide + trimethylchlorosilane (99:1). La determinación se realiza mediante un CG/EM (Agilent) previa calibración (software), se añaden controles positivos y negativos. Los cromatogramas (TR 4'-25') se analizan con la biblioteca Library Nist 2011.

Resultado(s): Se recibieron 338 muestras: 65% normales, 28% anormales, 7% no concluyentes. Distribución por edad: 83 escolares, 70 lactantes menores y preescolares, cada uno, 34 de 11 a 18 años, 32 lactantes mayores, 35 > 18 años, 12 neonatos, y 2 no especificado. En el 60% de los casos positivos se contó con datos clínicos para una correlación del 63%. Manifestaciones clínicas más frecuentes: TEA (23.5%), retraso del desarrollo psicomotor (15%), crisis convulsivas (11.8%), discapacidad intelectual (6.8%). Las sospechas clínicas fueron: EIM (21%), trastornos del neurodesarrollo (16%). En el 65.5% se identificaron metabolitos asociados a EIM, principalmente acidurias orgánicas, más frecuentemente deficiencia de 3-metilcrotonil CoA Carboxilasa y acidemia metilmalónica. Se detectaron metabolitos bacterianos asociados a autismo (Ácido 3-3-Hidroxifenil-3-Hidroxipropiónico) y deficiencias vitamínicas.

Conclusión(es): La determinación de AO es útil en el diagnóstico de patologías con síntomas inespecíficos como trastornos del comportamiento y discapacidad intelectual. Es importante tener información clínica para una mejor interpretación de los resultados.



Experiencia en el análisis de ácidos orgánicos en orina del laboratorio de genética bioquímica del Hospital Universitario "José E. González"

Est. Brandon Javier Rodríguez Chavarría¹, Est. Gabriela Anaís Madrid López¹, L.Q.I. Marcelo Raúl Rodríguez Rivera¹, Dr. Laura Elia Martínez de Villarreal¹

(1) Departamento de Genética, Hospital Universitario "José Eleuterio González", Universidad Autónoma de Nuevo León



DEPARTAMENTO DE GENÉTICA
FACULTAD DE MEDICINA Y
HOSPITAL UNIVERSITARIO, UANL

javier.rodriguezchvrr@uanl.edu.mx

Introducción

Los ácidos orgánicos (AO) son compuestos intermediarios del metabolismo cuyo análisis permiten el diagnóstico y seguimiento de pacientes con algún trastorno metabólico sospechado por un tamiz neonatal anormal o por clínica. Dentro de los trastornos que se pueden diagnosticar mediante esta tecnología se distinguen 3 grupos principales: aminoacidopatías, acidurias orgánicas (AO) y defectos de la β -oxidación de los ácidos grasos. La determinación de ácidos orgánicos en orina es un estudio que ha cobrado relevancia en los últimos años, su principal función es para el diagnóstico de Acidurias Orgánicas, pero además se puede identificar crecimiento microbiano intestinal (de la levadura y de bacterias intestinales), algunas deficiencias nutricionales y de vitaminas como B12, B6, C, Q10. La cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (GC/MS) permite la identificación de estos analitos en orina para su análisis y cuantificación.

Objetivo

Presentar las principales indicaciones, y correlación diagnóstica de la determinación de AO en orina, del laboratorio de Genética Bioquímica del departamento de Genética del Hospital Universitario "José Eleuterio González" de la Universidad Autónoma de Nuevo León (UANL).

Material y Métodos

Estudio descriptivo, transversal y retrospectivo. Se revisaron los resultados de los pacientes a quienes se les indicó el estudio ya sea como parte del seguimiento de casos positivos en el tamiz neonatal, sospecha de un error innato del metabolismo (EIM) o de otra patología, de enero de 2016 a diciembre de 2020.

Se solicitó una muestra de 10 ml de la primera orina de la mañana o cuando el paciente se encontraba en crisis. La muestra de orina se lleva a un volumen de 1ml (creatinina 4.0 mg/dl), se añaden estándares internos. Se extrae con acetato de etilo y se derivatiza con N,N-bis(trimethylsilyl) tri-fluoroacetamida + trimethylchlorosilane (99:1). La determinación de AO se realizó con una técnica semicuantitativa mediante un CG/EM (Agilent) previa calibración (software), se añaden controles positivos y negativos. Los cromatogramas (TR 4'-25') se analizan con la biblioteca Library Nist 2011.

Resultados

El total de pacientes a los que se le solicitó una cuantificación de ácidos orgánicos en orina en 5 años, fue de 338 pacientes, de los cuales solo 221 pacientes fueron analizados debido a que en 117 no se contaba con los expedientes en físico o información suficiente para su análisis. En el 60% de los casos positivos se contó con datos clínicos para una correlación del 63.8%.

Las principales indicaciones para el estudio fueron: sospecha de un EIM (21%) seguida de trastornos del neurodesarrollo (16%). Otras indicaciones fueron sospecha de trastornos psiquiátricos o síntomas aislados como crisis convulsivas y miopatía metabólica.

En el 65.5% se identificaron metabolitos asociados a EIM, principalmente acidurias orgánicas, más frecuentemente deficiencia de 3-metilcrotonil CoA Carboxilasa y acidemia metilmalónica. Además, se detectaron metabolitos bacterianos asociados a autismo como ácido 3-hidroxifenil-3-hidroxi propiónico (HPPHA) y P-Cresol, siendo marcadores de disbiosis bacteriana.

Figura 1. Distribución de pacientes de acuerdo a su resultado por laboratorio e información clínica.

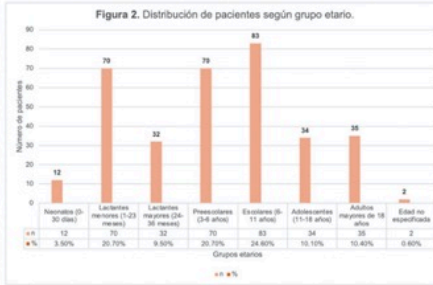
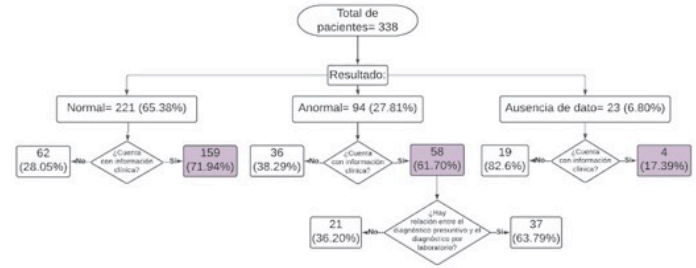


Figura 3. Manifestaciones clínicas más frecuentes

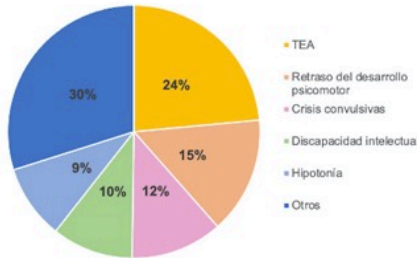


Figura 4. Diagnósticos más frecuentes en pacientes con información clínica. AO (Trastornos de los Ácidos Orgánicos), FAO (Trastornos de la β -oxidación de ácidos grasos), MIT (Trastornos Mitocondriales), AA (Trastornos de los aminoácidos), VIT (Trastornos de Absorción y Transporte de Vitaminas).

Clasificación	Hallazgos	Frecuencia
Errores innatos del metabolismo	AO Deficiencia de 3-metilcrotonil CoA Carboxilasa (3MCC).	7
	AO Acidemia Metilmalónica.	5
	AO Acidemia glutárica tipo I.	2
	AO Aciduria 3-hidroxi-3-metilglutárica.	2
	AO Aciduria orgánica del grupo de las metilglutacónicas.	1
	AO Acidemia isovalérica.	1
	AO Deficiencia de isobutil-CoA Deshidrogenasa (IBD).	1
	FAO Acidemia Etilmalónica.	6
	FAO Deficiencia de acil CoA deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena media (MCAD).	2
	FAO Deficiencia de acil CoA deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena corta (SCAD).	1
	MIT Trastornos mitocondriales (ej. complejo I y síndrome de Pearson).	4
	MIT Deficiencia en dihidropolihidrogenasa (E3).	1
	MIT Aciduria oxoglútica o deficiencia de alta cetoglutarato deshidrogenasa.	1
	MIT Mitocondropatía especificado.	1
	AA Enfermedad de la orina de jarabe de arce (MSUD).	1
VIT Deficiencia de transcobalamina II.	1	
EIM no especificado	1	
Deficiencia de vitaminas	Deficiencia de vitamina B.	4
	Deficiencia de riboflavina (vitamina B2).	2
	Deficiencia de vitamina B12.	1
Marcadores de Disbiosis	Deficiencia de vitaminas por alteración en ciclo de Krebs	1
	Metabolitos relacionados a un crecimiento bacteriano excesivo en el tracto digestivo.	8
Otros	Metabolitos relacionados a crecimiento de bacterias intestinales que específicamente producen Clostridia.	5
	Metabolitos presentes en pacientes con TEA: Ácido 2-Ceto-Isocaproico, Ácido 3-3-Hidroxifenil-3-Hidroxi propiónico (HPPHA), Ácido 3-Hidroxibutírico, Ácido 3-Hidroxivalérico, Ácido 3-Metilglutacónico, Ácido 3-Hidroxisebáico, Ácido Adípico, Ácido Cis-aicético, Ácido Etilmalónico, Ácido Láctico, Ácido Sebáico, Ácido Subérico, P-Cresol.	8

Conclusiones

La determinación de AO es útil en el diagnóstico de patologías con síntomas inespecíficos como trastornos del comportamiento y discapacidad intelectual. Es fundamental tener información clínica para una mejor interpretación de los resultados.

Bibliografía

- Camayá Viera, Ivette, Nuevas Paz, Lauro, Alvarez, Aina Concepción, Diagnóstico bioquímico de acidurias orgánicas en Cuba: periodo 2008-2013. Acta Bioquím Clin Latinoam 2015; 49 (2): 209-14.
 Fernández LC, Vela AM, Ibarra GI. Espectrometría de masas en tándem: una nueva herramienta para el estudio de la metabolómica en pediatría. Acta Pediatr Mex 2009; 30(5): 258-63.
 1. Ibarra-González, C. Fernández-Lainez, L. Belmont-Martínez, S. Guillén-López, S. Monroy-Santoyo, M. Vela-Arnieva. Caracterización de errores innatos del metabolismo intermediario en pacientes mexicanos. An Pediatr (Barc) 2014; 80(5): 310-316.

GBQ-07 Reporte de caso de una familia mexicana con alfa mannosidosis y una nueva variante probablemente patogénica en el gen MAN2B1.

Brissia Lazalde Medina, Unidad de Investigación Biomédica, IMSS, Durango. | Vanessa Velasco Lazalde, Dep. de Genética, Facultad de Medicina y Nutrición, UJED, Durango, Dgo. | Beatriz De la Fuente Cortéz, Dep. de Genética, Hospital Universitario Dr. José E. González, UANL, Monterrey N.L. | José Elías García Ortíz, División de Genética, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, IMSS, Guadalajara, Jal. | brissial@hotmail.com

Introducción: La alfa mannosidosis (MIM: #248500) es una enfermedad lisosomal, AR, causada por variantes patogénicas en el gen MAN2B1 (MIM: *609458) que codifica la enzima α -mannosidasa lisosomal. Los individuos afectados presentan discapacidad intelectual, características faciales particulares y anomalías esqueléticas.

Objetivo(s): Describir un caso familiar de alfa-mannosidosis desde el punto de vista clínico, bioquímico y molecular en una familia Mexicana con dos casos afectados.

Material(es) y Método(s): Paciente masculino de 6 años de edad, madre de 34 años y padre de 39, no consanguíneos. Hermana de 11 años similarmente afectada. Obtenido por parto eutócico a las 35 SDG, peso al nac. de 2,800, talla de 52. Antecedente de hernia inguinal bilateral, retraso del desarrollo psicomotor, otitis de repetición y amigdalectomía. A la E.F. se observa somatometría en percentiles normales, retraso en el lenguaje, facies tosca, dolicocefalia, frente amplia con protuberancias frontales, nevo azul en escleras, puente nasal plano, telecanto, retrucción medio facial, hipertrichosis, manchas mongólicas, abdomen globoso, hepatomegalia y anomalías esqueléticas.

Resultado(s): Se sospechó clínicamente de una alfa-mannosidosis tipo 2 y se realizó determinación enzimática de alfa-mannosidasa leucocitaria (E.C. 3.2.1.24) en el paciente y su hermana. La actividad enzimática residual se encontró disminuida (6%: 3.57 nMol/mg prot/h; ref: 56.53 – 200.42 nMol/mg prot/h). La secuenciación del gen MAN2B1, mostró en ambos, una duplicación en estado homocigoto de una citosina en la posición 89 (c.89dup, p.Pro31Thrfs*43) que causa un cambio en el marco de lectura a partir del codón 31 y un codón de terminación 42 posiciones adelante.

Conclusión(es): Se confirma mediante estudio estándar de oro la deficiencia de alfa-mannosidosis y estudio molecular. La variante MAN2B1:c.89dupC no cuenta con una designación clínica en bases de datos públicas, no obstante, con base en los lineamientos establecidos, se clasifica como variante probablemente patogénica al tratarse de una variante de pérdida de función no reportada previamente en ninguna población.

“Reporte de caso de una familia mexicana con Alfa-mansidosis y una nueva variante probablemente patogénica en el gen *MAN2B1*”

Brissia Lazalde^{1,2}, Vanessa Velasco-Lazalde², Beatriz de la Fuente Cortéz³, José Elías García-Ortiz⁴

1 Unidad de Investigación Biomédica, IMSS, Durango, Dgo.; 2 Departamento de Genética, Facultad de Medicina y Nutrición, UJED. Durango, Dgo.; 3 Departamento de Genética, Hospital Universitario, UANL, Monterrey N.L.; 4 División de Genética, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, IMSS, Guadalajara, Jal.

INTRODUCCIÓN

La alfa mansidosis (MIM: #248500) es una enfermedad lisosomal, autosómica recesiva, causada por variantes patogénicas en el gen *MAN2B1* (MIM: *609458) que codifica la enzima α -mansidasa lisosomal, la cual degradada glicoproteínas que contienen manosa. Los individuos afectados presentan comúnmente discapacidad intelectual, características faciales particulares y anomalías esqueléticas entre otras (Figura 1). Se reconocen 3 formas clínicas (Tabla 1).



Fig. 1. Características clínicas de alfa-mansidosis

Hasta la fecha, se han identificado y caracterizado parcialmente 155 variantes de 191 pacientes a nivel bioquímico (Figura 2). La mutación c.2248C>T (p.Arg750Trp) es la más común (27%).



Figura 2. Mutaciones asociadas a alfa-mansidosis.

OBJETIVO

Describir un caso familiar de alfa-mansidosis desde el punto de vista clínico, bioquímico y molecular en una familia Mexicana con dos casos afectados.

MATERIALES Y MÉTODOS

Paciente 1

Paciente masculino de 6 años de edad producto de la tercera gesta, madre de 34 años y padre de 39, no consanguíneos. Embarazo sin complicaciones, obtenido por parto eutócico a las 35 SDG, presente dificultad respiratoria peso al nac. de 2,800, talla de 52. Antecedente de hernia inguinal bilateral, retraso del desarrollo psicomotor, otitis de repetición, hipoacusia y amigdalectomía. Es atendido en la consulta de genética por sospecha de mucopolisacaridosis. A la E.F. se observa somatometría en percentiles normales, retraso en el lenguaje, facies tosca, dolicocefalia, frente amplia con protuberancias frontales, nevo azul en escleras, puente nasal plano, telecanto, retrucción medio facial, hipertriosis, manchas mongólicas, abdomen globoso, hepatomegalia y anomalías esqueléticas (figura 3).



Fig. 3. Características clínicas del paciente 1.

Paciente 2

Paciente femenino de 11 años de edad producto de la 2a gesta, madre de 34 años y padre de 39, no consanguíneos. Embarazo sin complicaciones, obtenido a las 39 SDG por parto eutócico sin complicaciones, peso al nac. de 3,710 g, talla de 57 cm., retraso del desarrollo psicomotor, sosten cefálico a los 8 meses de edad, bipedestación a los 2 años de edad, lenguaje a los 5 años de edad. Es atendida en la consulta de genética por sospecha de mucopolisacaridosis. A la E.F. se observa talla y peso en percentiles normales, PC por debajo de percentila 3, retraso en el lenguaje, facies tosca, frente amplia con sutura metopica prominente, cejas gruesas, fisuras palpebrales oblicuas hacia arriba, telecanto, nevo azul en escleras, narinas antevertidas, anomalías dentales, hipertriosis, manchas mongólicas, abdomen globoso, hepatomegalia, anomalías esqueléticas e hipoacusia bilateral (figura 4).



Fig. 4. Características clínicas del paciente 2.

RESULTADOS

De acuerdo a las características clínicas se sospechó de una alfa-mansidosis tipo 2, por lo que se realizó determinación enzimática de alfa-mansidasa leucocitaria (E.C. 3.2.1.24) en ambos hermanos y en los padres (Tabla 2).

Se realizó secuenciación del gen *MAN2B1* identificándose una duplicación en estado homocigoto de un residuo de citosina en la posición 89 de la región codificante del gen *MAN2B1* (exón 1 de 24) (figura 5). Esta duplicación genera un corrimiento en el marco de lectura del RNA mensajero, alterando la secuencia de la proteína codificada y generando un péptido de menor tamaño al original.

Tabla 2. Niveles enzimáticos de alfa-mansidasa leucocitaria obtenidos de los pacientes y sus padres.

Paciente 1	3.73 nMol/mg prot/h*
Paciente 2	3.57 nMol/mg prot/h*
Padre	111.42 nMol/mg prot/h*
Madre	105.96 nMol/mg prot/h*
Control	151.69 nMol/mg prot/h
Valores de referencia:	Promedio: 128.48 nMol/mg prot/h
	Desv. Stand: 35.97 nMol/mg prot/h
	Rango: 56.53 – 200.42 nMol/mg prot/h

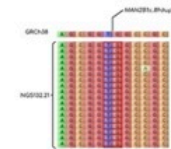


Fig. 5. Variante probablemente patogénica encontrada en el gen *MAN2B1* en la muestra de ambos hermanos. La variante está encontrada en rojo y la alineación está indicada por encima del alineamiento. El gen *MAN2B1* se localiza en la cadena menor complementaria (MC) de la secuencia del genoma humano, por lo que la variante *MAN2B1:c.89dupC* se muestra como 5'>3'. Imagen obtenida con Table v1.20 (<http://cs.hutton.ac.uk/table>)

CONCLUSIONES

Se confirma mediante estudio estándar de oro la deficiencia de alfa-mansidosis y se confirma con estudio molecular. La variante *MAN2B1:c.89dupC* no cuenta con una designación clínica en bases de datos públicas, no obstante, con base en los lineamientos establecidos se puede clasificar como variante probablemente patogénica al tratarse de una variante de pérdida de función que no ha sido reportada en ninguna población. La prevalencia de alfa-mansidosis se estima en 1:1 millón de nacidos vivos, se desconoce la prevalencia en nuestro país. El presente caso familiar es el primero reportado en México.

BIBLIOGRAFIA

- Malm, D., Nilssen, O. Alpha-mannosidosis. *Orphanet J. Rare Dis.* 3: 21, 2008.
 Guffon, N., Tyki-Szymanska, A., Borgwardt, L., Lund, A. M., Gil-Campos, M., Parini, R., Hennermann, J. B. Recognition of alpha-mannosidosis in paediatric and adult patients: presentation of a diagnostic algorithm from an international working group. *Molec. Genet. Metab.* 126: 470-474, 2019.
 Berg, T., Riise, H. M. F., Hansen, G. M., Malm, D., Tranebjærg, L., Tollersrud, O. K., Nilssen, O. Spectrum of mutations in alpha-mannosidosis. *Am. J. Hum. Genet.* 64: 77-88, 1999.
 Riise Stensland, H. M. F., Klenow, H. B., Van Nguyen, L., Hansen, G. M., Malm, D., Nilssen, O. Identification of 83 novel alpha-mannosidosis-associated sequence variants: functional analysis of *MAN2B1* missense mutations. *Hum. Mutat.* 33: 511-520, 2012.

Dr. en C. Brissia Lazalde M.
 Genética Humana
 Investigadora Asociada C, UIB, IMSS, Durango
 Jefa del Departamento de Genética, Facultad de Medicina y Nutrición, UJED.
 Tel. (618) 1587582, e-mail: brissia.lazalde@ujed.mx

GEC-01 Alta tasa diagnóstica en anomalías oculares complejas y alteraciones sistémicas de etiología desconocida mediante el uso de secuenciación de exoma completo

Vianney Cortés González, *Asociación para Evitar la Ceguera en México* | David Apam Garduño, *Asociación para Evitar la Ceguera en México* | Aranza Guadalupe Estrada Mata, *Asociación para Evitar la Ceguera en México* | Liliana Fernández Hernández, *Instituto Nacional de Pediatría* | Miriam E. Reyna Fabián, *Instituto Nacional de Pediatría* | vianney.cortes@hotmail.com

Introducción: Las enfermedades hereditarias de la visión pueden ser complejas por su heterogeneidad clínica y genética. El uso de la secuenciación del exoma completo (WES) representa una estrategia ampliamente utilizada para la identificación de genotipos en entidades raras. Actualmente, WES es clave para el diagnóstico de padecimientos oftalmológicos como distrofias hereditarias de retina, pero poco ha sido explorado en asociación con malformaciones complejas. Debido a que el ojo es un blanco terapéutico exitoso para el desarrollo de terapia génica, es indispensable identificar variantes genéticas causales de alteraciones a este nivel. Las herramientas como WES permiten diagnósticos rápidos, certeros y económicos en pacientes con estas anomalías.

Objetivo(s): Caracterizar el genotipo responsable de anomalías oftalmológicas y sistémicas en pacientes pediátricos mediante el estudio de WES.

Material(es) y Método(s): Se incluyeron 10 pacientes atendidos en la Asociación para Evitar la Ceguera en México con anomalías oculares complejas y otras alteraciones sistémicas (discapacidad intelectual, crisis convulsivas, hipotonía, labio/paladar hendido, criptorquidia, entre otras) a quienes se les realizó WES (~22,000 genes).

Resultado(s): En 5 de los 10 pacientes se identificó una variante patogénica (n=3/5), probablemente patogénica (n=1/5) o de significado incierto (n=1/5) responsables del fenotipo. Los genes asociados fueron: GZF1 (OMIM*613842), NFIX (OMIM*164005), TRRAP (OMIM*603015), FGFR2 (OMIM*176943) y PAX2 (OMIM*167409) causantes de los síndromes de Larsen (OMIM #617662), Sotos (OMIM #614753), discapacidad intelectual con/sin dismorfias y autismo (OMIM #618454), Ladd (OMIM #149730) y papilorenal (OMIM #120330) respectivamente.

Conclusión(es): Mediante WES identificamos el genotipo causante de diversos síndromes en el 50% de los pacientes; índice de detección mayor a lo reportado en la literatura (20-30%). Esta aproximación molecular debe considerarse como estándar para el descubrimiento de genes causales de entidades sindrómicas y su posible estudio en futuras terapias génicas. Este es el segundo reporte conocido que analiza alteraciones oculares sindrómicas mediante WES.

Alta tasa diagnóstica en anomalías oculares complejas y alteraciones sistémicas de etiología desconocida mediante el uso de secuenciación del exoma completo

Vianney Cortés-González¹, David Apam Garduño¹, Aranza Guadalupe Estrada Mata¹, Lilita Fernández-Hernández², Miriam E. Reyna-Fabián²

¹Servicio de Genética, Asociación para Evitar la Ceguera en México I.A.P.

²Laboratorio de Biología Molecular, Instituto Nacional de Pediatría

vianney.cortes@hotmail.com

Palabras clave: malformaciones oculares, secuenciación masiva, variantes génicas

INTRODUCCIÓN

Los estudios genómicos son una herramienta útil para establecer o confirmar un diagnóstico clínico. El diagnóstico genético incrementa el conocimiento, cambios en el manejo clínico y facilita los accesos a los servicios de salud. En los pacientes pediátricos con enfermedades hereditarias de la visión, un estudio genómico positivo permite la vigilancia del inicio de manifestaciones extra-oculares, disminuye la incertidumbre acerca del pronóstico, posibilita el acceso a ensayos clínicos, o en el mejor de los casos, un tratamiento con terapia génica. El uso de secuenciación masiva mediante el análisis de un panel de genes asociados a enfermedades oculares tiene 10% mayor sensibilidad que la secuenciación del exoma completo (WES), sin embargo, poco se ha estudiado cuando las manifestaciones oculares son complejas asociadas a otras alteraciones sistémicas.

OBJETIVO

Caracterizar el genotipo responsable de anomalías oftalmológicas y sistémicas en pacientes pediátricos mediante el estudio de secuenciación del exoma completo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo, observacional, transversal y descriptivo. Se analizó el fenotipo y genotipo de pacientes pediátricos de la APEC con manifestaciones oftalmológicas complejas y sistémicas, y se les realizó estudio de WES de ~22,000 genes (Novaseq 6000, Illumina. San Diego CA, USA) en el laboratorio 3billion (Seúl, Corea).

RESULTADOS

Se analizó el genotipo y fenotipo de 10 pacientes pediátricos (8 hombres y 2 mujeres). La profundidad del estudio de WES fue >50X, con una cobertura del 98.9%. En 5/10 se reportaron variantes en los genes: *PAX2*(OMIM*167409), *FGFR2*(OMIM*176943), *GZF1*(OMIM*613842), *NFIX*(OMIM*1640005), *TRRAP*(OMIM*603015). Resultaron 2 casos familiares y 3 variantes génicas nuevas.

Tabla 1. Características oculares y sistémicas de los pacientes con variantes génicas identificadas

Edad	Género	Características oftalmológicas	Características sistémicas	Estudios complementarios
1 4m	F	OD: microftalmos, DR, aplasia del NO OI: coloboma de iris, catarata, fondo coroido, aplasia de NO	RGND, hipotonía, pabellones auriculares displásicos, dismorfias menores	TORCH pareado: normal. IRM cerebral: microftalmos AO. Microarray de SNP Array-45: normal
2 2a2m	M	OD: leucoma OI: anoftalmos	RGND, hipotonía, hipoacusia severa bilateral, atresia de CAE derecho, dientes cónicos, sindactilia	USG renal normal. Tamiz neonatal normal
3 3 días de vida	M	AO: glaucoma congénito, edema palpebral, equimosis, proptosis ocular, leucoma, defecto de iris	Desarrollo psicomotor normal, hipotonía, dismorfias. Foramen oval de 3.5 mm. Hipertensión pulmonar	Cariotipo: normal IRM cerebral normal
4 13 años M	M	Exotropía	Dismorfias faciales, pectus carinatum, aracnodactilia, dolicoestenomelia	Cariotipo: 46,XY 9qh+ TAC cerebral: normal
5 2a6m	M	Coloboma de iris en ojo izquierdo	RGND, hipotonía, CC, microcefalia, dismorfias faciales, LPH central, criptorquidia bilateral, sindactilia	IRM cerebral: E. Dandy Walker, adelgazamiento cuerpo calloso. Cariotipo y microarrays normal

OD: ojo derecho; OI: ojo izquierdo; AO: ambos ojos; DR: desprendimiento de retina; NO: nervio óptico; RGND: retraso global del neurodesarrollo; CAE: conducto auditivo externo; CC: crisis convulsivas; LPH; labio y paladar hendido; IRM: imagen por resonancia magnética; USG: ultrasonografía; TAC: tomografía axial computarizada

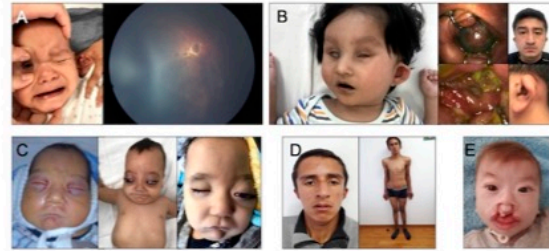


Fig 1. A) Caso 1. Femenino con microftalmos OD y aplasia del nervio óptico OI. B) Caso 2. Masculino con leucoma OD, anoftalmia OI, dismorfias. Padre con apéndice preauricular izquierdo, pabellones auriculares displásicos. C) Caso 3. Masculino a los 3 días de vida y 9 meses con glaucoma congénito AO; al año de vida con ptosis bulbi OI. D) Caso 4. Masculino con exotropía y dolicoestenomelia. E) Caso 5. Masculino con labio y paladar hendido central bilateral.

Tabla 2. Características de las variantes génicas detectadas

Gen	Variante	Clasificación	Cigotidad	Diagnóstico Genético	Referencia
1 <i>PAX2</i>	NM_003990.4:c.8T>C (NP_003981.3:p.Med37tr)	VUS PM2, PP2	Heterocigota	Síndrome papilomera	rs75498736
2 <i>FGFR2</i>	NM_022970.3:c.629G>A (NP_075259.4:p.Arg210Gln)	Probablemente patogénica PM2, PP1, PP2, PP3	Heterocigota	Síndrome de Ladd-FGR2	No reportada
3 <i>GZF1</i>	NM_001317012.1:c.1218_1219dup (NP_001302941.1:p.His407ProfsTer81)	Patogénica	Homocigota	Síndrome de Larsen / Lesión articular, talla baja y miopia	No reportada
4 <i>NFIX</i>	NM_001257972.1:c.745_771delinsATGATGT...p.Pro249MetfsTer58 (Multiple: p.(Pro249Metfs*3))	Patogénica	Heterocigota	Síndrome de Sotos	No reportada
5 <i>TRRAP</i>	NM_001379524.1:c.3127G>A (NP_001362453.1:p.Ala1043Thr)	Patogénica	Heterocigota	Discapacidad intelectual con dismorfias y autismo	rs1562945106

Tabla 3. Características de los pacientes con resultado WES negativo

Paciente	Género	Edad	Diagnóstico clínico	Antecedentes familiares
6	Femenino	11 años	Distrofia corneal polimórfica posterior	Autosómico dominante
7	Masculino	3 años	Distrofia corneal estromal congénita	Caso único
8	Masculino	3 años	Síndrome dismórfico + maculopatía	Consanguinidad (Primos hermanos)
9	Masculino	15 años	Discapacidad intelectual, insensibilidad al dolor, catarata congénita, hipoplasia del NO	Hermano con hipoplasia del nervio óptico
10	Masculino	10 años	Anoftalmos OI, ciego único, escoliosis	Caso único

CONCLUSIONES

El estudio de WES en nuestros pacientes alcanzó un rendimiento de detección del 50% (5/10). Tres de las variantes detectadas no ha sido reportadas y los síndromes encontrados están clasificados como enfermedades raras por su baja prevalencia. En las variantes de significado incierto y probablemente patogénicas se realizará análisis *in silico* de la proteína para predecir el efecto en su función. De los pacientes con resultado negativo, en el caso 9 proponemos un probable efecto teratogénico y en el resto de los casos son candidatos a estudio de secuenciación del genoma completo.

BIBLIOGRAFÍA

- Lee H, Deignan JL, Dorrani N, et al. Clinical exome sequencing for genetic identification of rare Mendelian disorders. JAMA. 2014;312(18):1880-1887.
- Rettner K, Juzsola J, Cho M, et al. Clinical application of whole-exome sequencing across clinical indications. Genet Med 18, 696-704 (2016).
- Burton KP. The utility of genomic testing in the ophthalmology clinic: A review. Clin Exp Ophthalmol. 2021 Aug;49(6): 615-625.

Agradecimientos: Laboratorio 3billion (Seúl, Corea). Patronato Asociación para Evitar la Ceguera en México

GEC-02 Haplotipo de PPARG con evidencia de selección positiva en población mexicana modifican el perfil transcripcional de tejido adiposo

Tomas Alejandro López Escobar, UNAM, INMEGEN | Paulina Baca, UNAM, INMEGEN | Francisco Barajas Olmos, INMEGEN | Angélica Martínez Hernández, INMEGEN | Marlen Flores Huacuja, UNAM, INMEGEN | Cecilia Contreras Cubas, INMEGEN | Humberto García Ortiz, INMEGEN | Lorena Orozco, INMEGEN | t.ale.loes2@gmail.com

Introducción: La detección de variantes con señales de selección (VSS) en el genoma humano ha supuesto una gran oportunidad para incrementar nuestro entendimiento de como la variación genética ha contribuido a nuestra adaptación a diversos ecosistemas y como en ambientes modernos estas VSS se han vuelto perjudiciales. Para ello, además de identificar a las VSS, es importante determinar el fenotipo al que podrían asociarse. En un estudio previo, identificamos 4 VSS en PPARG que forman un haplotipo (rs9833097, rs7626560, rs6782475, rs13090265) en una cohorte indígena mexicana. El producto de PPARG es regulador clave de diferentes procesos relacionados a la adipogénesis y al metabolismo de lípidos.

Objetivo(s): En el presente trabajo, evaluamos si las VSS en PPARG se asocian con perfiles transcripcionales específicos de tejido adiposo subcutáneo.

Material(es) y Método(s): Se evaluó el perfil transcripcional de tejido adiposo subcutáneo entre homocigotos para el haplotipo silvestre (HS) y heterocigotos (HE) para el haplotipo bajo selección, utilizando el software Limma v3.13. Se consideraron diferencialmente expresados aquellos transcritos (TDE) con un $FC > |1|$ y $p < 0.05$. Con aquellos TDE, se realizaron análisis de enriquecimiento en <http://www.webgestalt.org/>.

Resultado(s): En comparación con los HS, los HE tuvieron niveles expresión más altos de PPARG. Se identificaron 281 TDE entre ambos grupos, dentro del top 20 se encontraron transcritos asociados a genes importantes para el metabolismo de lípidos, la proliferación celular y la homeostasis de la glucosa. Por último, el análisis de enriquecimiento mostró que los 281 TDE participan en diferentes procesos biológicos, funciones moleculares y rutas metabólicas relacionadas al metabolismo de lípidos.

Conclusión(es): Ninguna de estas variantes ha sido asociada previamente a algún fenotipo relacionado al metabolismo energético o patología. Sin embargo, nuestros resultado sugieren que los portadores de estas VSS en población mexicana se asocian a una firma de expresión particular relacionado al manejo y almacenamiento de energía.



Haplotipo de *PPARG* con evidencia de selección positiva en población mexicana modifica el perfil transcripcional de tejido adiposo

Tomas Alejandro López Escobar^{1,2}, Paulina Baca^{1,2}, Francisco Barajas Olmos², Angélica Martínez Hernández², Marlen Flores Huacuja^{1,2}, Cecilia Contreras Cubas², Humberto García Ortiz², Lorena Orozco²

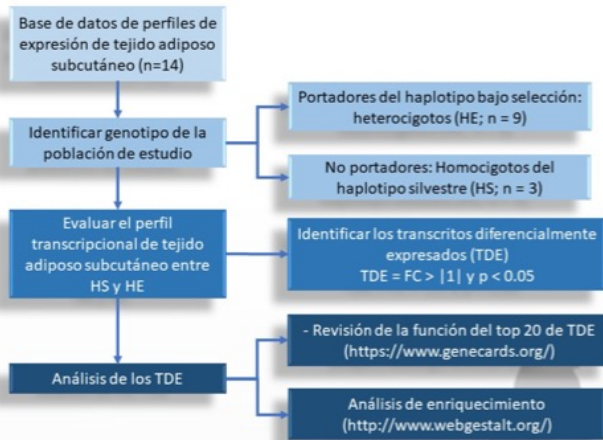
¹Facultad de Medicina, UNAM ²Laboratorio de Inmunogenómica y Enfermedades Metabólicas, INMEGEN, Ciudad de México, México. E-mail: t.a.leoes2@gmail.com



I. INTRODUCCIÓN

La detección de variantes con señales de selección natural (VSS) en el genoma humano ha supuestamente una gran oportunidad para incrementar nuestro entendimiento de como la variación genética ha contribuido a nuestra adaptación a diversos ecosistemas y como en ambientes modernos estas VSS se han vuelto perjudiciales. Para ello, además de identificar a las VSS, es importante determinar el fenotipo al que podrían asociarse. En un estudio previo, identificamos 4 VSS en *PPARG* que forman un haplotipo (rs9833097*A, rs7626560*T, rs6782475*G, rs13090265*G) en una cohorte indígena mexicana. El producto de *PPARG* es regulador clave de diferentes procesos relacionados a la adipogénesis y al metabolismo de lípidos. En el presente trabajo, evaluamos si las VSS en *PPARG* se asocian con perfiles transcripcionales específicos de tejido adiposo subcutáneo.

II. Metodología



III. Resultados

En comparación con los HS, los HE tuvieron niveles expresión más altos de *PPARG* (Fig. 1). Se identificaron 281 TDE entre ambos grupos, dentro del top 20 se encontraron transcritos asociados a genes importantes para el metabolismo de lípidos (*LDLRAP1*, *NQO1*, *PPARA*, *SPTY2D1* y *BPNT2*), la Proliferación celular (*ACTR1A* y *MAGEH1*) y la homeostasis de la glucosa (*GASK1B*) (Tabla 1).

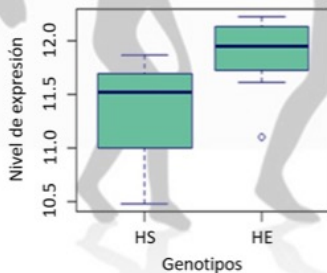


Figura 1. Niveles de expresión del gen *PPARG* entre HS y HE

Por último, el análisis de enriquecimiento mostró que los 281 TDE participan en diferentes procesos biológicos, funciones moleculares y rutas metabólicas relacionadas al metabolismo de lípidos (Fig. 2).

IV. Conclusiones

Ninguna de estas variantes ha sido asociada previamente a algún fenotipo relacionado al metabolismo energético o patología. Sin embargo, nuestros resultados sugieren que los portadores de estas VSS en población mexicana se asocian a una firma de expresión particular relacionado al manejo y almacenamiento de grasa.

Tabla 1. Top 20 de los genes significativos (n = 281 genes, FC > 1, p < 0.05)

#pos	Gen	Chr	FC	p	#pos	Gen	Chr	FC	p
1	ZSWIM4	19	1.30194563	2.05E-05	11	SCAMP4	19	-1.3697466	0.00060043
2	GASK1B	4	-1.46992574	2.96E-05	12	NQO1	16	-1.5097832	0.00061032
3	SMDT1	22	1.13273855	0.00012767	13	CIR1	2	1.087069770	0.00061793
4	KLHL5	4	-1.38679639	0.00019384	14	PPARA	22	-1.0901184	0.00062705
5	SSPN	12	-1.20580056	0.00029418	15	SPTY2D1	11	1.077024970	0.00067982
6	GOLG8M	15	1.33333224	0.00041623	16	MAGEH1	X	1.05933397	0.0007031
7	ACTR1A	10	-1.24508318	0.00048712	17	BPNT2	8	-1.1201985	0.00082561
8	MYO1C	17	-1.2167031	0.00050327	18	RNASEH2B	13	1.3234016	0.00083616
9	TMEM150A	2	-1.06813147	0.00053403	19	FLYWCH2	16	1.090266990	0.00089848
10	LDLRAP1	1	-1.03669443	0.00056223	20	GOLG8K	15	1.42574002	0.0010065

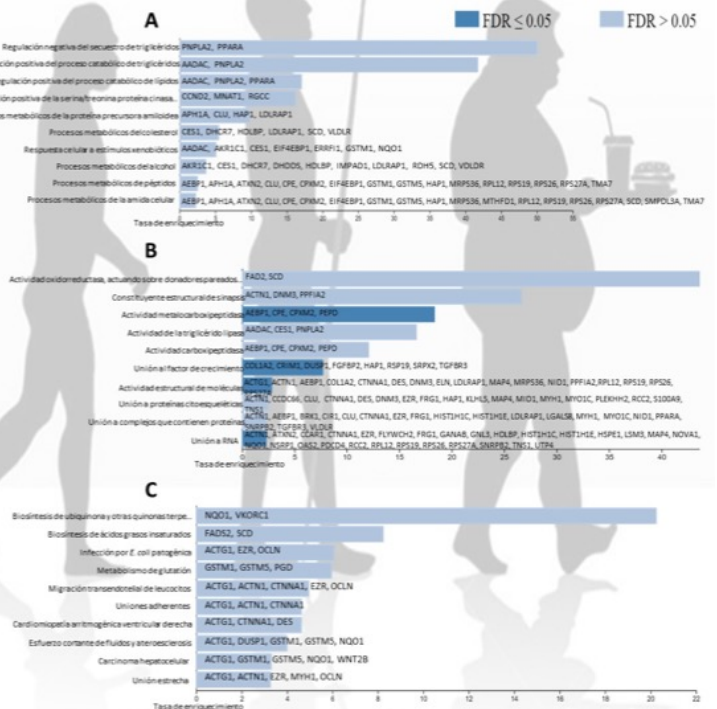


Figura 2. Análisis de enriquecimiento de (A) procesos biológicos, (B) funciones moleculares y (C) rutas metabólicas de los TDE entre los individuos HS y HS

GEC-03

Identificación de variantes genéticas asociadas a resistencia a la insulina en niños Mayas

Barbara Itzel Peña Espinoza, UAY-FQ, UNAM | Guadalupe Ortiz López, Hospital Juárez de México | Marta Menjivar Iraheta, Facultad Química, UNAM | bitzel@comunidad.unam.mx

Introducción: La resistencia a la insulina (RI) es una condición multifactorial que precede al síndrome metabólico (SM) y al desarrollo de diabetes tipo 2 (DT2). La RI a edades tempranas sugiere la presencia de un componente genético relevante. Yucatán es uno de los estados con mayor prevalencia de DT2 y obesidad (ENSANUT 2018/2019).

Objetivo(s): Identificar variantes genéticas asociadas al desarrollo de RI en niños Mayas.

Material(es) y Método(s): Se evaluaron 371 escolares de cuarto grado de cinco escuelas de la Península de Yucatán. Se determinaron parámetros somatométricos, bioquímicos y hormonales. Se cuenta con las cartas de consentimiento informado y la carta de asentimiento firmadas por el tutor y los niños respectivamente. El estudio fue aprobado por el Comité de Investigación del Hospital Juárez de México. Se seleccionaron cinco variantes genéticas rs4675095 (IRS1), rs780094 (GCKR), rs972283 (KLF14), rs2237895 (KCNQ1) y rs7903146 (TCF7L2). Se empleo estadística descriptiva, comparativa e inferencial.

Resultado(s): El 54% de los escolares evaluados fueron niñas, se encontraron alteraciones somatométricas importantes: 38.3% con exceso de peso (16.3% sobrepeso y 22% obesidad), obesidad central en 44.2% y presión sistólica elevada en 31.3%, las alteraciones metabólicas encontradas fueron hiperglicemia (15.4%), hipertrigliceridemia (51.2%) e hipoalfalipoproteinemia (78.7%). Llama la atención la elevada frecuencia de RI (39.4%). Los resultados moleculares revelaron diferencias en las frecuencias alélicas con respecto a otras poblaciones ($P < 0.05$).

Conclusión(es): Los resultados encontrados evidencian la presencia de variantes genéticas implicadas en el desarrollo de RI en la población indígena mexicana a edades tempranas, es necesario realizar más estudios que permitan un diagnóstico temprano y el desarrollo de blancos terapéuticos a corto y largo plazo.



Identificación de variantes genéticas asociadas a resistencia a la insulina en niños Mayas

¹Peña-Espinoza Bárbara Itzel, ²Ortiz-López María Guadalupe, ^{1,3}Menjívar Marta,

¹Laboratorio de Genómica de la Diabetes, Facultad de Química, Unidad Académica de Yucatán (UAY), Mérida, Yucatán, ²Laboratorio de Endocrinología Molecular, Hospital Juárez de México, ³Laboratorio de Diabetes, Facultad de Química, UNAM, menjivar@unam.mx

INTRODUCCIÓN

La resistencia a la insulina (RI) es una condición multifactorial que precede al síndrome metabólico (SM) y al desarrollo de diabetes tipo 2 (DT2). La RI a edades tempranas sugiere la presencia de un componente genético relevante. Yucatán es uno de los estados con mayor prevalencia de DT2 y obesidad (ENSANUT 2018/2019).

OBJETIVO

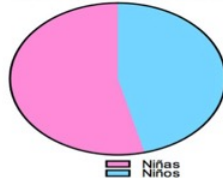
Identificar variantes genéticas asociadas al desarrollo de RI en niños Mayas

METODOLOGÍA

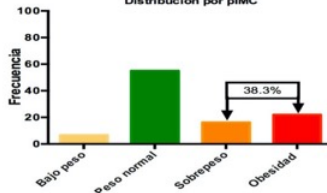
Se evaluaron 371 escolares de cuarto grado de cinco escuelas de la Península de Yucatán. Se determinaron parámetros somatométricos, bioquímicos y hormonales. Se cuenta con las cartas de consentimiento informado y la carta de asentimiento firmadas por el tutor y los niños respectivamente. El estudio fue aprobado por el Comité de Investigación del Hospital Juárez de México. Se seleccionaron cinco variantes genéticas rs4675095 (*IRS1*), rs780094 (*GCKR*), rs972283 (*KLF14*), rs2237895 (*KCNQ1*) y rs7903146 (*TCF7L2*).

RESULTADOS

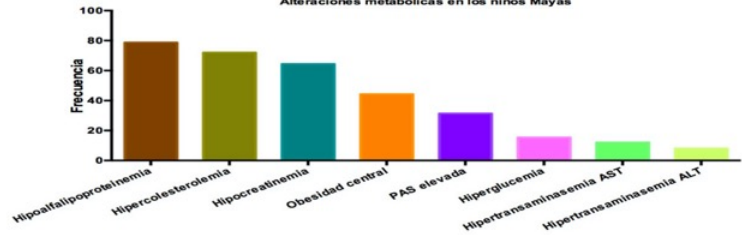
Distribución por sexo (n=371)



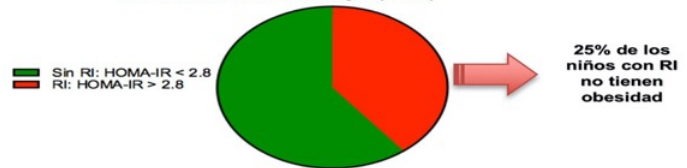
Distribución por pIMC



Alteraciones metabólicas en los niños Mayas



Frecuencia de RI en niños Mayas (n=371)



Análisis de asociación

SNP/gen	Alteración	P	OR IC95%
rs7903146 <i>TCF7L2</i>	Hiperglucemia	0.043	2.66 (1.03, 6.34)
	Hipertrigliceridemia	0.026	2.50 (1.27, 3.52)
	Hipercolesterolemia	0.017	2.10 (1.17, 3.85)
rs972283 <i>KLF14</i>	RI	0.012	2.22 (1.18, 4.17)
rs4675095 <i>IRS1</i>	RI	0.041	1.93 (1.18, 3.65)

Regresión logística multinomial con variables fijas: edad, género y pIMC. P<0.05

CONCLUSIONES

Los resultados encontrados evidencian la presencia de variantes genéticas implicadas en el desarrollo de RI en la población indígena mexicana a edades tempranas. Es necesario realizar más estudios que permitan un diagnóstico temprano y el desarrollo de blancos terapéuticos a corto y largo plazo.

Esta investigación fue apoyada por PAPIIT-DGAPA IN222920

GEC-04 Identificación de variantes genéticas asociadas al desarrollo de diabetes en la población mestiza mexicana

Marta Menjivar Iraheta, *Facultad Química, UNAM* | Barbara Itzel Peña Espinoza, *UAY, UNAM* | Mónica Gómez Alonso, *Facultad Química, UNAM* | Ángeles Granados Silvestre, *Facultad Química, UNAM* | Guadalupe Ortiz López, *Hospital Juárez de México* | menjivar@unam.mx

Introducción: La diabetes tipo 2 (DT2) es una enfermedad metabólica crónica caracterizada por disminución en la secreción de insulina o resistencia a la misma. México es uno de los países con la más alta prevalencia (>12%). La DT2 es una enfermedad compleja y multifactorial en la que coexisten factores ambientales y genéticos.

Objetivo(s): Evaluar la participación de ocho variantes genéticas en el desarrollo de DT2 de inicio temprano en una población de migrantes nacionales en México.

Material(es) y Método(s): Estudio caso-control, se estratificó a la población en tres grupos: DT2 inicio temprano (n=75), DT2 inicio tardío (n=64) y no diabéticos (n=79), el muestreo abarcó veinte entidades federativas y cinco lenguas indígenas. Se contó con la autorización del Comité de Ética del Hospital Juárez de México y con el consentimiento firmado de los participantes. Se evaluaron parámetros somatométricos, bioquímicos, hormonales y moleculares. Se llevó a cabo la genotipificación de las variantes genéticas seleccionadas rs1111875/HHEX, rs5219/KCNJ11, rs1801282/PPAR γ , rs10811661/CDKN2A/2B, rs13266634/SLC30A8, rs12779790/CDC123/CAMK1D, rs7903146/TCF7L2, y rs13342692/SLC16A11. Se empleó estadística descriptiva, comparativa e inferencial.

Resultado(s): Los parámetros bioquímicos evidencian el descontrol metabólico de los diabéticos tanto de inicio temprano como tardío en la glucosa, triglicéridos e insulina (P

Conclusión(es): Los resultados evidencian la presencia de variantes genéticas implicadas en el desarrollo de DT2 de inicio temprano en la población mestiza mexicana. Estos resultados denotan la importancia de evaluar la susceptibilidad genética de los diferentes grupos étnicos en la búsqueda del fondo genético de la enfermedad en México.



Identificación de variantes genéticas asociadas al desarrollo diabetes en población mestiza mexicana

^{1,2}Menjivar Marta, ²Peña-Espinoza Bárbara Itzel, ¹Gómez-Alonso Mónica, ¹Granados-Silvestre María de los Ángeles, ³Ortiz-López María Guadalupe

¹Laboratorio de Diabetes, Facultad de Química, UNAM, ²Laboratorio de Genómica de la Diabetes, Facultad de Química, Unidad Académica de Yucatán (UAY), Mérida, Yucatán, ³Laboratorio de Endocrinología Molecular, Hospital Juárez de México.

menjivar@unam.mx

INTRODUCCIÓN

La diabetes tipo 2 (DT2) es una enfermedad metabólica crónica caracterizada por disminución en la secreción de insulina o resistencia a la misma. México es uno de los países con la más alta prevalencia (>12%). La DT2 es una enfermedad compleja y multifactorial en la que coexisten factores ambientales y genéticos.

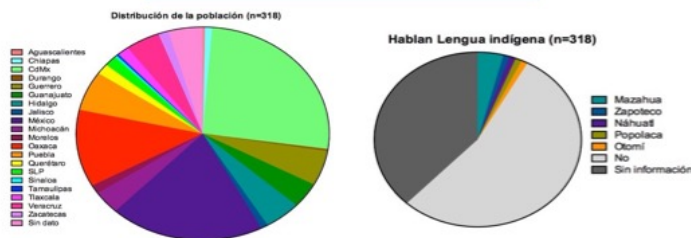
OBJETIVO

Identificar la participación de ocho variantes genéticas en el desarrollo de DT2 de inicio temprano en una población de migrantes nacionales en México.

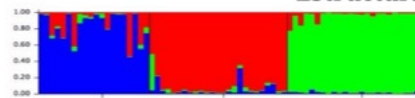
METODOLOGÍA

Estudio caso-control, se estratificó a la población en tres grupos: DT2 inicio temprano (n=75), DT2 inicio tardío (n=64) y no diabéticos (n=79). Se contó con la autorización del Comité de Ética del Hospital Juárez de México y con el consentimiento firmado de los participantes. Se evaluaron parámetros somatométricos, bioquímicos, hormonales y moleculares. Se llevó a cabo la genotipificación de las variantes genéticas seleccionadas rs1111875/HHEX, rs5219/KCNJ11, rs1801282/PPARG, rs10811661/CDKN2A/2B, rs13266634/SLC30A8, rs12779790/CDC123/CAMK1D, rs7903146/TCF7L2 y rs13342692/SLC16A11.

RESULTADOS



Estructura genética



Composición de la población: 83.7% amerindio, 13.5% caucásico y 2.8% de africano.

Descripción de parámetros somatométricos, bioquímicos y hormonales

	Valores de referencia para sujetos sanos	Sujetos control (Hb1Ac<6.0%)	Individuos con diabetes tipo 2		
			Total de casos	Individuos con DT2 de aparición temprana	Individuos con DT2 de aparición tardía
n		79	207	77	65
Hombres (%)		30.4	26.1	19.5	29.3
Edad (años)		60 (66-70)	53 (49-60)***	50 (46-56)***	58 (52.5-65.5)***
Edad al diagnóstico (años)		-	44.9 ± 9.6	38 (34.7-42)	52 (47-57.5)
IMC (kg/m ²)		28 ± 5.4	28.7 ± 4.8	28.7 ± 4.9	29.5 ± 4.2
Circunferencia cintura (cm)					
Mujeres	<80	92.7 (84-97)	98 (91-106)**	97 (89.7-97)	101 (92.7-106.2)**
Hombres	<90	86.5 (80-98.7)	97 (92-101)*	94 (89-100)*	99 (93-109)**
Índice cintura/cadera	<0.8	0.9 (0.86-0.95)	0.91 (0.89-0.95)	0.91 (0.88-0.94)	0.91 (0.89-0.95)
Mujeres	<1.0	0.89 (0.87-0.99)	0.96 (0.92-1.0)	0.95 (0.92-1.0)	0.96 (0.93-1.02)
PAS (mmHg)	<120	133 (123-140)	124 (113-140)**	120 (109-135)**	128 (119.5-140)
PAD (mmHg)	<80	76 (71-79)	77 (70-85)	75 (68.5-83)	78 (71-82.5)
Glucosa (mg/dL)	<100	93 (85-103)	159 (117-237)***	185 (134-249)***	149 (109.5-225)***
Colesterol (mg/dL)	<200	188 ± 38.0	193.8 ± 45.2	192.8 ± 46.4	191.8 ± 37.1
Colesterol HDL (mg/dL)	<40	44 (38-53.9)	41.6 (35.9-51)	41 (35.7-51.9)	41.6 (36.3-50.8)
Colesterol LDL (mg/dL)	<130	121.2 (101.7-145.7)	121.2 (99-144.3)	122.5 (95.3-144.1)	118.2 (95.7-145.5)
Colesterol VLDL (mg/dL)	<30	30 (22-40)	35 (25-48)*	35 (23.5-45)	37 (27-51.5)
Triglicéridos (mg/dL)	<150	174 (125-243)	204 ± 122.6*	174 (117.5-225)	186 (134.5-259)
Urea (mg/dL)	19-49	30 (26-39)	29.8 (23.3-39.6)	26.7 (21.4-43.1)	33 (24.3-40.3)
Creatinina (mg/dL)	0.5-1.3	0.73 (0.63-0.86)	0.85 (0.7-0.9)**	0.85 (0.7-0.9)**	0.85 (0.75-0.9)**
Ácido úrico (mg/dL)	2.5-6	4.9 ± 1.7	4.9 ± 1.7	4.5 (3.4-5.7)*	5.1 (4.0-5.1)
AST (U/L)	10-34	28 (22-33)	20.3 (15.7-27.8)***	20.2 (16.2-29.1)*	21.2 (15.8-28.6)***
ALT (U/L)	10-40	22 (19-32)	23 (17.1-31.1)	23.1 (17.1-34.2)	23 (16.3-33.9)
Hb1Ac (%)	<6.5	5.4 (5.1-5.6)	9.2 (6.7-11.3)***	9.5 (7.4-11.2)***	8.2 (6.2-11.1)
Insulina (µU/ml)	2.6-24.9	6.9 (4.5-12)	8 (4.6-12.8)	8.4 (4.4-14.6)	7.2 (4.7-9.4)
HOMA-IR	<2.6	1.5 (1.0-3.0)	2.9 (1.6-5.1)***	2.9 (1.6-6.2)**	2.7 (1.6-5.2)*
HOMA-β		81.9 (55-142)	29.5 (15.3-69.1)***	32.2 (15.2-70)**	24.8 (15.1-64.3)***
Índice metabólico	<7.0	7.4 (3.9-12.2)	15.8 (7.9-30.6)***	18.4 (11.7-28.2)***	15.4 (6.6-25.7)**

Análisis de asociación

SNP/gen	Alteración	P	OR IC95%
rs10811661 CDKN2A/2B	DT2 inicio temprano	0.026	2.80 (1.10, 6.70)
rs7903146 TCF7L2	DT2 inicio temprano	0.020	2.40 (1.20, 5.20)
rs1801282 PPARG	DT2	0.037	1.95 (1.04, 3.60)
rs7903146 TCF7L2	DT2	0.012	2.40 (1.20, 4.70)

Valor de P y OR calculado por regresión logística

CONCLUSIONES

Los resultados evidencian la presencia de variantes genéticas implicadas en el desarrollo de DT2 de inicio temprano en la población mestiza mexicana. Estos resultados denotan la importancia de evaluar la susceptibilidad genética de los diferentes grupos étnicos en la búsqueda del fondo genético de la enfermedad en México.

Esta investigación fue apoyada por PAPIIT-DGAPA IN222920

GEC-05

Mielomeningocele: Caracterización de variantes génicas de riesgo en una muestra de casos de familias mexicanas.

Quetzally Medina Velázquez, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán | Luis Muñoz Téllez, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán | Yevgeniya Svyryd, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán | Rosa Rebollar Vega, Universidad Nacional Autónoma de México | Leonora Luna Muñoz, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán | Adolfo Aguayo Gómez, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán | Osvaldo M. Mutchinick, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán | quetzally.medina.velazquez@gmail.com

Introducción: Los defectos de cierre de tubo neural son malformaciones congénitas graves, la más frecuente es la espina bífida y de éstas el mielomeningocele (MMC). En México su prevalencia es de $\sim 1/1,000$ RNV. Es de etiología multifactorial, con una heredabilidad de $\sim 70\%$. Se conocen variantes génicas de riesgo (VGR); sin embargo, nuevas y propias de ciertas poblaciones contribuiría en definir perfiles de riesgo para las mismas.

Objetivo(s): Identificar nuevas VGR mediante la secuenciación de 11 genes candidato (GC) que participan en el desarrollo del tubo neural en una muestra de familias nucleares mexicanas con un caso de MMC.

Material(es) y Método(s): Se estudiaron 250 tríos reclutados de 16 CRITs, de diferentes estados. La secuenciación se realizó en un equipo NextSeq500-Illumina® dirigida al exoma de los GC: BMP4, FUZ, GLI3, GPR61, PTCH1, ITGB1, PLXNB2, NCAM1, ALX1, PAX1, TBXT. El llamado de variantes se realizó usando el programa DNA_Amplicon; la identificación, predicción del impacto y consecuencia, en el Variant-Effect_Predictor y la curación a mano mediante Integrative-Genomics-Viewer.

Resultado(s): Identificamos 679 variantes que cumplieron con criterios de calidad: 426 se encontraron en casos, mientras que 253 únicamente en los progenitores. De estas, 63 no tienen registro en bases de datos: 50 están en regiones intrónicas diferentes al sitio de splicing, 3 son de sentido erróneo (2 en IGBT1 y una en GLI3) y 3 son sinónimas en FUZ, PLXNB2 y PTCH1, respectivamente. Las variantes de GLI3, FUZ y PTCH1 y una de IGBT1 son heredadas.

Conclusión(es): Se identificaron 56 variantes nuevas, de las cuales 3 tienen efecto patogénico potencial en la codificación de las proteínas IGBT1 que participa en la regulación del citoesqueleto, y GLI3 reguladora de la vía SHH, importantes durante el desarrollo del tubo neural. Son necesarios estudios funcionales para confirmar la patogenicidad de éstas y su contribución como variantes de riesgo para MMC en población mexicana.



MIELOMENINGOCELE: CARACTERIZACIÓN DE VARIANTES GÉNICAS DE RIESGO EN UNA MUESTRA DE CASOS DE FAMILIAS MEXICANAS

Quetzally Medina Velázquez; Luis Muñoz Téllez; Yevgeniya Svryrd; Rosa Rebollar Vega; Leonora Luna Muñoz; Adolfo Aguayo Gómez; Osvaldo M. Mutchinick
Departamento de Genética, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

El presente trabajo fue financiado por CONACYT (A3-S-42402)

INTRODUCCIÓN

Los defectos de cierre de tubo neural son malformaciones congénitas graves, la más frecuente es la espina bífida y de éstas el mielomeningocele (MMC) (1). En México su prevalencia es de ~1/1,000 RNV (2). Su etiología es multifactorial, con una heredabilidad de ~70% (3). Se conocen diversas variantes génicas de riesgo (VGR): sin embargo, nuevas y propias de ciertas poblaciones podrían contribuir en definir perfiles de riesgo para las mismas (4). El objetivo de la presente investigación es identificar VGR mediante la secuenciación de 11 genes candidato (GC) que participan en el desarrollo normal del tubo neural en una muestra de familias nucleares mexicanas con un caso de MMC.



MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudiaron 250 trios (caso, padre y madre) reclutados de 16 Centros de Rehabilitación Infantil Teletón, de 16 diferentes estados. La secuenciación se realizó en la Red de Apoyo a la Investigación usando un equipo NextSeq500, Illumina® dirigida a la región codificante y regiones intrónicas colindantes de los GC: **BMP4, FUZ, GLI3, GPR61, PTCH1, ITGB1, PLXNB2, NCAM1, ALX1, PAX1, TBXT**. El análisis bioinformático se realizó usando los programas DNA Amplicon, Variant Effect Predictor, bcftools e Integrative Genomics Viewer (IGV).



Figura 1. Proceso para el filtrado y selección de variantes.

RESULTADOS

Tabla 1. Descripción de las variantes nuevas identificadas, predicción de su patogenicidad y distribución en las familias.

Posición	Gen	Ref Alt	Tipo	Exón	Aminoácido	CADD	Familia	Caso	Madre	Padre	Transmisión
7:42148417	GLI3	G C	Sentido erróneo	03/15	T59S	18.0	F232	G/C	G/C	G/G	Heredada
9:95459778	PTCH1	A G	Sinónima	17/24	T903T	6.0	F69	A/G	A/G	A/A	Heredada
10:32926038	ITGB1	A G	Sentido erróneo	06/16	C207R	31.0	F51	A/G	A/A	A/G	Heredada
10:32935496	ITGB1	T G	Sentido erróneo	02/16	Q21H	23.2	F93	T/G	J.	T/T	De Novo
19:49807277	FUZ	T A	Sinónima	11/11	G377G	0.8	F196	T/A	T/A	T/T	Heredada
22:50282292	PLXNB	G T	Sinónima	19/37	V1003V	9.2	F155	G/T	J.	G/G	De Novo
							F194	G/G	G/T	G/G	Nueva en progenitor
							F201	G/A	G/G	G/A	Heredada
22:50282807	PLXNB	G A	Sentido erróneo	18/37	S964F	5.3	F201	G/A	G/G	G/A	Heredada

Código de colores: rojo - presuntamente patológicas, azul - de significado incierto, verde - neutrales o benignas.

Posterior al proceso de selección y filtrado de las variantes descrito en la Figura 1 se identificaron 13 variantes nuevas presentes en casos en regiones codificantes o de *splicing*. Después de la revisión de corridas en IGV se lograron caracterizar 4 variantes de sentido erróneo (2 en **IGBT1**, una en **GLI3** y una en **PLXNB2**) y 3 variantes sinónimas en **FUZ**, **PLXNB2** y **PTCH1**, respectivamente. Los resultados de los análisis de predicción de patogenicidad sugieren que las variantes presentes en **IGBT1** y **GLI3** afectan la traducción de la proteína (Tabla 1). Por su forma de transmisión encontramos que dos de éstas son heredadas y la otra es *de novo*.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

De las variantes identificadas, en total tres tienen un potencial efecto patogénico, dos de ellas intervienen en la codificación de la proteína **IGBT1**, que participa en la regulación del citoesqueleto mediante la vía de polaridad celular planar y una en **GLI3**, reguladora de la vía SHH; ambas vías son esenciales para el desarrollo normal del tubo neural. Son necesarios estudios funcionales para confirmar la patogenicidad de éstas y su contribución como variantes de riesgo para MMC en población mexicana.

REFERENCIAS

1. Bakker, M. K., Mutchinick, O. M., et al. (2019). Analysis of Mortality among Neonates and Children with Spina Bífida: An International Registry-Based Study, 2001-2012. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 33(6), 436-448.
 2. Copp, A. J., Stanier, P., & Greene, N. D. E. (2013). Neural tube defects: Recent advances, unsolved questions, and controversies. *En The Lancet Neurology* (Vol. 12, Número 8, pp. 799-810). Europe PMC Funders.
 3. Molloy, A. M., Pangilinan, F., & Brody, L. C. (2017). Genetic Risk Factors for Folate-Responsive Neural Tube Defects. *Annual Review of Nutrition*, 37(1), 269-291.
 4. Au, K. S., et al. (2021). Human myelomeningocele risk and ultra-rare deleterious variants in genes associated with cilium, WNT-signaling, ECM, cytoskeleton and cell migration. *Scientific Reports*, 11(1).

Variantes en los genes *linc00871* y *slc28a2* con huellas de selección positiva se GEC-06 asocian con enfermedad arterial coronaria y parámetros cardiometabólicos en población mexicana

Erika Vanessa Molina Murillo, UAM, INMEGEN | Sandra Romero Hidalgo, INMEGEN | Mayra Domínguez Pérez, INMEGEN | Leonor Jacobo Albavera, INMEGEN | José Guadalupe Guevara Chávez, INMEGEN | Rosalinda Posadas Sánchez, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez | Gilberto Vargas Alarcón, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez | Sandra Rosas Madrigal, INMEGEN | Alessandra Carnevale, INMEGEN | María Teresa Villarreal Molina, INMEGEN | evmm28@gmail.com

Introducción: Los estudios de asociación de genoma completo han identificado con éxito variantes genéticas asociadas a diferentes enfermedades, que generalmente explican un porcentaje pequeño de la heredabilidad de éstas. Otra estrategia es buscar variantes con huellas de selección positiva, ya que, si éstas otorgaron alguna ventaja selectiva, al cambiar el ambiente podrían actualmente conferir susceptibilidad a enfermedades. En un estudio previo se identificaron en indígenas de México 103 variantes con valores de índice de fijación (FST) mayores a la percentila 99, sugiriendo selección positiva.

Objetivo(s): Analizar la asociación de dos variantes con huellas de selección positiva por FST (*rs2123129* en *LINC00871* y *rs4774550* en *SLC28A2*) a parámetros cardiometabólicos y enfermedad arterial coronaria (EAC) en la cohorte Genética de la Enfermedad Aterosclerosa (GEA).

Material(es) y Método(s): GEA incluye 1200 pacientes con EAC y 1500 controles, con datos clínicos y bioquímicos. Ambas variantes fueron genotipadas utilizando sondas TaqMan. Se buscaron asociaciones con parámetros clínicos y bioquímicos en el grupo control usando modelos de regresión lineal, así como asociación a EAC utilizando modelos de regresión multinomial.

Resultado(s): Ambas variantes se asociaron a mayores niveles séricos de fosfatasa alcalina, aspartato-aminotransferasa y menores niveles de creatinina (PAdd)

Conclusión(es): Ambas variantes se encuentran en genes altamente expresados en riñón, compatible con su asociación a creatinina y GFR. Las asociaciones con lípidos y enzimas hepáticas podrían ser compatibles con la teoría del gen ahorrador. Esta estrategia permitió identificar nuevas asociaciones de variantes genéticas con parámetros cardiometabólicos y EAC, que deberán ser replicadas en otros estudios.



VARIANTES EN LOS GENES *LINC00871* Y *SLC28A2* CON HUELLAS DE SELECCIÓN POSITIVA SE ASOCIAN CON ENFERMEDAD ARTERIAL CORONARIA Y PARÁMETROS CARDIOMETABÓLICOS EN POBLACIÓN MEXICANA

Molina Murillo Erika Vanessa^{1,2}, Romero Hidalgo Sandra², Domínguez Pérez Mayra², Jacobo Albavera Leonor², Guevara Chávez José Guadalupe², Posadas Sánchez Rosalinda³, Vargas Alarcón Gilberto³, Rosas Madrigal Sandra², Carnevale Alessandra², Villarreal Molina María Teresa²

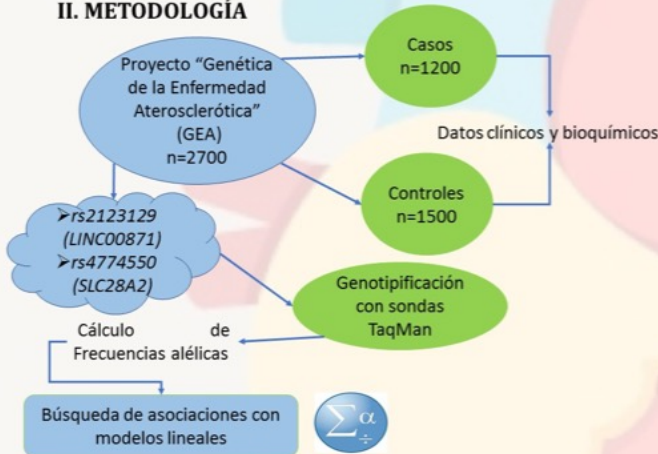
¹Universidad Autónoma Metropolitana; ²Instituto Nacional de Medicina Genómica; ³Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez



I. INTRODUCCIÓN

Los estudios de asociación de genoma completo han identificado con éxito variantes genéticas asociadas a diferentes enfermedades, que generalmente explican un porcentaje pequeño de su heredabilidad. Otra estrategia es buscar variantes con huellas de selección positiva, ya que, si éstas otorgaron alguna ventaja selectiva, al cambiar el ambiente podrían actualmente conferir susceptibilidad a enfermedades. En un estudio previo se identificaron en indígenas de México 103 variantes con valores de índice de fijación (F_{ST}) mayores a la percentila 99, sugiriendo selección positiva. Por esto, se buscó si existe asociación de dos variantes con huellas de selección positiva por F_{ST} (rs12123129 en *LINC00871* y rs4774550 en *SLC28A2*) con algunos parámetros cardiometabólicos y enfermedad arterial coronaria (EAC) en la cohorte GEA.

II. METODOLOGÍA



rs4774550 (alelo C) se asoció a mayores niveles de triglicéridos, apoA, mayor actividad de paraoxonasa y filtración glomerular (GFR).

Tabla 2. Asociación de la variante rs4774550 con parámetros metabólicos en población GEA

Variable	rs4774550			
	β	IC95%		P-valor
		Inferior	Superior	
ALT*	0.0312	-0.0011	0.0637	0.05880
AST	0.0117	0.0009	0.0225	0.03306
ALP	0.0162	0.0066	0.0259	0.00091
LHD/BAZO	-0.0059	-0.0163	0.0044	0.26425
TG*	0.0587	0.0282	0.0891	0.00015
ApoA**	0.0158	0.0054	0.0262	0.00277
ApoB*	0.0208	-0.0000	0.0417	0.05097
ApoA/apoB*	0.0260	0.0004	0.0515	0.04582
Creatinina	-0.0093	-0.016	-0.0025	0.00685
GFR*	0.0055	0.0007	0.0102	0.02234
[Ca]	-0.0021	-0.0038	-0.0004	0.01313
Ácido Úrico**	-0.0144	-0.0250	-0.0038	0.00774
PON	0.0495	0.0227	0.0763	0.00029

Se analizaron las asociaciones con parámetros metabólicos mediante un modelo lineal generalizado bajo un modelo de herencia aditivo, excepto los que tienen * fueron analizados bajo un modelo de herencia dominante y ** bajo un modelo de herencia recesivo. Valor P fue calculado con transformación de log. Las variables fueron ajustadas por IMC, edad y sexo. Además, para ALT, AST y ALP se ajustó por hígado graso. ALT: alanina aminotransferasas; AST: aspartato aminotransferasas; ALP: fosfatasa alcalina; LHD/BAZO: Relación para ver hígado graso; TG: triglicéridos; apoA: apolipoproteína A; ApoB: apolipoproteína B; apoA/apoB: índice de apolipoproteína A/B; GFR: filtración glomerular; [Ca]: concentración de calcio; PON: actividad de la paraoxonasa.

Solamente rs4774550 se asoció a mayor riesgo de EAC bajo el modelo recesivo (OR = 1.21; IC95% = 1.03 - 1.44, $P_{Rec} = 0.0236$).

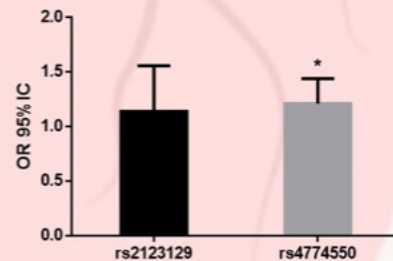


Fig. 1. Asociación de las variantes rs2123129 y rs4774550 con EAC en población GEA

III. RESULTADOS

Ambas variantes se asociaron a mayores niveles séricos de fosfatasa alcalina, aspartato-aminotransferasa y menores niveles de creatinina ($P_{Adj} < 0.05$). rs12123129 (alelo A) se asoció también a mayores niveles de gamma-glutamyl transpeptidasa, alanina-aminotransferasa, fósforo e insulina.

Tabla 1. Asociación de la variante rs12123129 con parámetros metabólicos en población GEA

Variable	rs12123129			
	β	IC95%		P
		Inferior	Superior	
ALT	0.0251	0.0092	0.0409	0.00189
AST	0.0155	0.0042	0.0267	0.00684
ALP	0.0184	0.0084	0.0285	0.00030
GGT	0.0289	0.0078	0.0500	0.00725
HDL	-0.0123	-0.0212	-0.0034	0.00652
HOMA**	0.0233	-0.0001	0.0467	0.050982
Insulina**	0.0232	0.0016	0.0449	0.03519
Creatinina	-0.0102	-0.0172	-0.0032	0.00431
GFR	0.0015	-0.0007	0.0039	0.17877
[P]	0.0075	0.0024	0.0125	0.00362

Todas las asociaciones se analizaron con modelos lineales generalizado bajo un modelo de herencia aditivo excepto las marcadas con ** que se analizaron bajo modelo de herencia recesivo. Valor P fue calculado con transformación de log. Para insulina y HOMA se incluyeron individuos sin diabetes. Las variables fueron ajustadas por IMC, edad y sexo. Además, para ALP, AST, ALT y GGT se ajustó por hígado graso. ALT: alanina aminotransferasas; AST: aspartato aminotransferasas; ALP: fosfatasa alcalina; GGT: gamma glutamil transpeptidasa; HDL: colesterol de alta densidad; HOMA: índice de resistencia a la insulina; GFR: filtración glomerular; [P]: concentración de fósforo.

IV. CONCLUSIONES

- Ambas variantes se encuentran en genes altamente expresados en riñón, compatible con su asociación a creatinina y GFR.
- Las asociaciones con lípidos y enzimas hepáticas podrían ser compatibles con la teoría del gen ahorrador.
- Esta estrategia permitió identificar nuevas asociaciones de variantes genéticas con parámetros cardiometabólicos y EAC, que deberán ser replicadas en otros estudios.

GEM-01 Abordaje clínico y estudios de imagen en familias con espectro facio-auriculo-vertebral para brindar un asesoramiento genético más certero

Bernardette Estandía Ortega, Instituto Nacional de Pediatría | bernsestandia@yahoo.com.mx

Introducción: El diagnóstico de espectro facio-auriculo-vertebral (EFAV), de acuerdo a la literatura, se establece cuando la microtia está presente en asociación con hipoplasia hemifacial (HH) y/o malformaciones oculares, vertebrales y/o renales, sin embargo, no existe un consenso sobre los criterios diagnósticos mínimos.

Objetivo(s): El objetivo de este trabajo fue proponer un abordaje clínico en familias con microtia/EFAV dado que tampoco existe suficiente evidencia sobre cuáles son los estudios de imagen que se deben realizar para descartar expresividad variable y distinguir a los casos aislados de los familiares.

Material(es) y Método(s): Se incluyeron 51 pacientes mexicanos (32 hombres, 19 mujeres, 0-18 años) con microtia/EFAV junto con los progenitores disponibles. Se les realizó historia clínica, genealogía y exploración física, así como ortopantomografía, radiografía de columna completa, ecografía renal, tomografía computarizada (TC) de oído y evaluación audiológica (con excepción de los dos últimos en los progenitores).

Resultado(s): Por genealogía, el 53% fueron clasificados como casos aislados ($n=27/51$) y el 47% ($n=24/51$) como familiares. En al menos el 79.1% de los casos familiares se sugirió una herencia multifactorial. En los estudios de los progenitores se identificó: hipoplasia hemifacial (16.2%, $n=14/86$), alteraciones vertebrales (10.9%, $n=10/91$) y anomalías renales (2.2%, $n=2/90$), lo que permitió reclasificar a tres casos aislados a familiares (5.8%, $n=3/51$).

Conclusión(es): Es importante realizar en pacientes con microtia/EFAV un abordaje clínico completo que incluya estudios de imagen en los progenitores para identificar expresividad variable y poder clasificar a los casos en aislados o familiares con la finalidad de brindar un asesoramiento genético más certero a estas familias.



ABORDAJE CLÍNICO Y ESTUDIOS DE IMAGEN EN FAMILIAS CON ESPECTRO FACIO-AURICULO-VERTEBRAL PARA BRINDAR UN ASESORAMIENTO GENÉTICO MÁS CERTERO

(1)Estándia-Ortega, Bernardette; (2)Fernández-Hernández, Liliana; (3) Alcántara-Ortigoza, Miguel Angel; (4) González-del Angel, Ariadna

*Laboratorio de Biología Molecular, Instituto Nacional de Pediatría (INP)

Antecedentes. El diagnóstico de espectro facio-auriculo-vertebral (EFAV), de acuerdo a la literatura, se establece cuando la microtia está presente en asociación con hipoplasia hemifacial (HH) y/o malformaciones oculares, vertebrales y/o renales, sin embargo, no existe un consenso sobre los criterios diagnósticos mínimos (1-4). Por otro lado, algunos autores han sugerido la realización de ciertos estudios de imagen en pacientes con microtia y/o microsomia craneofacial (5-9). Sin embargo, no existe suficiente evidencia sobre cuáles son los estudios de imagen que se deben realizar en los pacientes con microtia/EFAV y sus progenitores para descartar expresividad variable y distinguir a los casos "aislados" de los "familiares".

Objetivos.

- Describir las manifestaciones faciales, auditivas, vertebrales y renales de pacientes con microtia/EFAV y sus progenitores para identificar expresividad variable y poder clasificar adecuadamente a los casos "aislados" y "familiares".
- Con base en los resultados proponer un abordaje clínico en pacientes con microtia/EFAV y sus familias.

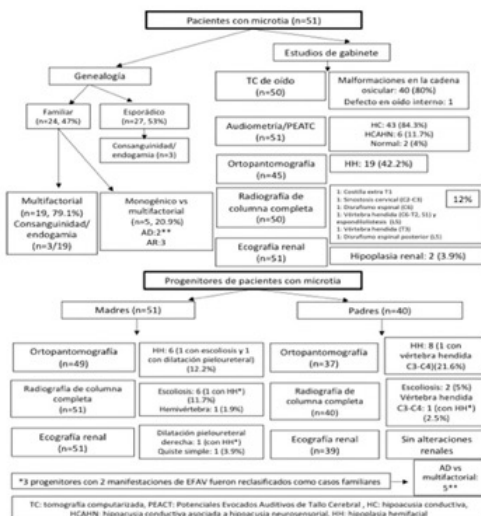
Material y método.



Caso "familiar": familiar de 1°, 2°, 3° y 4° grado con una anomalía auricular. Familiar "afectado" de 1er grado: 1) anomalía auricular o 2) dos o más manifestaciones clínicas de EFAV sin anomalía auricular. Evento esporádico: familiar con una sola manifestación (frecuente en la población).

Resultados. Por genealogía, el 53% fueron clasificados como casos "aislados" y el 47% como familiares. En al menos el 79.1% de los casos "familiares" se sugirió una herencia multifactorial (Figura 2). Los hallazgos en los estudios de los progenitores permitieron reclasificar tres casos "aislados" a "familiares" (5.8%, n=3/51) (Figura 3, 4 y 5).

Figura 2. Abordaje diagnóstico de pacientes con microtia/EFAV



Figuras 3, 4 y 5. Casos "aislados" reclasificados como "familiares", con herencia multifactorial vs autosómico dominante, después de estudiar a los progenitores.

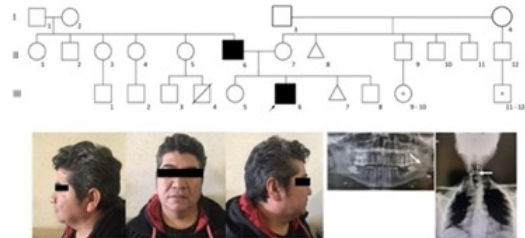


Figura 3. Paciente EFAV-57 con microtia II cuyo padre (foto) presentó hipoplasia hemifacial izquierda y vértebras hendidas (C3-C4).

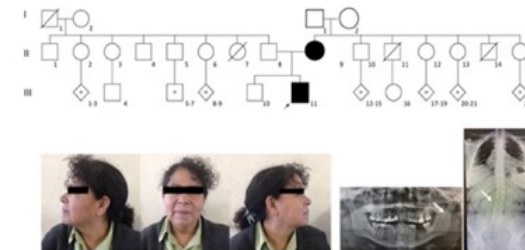


Figura 4. Paciente EFAV-70 con microtia III cuyo madre (foto) presentó hipoplasia hemifacial izquierda y escoliosis lumbar.

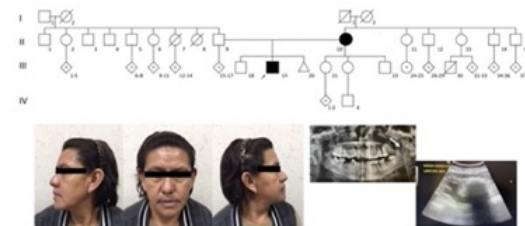


Figura 5. Paciente EFAV-93 con microtia III cuyo madre (foto) presentó hipoplasia hemifacial izquierda y dilatación pielouretal del tercio superior del uréter derecho.

Discusión y conclusión. Nuestra propuesta de un abordaje clínico integral en los pacientes con microtia/EFAV y sus progenitores, mediante la realización de estudios de imagen como la ortopantomografía, radiografía completa de columna y ecografía renal, nos permitió:

- Observar que las manifestaciones clínicas de los pacientes fueron acordes en su mayoría con las reportadas en otras poblaciones distintas a la nuestra.
- Identificar expresividad mínima en los progenitores.
- Reclasificar 3 casos "aislados" a "familiares".
- Sugerir otros patrones de herencia en las familias (multifactorial vs monogénico).
- Brindar un asesoramiento genético más certero.
- Sugerir una estrategia de evaluación más completa en familias con microtia/EFAV sustentada en la evidencia obtenida en este estudio.

Referencias.

1. Luqueti DV. (2012). Microtia: epidemiology and genetics. *Am J Med Genet A*, 158, 124-139.
2. Gendron C. (2016). Genetic Advances in the Understanding of Microtia. *J Pediatr Genet*, 5, 189-197.
3. Llano-Rivas I (1999). Microtia. A clinical and genetic study at the National Institute of Pediatrics in Mexico City. *Arch Med Res*, 30, 120-124.
4. Cox TC. (2014). The genetics of auricular development and malformation: new findings in model systems driving future directions for microtia research. *Eur J Med Genet*, 57, 394-401.
5. Wang XY. (2001). Syndromic ear anomalies and renal ultrasound. *Pediatrics*, 108, E32.
6. Zim S. (2017). Prevalence of Renal and Cervical Vertebral Anomalies in Patients with Isolated Microtia and/or Aural Atresia. *Cleft Palate Craniofac*, 54, 664-667.
7. Koening JL. (2018). Renal ultrasound abnormalities in children with syndromic and non-syndromic microtia. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 113, 173-176.
8. Helke CL. (2013). Clinical care in craniofacial microsomia: a review of current management recommendations and opportunities to advance research. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 163C, 271-282.
9. Cohen N. (2017). Maxillofacial features and systemic malformations in expanded spectrum Hemifacial Microsomia. *Am J Med Genet A*, 173, 1208-1218.

GEM-02

ADS XX testicular; hallazgo imprevisto en un paciente con síndrome de Noonan.

Maria Paula Sofia Leal Anaya Valenzuela, Instituto Nacional de Pediatría | Lissette Arguinzoniz Valenzuela, Instituto Nacional de Pediatría | Victoria del Castillo Ruiz, Instituto Nacional de Pediatría | Oscar Castro, Instituto Nacional de Pediatría | Camilo Villarroel Cortes, | mapaulaleal@hotmail.com

Introducción: El síndrome de Noonan (SN), es una entidad autosómica dominante reconocible clínicamente y asociado a heterogeneidad de locus. El síndrome XX testicular es parte del grupo de alteraciones de la diferenciación sexual (ADS), ocurre en 1 de cada 20,000 nacimientos y se origina principalmente por translocación de SRY durante meiosis. Presentamos un paciente con ambos síndromes, enfatizando que el análisis de una exploración detallada juega un papel importante en el diagnóstico en casos de presentación compleja.

Objetivo(s): Reportar el caso de ADS XX testicular y Síndrome de Noonan en un paciente con fenotipo genital masculino.

Material(es) y Método(s): Descripción clínica, análisis citogenético y citogenético molecular, revisión de la literatura.

Resultado(s): Masculino de 9 años, gesta 3 de padres sanos, madre 22 y padre 38 años, no consanguíneos, al nacimiento presentó criptorquidia bilateral y soplo cardíaco por estenosis pulmonar, posteriormente retraso del neurodesarrollo y talla baja (z: -3.54 a los 5 años). Tuvo 5 criterios clínicos diagnósticos mayores para SN. Pero con talla muy baja, con pene pequeño (z: -0.7) y escroto hipoplásico. Por lo anterior se realizó cariotipo encontrando 46,XX. Se inició abordaje de ADS con prueba de reserva testicular positiva, US inguino-pélvico y RMN sin evidencia de gónadas o müllerianas, laparoscopia diagnóstica observando testículos intraabdominales. Se realizó FISH 46,XX.ish X(DXZ1x2,SRY+)[50] y estudio de panel de genes asociados a SN, reportando variante patogénica en SOS1:c.1300G>A (p.Gly434Arg). Pendiente realizar segundo tiempo quirúrgico.

Conclusión(es): Una presentación atípica puede ser el resultado de la existencia de más de una alteración genética, que debe ser investigada. El mecanismo por el cual se originó la condición de ADS XX testicular en el paciente es el más comúnmente descrito y no implicó dudas de asignación. No encontramos en la literatura algún otro caso de síndrome de Noonan con ADS XX testicular, por lo que esta condición es probablemente una coincidencia en nuestro paciente.



ADS XX testicular; hallazgo imprevisto en un paciente con síndrome de Noonan

Paula Leal-Anaya¹, Lissette Arguinzoniz Valenzuela², Victoria del Castillo¹, Oscar Castro³, Camilo Villarroe¹
1. Departamento de Genética Humana, 2. Servicio de Endocrinología, 3. Laboratorio de Citogenética. Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México.
camiloevc@yahoo.com, mapaulaleal@hotmail.com

Palabras clave: Síndrome de Noonan, ADS 46,XX testicular, SRY+

Introducción

El síndrome de Noonan (SN) es una entidad autosómica dominante, con una frecuencia de 1,2500 recién nacidos vivos, reconocible clínicamente y asociado a heterogeneidad de locus.¹ El síndrome XX testicular es parte del grupo de alteraciones de la diferenciación sexual (ADS), ocurre en 1 de cada 20,000 nacimientos y se origina principalmente por translocación de SRY durante meiosis. Presentamos un paciente con ambos síndromes, enfatizando que el análisis de una exploración detallada juega un papel importante en el diagnóstico en casos de presentación compleja.²

Objetivo

Reportar el caso de ADS XX testicular y SN en un paciente con fenotipo genital masculino.

Material y Métodos

Masculino de 9 años, producto de gesta 3 de padres sanos, madre de 22 años y padre de 38 años. Al nacimiento se realizó diagnóstico de criptorquidia bilateral y soplo cardiaco por estenosis pulmonar, posteriormente presenta retraso del neurodesarrollo y talla baja (z:-3.54 a los 5 años). A la exploración física comparte con el fenotipo facial característico de SN la ptosis, fisuras palpebrales oblicuas hacia abajo, pabellones auriculares de implantación baja con rotación posterior, cuello corto y ancho, y pectus excavatum (Imagen 1). Por contar con 5 criterios clínicos para SN, talla muy baja, pene pequeño, testículos no palpables abdominales ni inguinales y escroto hipoplásico, se solicitó cariotipo y estudio molecular por secuenciación de nueva generación (SNG) de 9 genes asociados a síndromes de Noonan con tecnología Illumina (GRCh37).

Resultados

Se reportó un cariotipo 46,XX [50], por lo que realizó FISH .ish X(DXZ1 X 2, LSI SRY X 1) en 50 metafases analizadas (Imagen 2). La SNG demostró una variante patogénica en *SOS1* (NM_005633.3):c.1300G>A (p.Gly434Arg). Se inició abordaje de ADS con prueba de reserva testicular positiva, US inguino-pélvico y RMN sin evidencia de gónadas o mullerianas, y laparoscopia diagnóstica observando testículos intra abdominales.

Tabla 1. Comparación del fenotipo con pacientes previamente reportados en la literatura.

Manifestaciones	VP en PTPN11 ³	VP en SOS1 ³	Paciente	XX Testicular (SRY+) ⁴	Manifestaciones
Macrosomía	NA	33%	-	+	>85% Genitales externos masculinos
RCIU	NA	45%	-	-	<15% Ambigüedad de genitales
Macrocefalia	12%	61%	-	+	Criptorquidia
Talla p<3	9/16 (56%)	11%	+	+	p<10
Talla p<10	11/16 (69%)	6/10 (60%)	-	+	100% Presencia de 2 testículos
Fenotipo facial característico	10/16 (63%)	70-100%	+	+	100% Ausencia de estructuras mullerianas
Malformación en columna y tórax	4/16 (25%)	4/10 (40%)	+	+	+++ Azoospermia
Estenosis Pulmonar (EP)	8/16 (50%)	5/10 (50%)	+	NA	+++ Hipogonadismo hipergonadotrófico post puberal
Cardiomiopatía hipertrofica (CMH)	3/16 (19%)	10%	+	-	+++ Ginecomastia
Defectos cardiacos congénitos (EP, CIV, CMH)	80-90%	50-89%	+	+	+++ IVP normal
Deficit cognitivo	4/15 (27%)	0-11%	+	+	+++ Testículo hipoplásico pos puberal
Displasia linfática	2/16 (13%)	3/10 (30%)	-	-	
Criptorquidia	3/11 (27%)	3/6 (50%)	+	-	
Alteración en la hematológicas	19-55%	0/10 (0%)	-	-	
Alteraciones dermatológicas (queratosis pilaris y cabello rizado)	bajo	84% (33/39)	-	-	
Hipoacusia sensorial	3/16 (19%)	0/10 (0%)	-	-	
Múltiples tumores	NA	0.05	-	-	



Imagen 1. Fenotipo de paciente. A) ptosis, fisuras palpebrales oblicuas hacia abajo, pabellones de implantación baja, con rotación posterior, cuello corto y ancho y pectus excavatum.

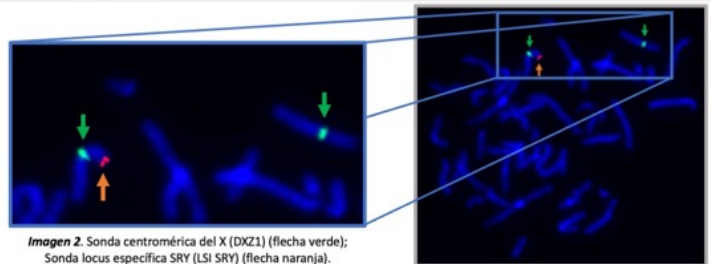


Imagen 2. Sonda centromérica del X (DXZ1) (flecha verde); Sonda locus específica SRY (LSI SRY) (flecha naranja).

Discusión

El SN es una entidad genética frecuente con criterios diagnósticos clínicos establecidos, por lo que una presentación atípica debe de ser investigada a fondo ya que puede ser el resultado de la existencia de más de una alteración genética. El avance en los estudios moleculares permite realizar diagnósticos de manera rápida y certera y establecer una correlación genotipo-fenotipo. Las manifestaciones esperadas para *SOS1* no coinciden en totalidad con el paciente; con respecto a la talla sólo 11% están por debajo de p3 y con respecto al área genital 50% tienen criptorquidia (Tabla 1) pero no se describe escroto hipoplásico. Su pronóstico es malo para fertilidad.

Conclusiones

Presentamos un caso secundario a 2 alteraciones genéticas y destacamos al importancia de una exploración detallada, y adecuado reconocimiento de datos atípicos, en cuadros clínicos clásicos. El mecanismo por el cual se originó la condición de ADS XX testicular en el paciente es el más comúnmente descrito y no implicó dudas de asignación. No encontramos en la literatura algún otro caso de SN con ADS XX testicular, por lo que esta condición es probablemente una coincidencia en nuestro paciente con alto impacto en su pronóstico y tratamiento.

Bibliografía: 1. Carcavilla A, Suárez-Ortega L, Rodríguez Sánchez A, et al. Síndrome de Noonan: actualización genética, clínica y de opciones terapéuticas. An Pediatr (Barc). 2020;93:61. 2. Graf J, Hellenbroich Y, Veelken N, Figueroa KP, Wolff S, Pulst S, Brüggemann N. Two different genetic diseases in the same patient: Coincident, concomitant, or causally related? Mov Disord. 2016 Apr;31(4):491-2. 3. Lepri F, De Luca A, Stella L, Rossi C, Baldassarre G, Pantaleoni F, Cordeddu V, Williams BI, Dentici ML, Caputo V, Venanzi S, Bonaguro M, Kavamura I, Faienza MF, Pilotta A, Stanzial F, Faravelli F, Gabrielli O, Marino B, Neri G, Silengo MC, Ferrero GB, Torrente I, Selicorni A, Mazzanti L, Digilio MC, Zampino G, Dallapiccola B, Gelb BD, Tartaglia M. *SOS1* mutations in Noonan syndrome: molecular spectrum, structural insights on pathogenic effects, and genotype-phenotype correlations. Hum Mutat. 2011 Jul;32(7):760-72. 4. Akinalp EC, Baydilli N, Demirtas A, Saatci C, Ekmekcioglu O. Ten cases with 46,XX testicular disorder of sex development: single center experience. Int Braz J Urol. 2017 Jul-Aug;43(4):770-775.

GEM-03

Análisis clínico de una cohorte de 51 pacientes del Hospital Infantil de México Federico Gómez con complejo OEIS

Teresa de Jesús Lincoln Strange Castro, *Hospital Infantil de México Federico Gómez* | Alejandra del Pilar Reyes De la Rosa, *Hospital Infantil de México Federico Gómez* | teresa_lincoln@hotmail.com

Introducción: El complejo OEIS (onfalocele, extrofia cloacal/vesical, ano imperforado, defectos espinales) es una asociación de malformaciones congénitas, sin causa genética identificada. Puede presentarse con alteraciones a nivel cardíaco, médula espinal, entre otros. Tiene una prevalencia de 1 en 20,000-30,000 recién nacidos vivos, con una mayor proporción de varones. En México, en un estudio previo se estimó una prevalencia de 1 en 100,000.

Objetivo(s): Describir las características clínicas de pacientes del Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG) con complejo OEIS.

Material(es) y Método(s): Se solicitó al Departamento de Bioestadística del HIMFG los registros de pacientes con OEIS del 2010-2021. Se agregaron los casos en los que se interconsultó al Departamento de Genética. Se revisaron expedientes, se corroboró diagnóstico y se almacenaron datos clínicos. Se utilizaron medidas de tendencia central y de dispersión para la descripción de la información.

Resultado(s): De los 57 expedientes revisados, 51 pacientes tuvieron diagnóstico de complejo OEIS, un 55% fueron masculinos. Un 21% presentó onfalocele, un 84% extrofia vesical, un 33% epispadias, un 9% defectos espinales y solo 2 pacientes presentaron ano imperforado. Un 31% presentó otra alteración genital, al igual que gastrointestinal, un 18% renal, seguido por alteraciones en SNC y defectos cardíacos. A 20 pacientes (38%) se les realizó cariotipo, con resultado normal en 19 casos. Respecto a los antecedentes heredofamiliares, el 23% de los padres tenía edad parental avanzada, se reportó consanguinidad en dos familias. Tres madres cursaron con diabetes gestacional, dos con elevación de cifras tensionales y en 1 caso se confirmó infección por SARS-COV2.

Conclusión(es): En esta serie se encontró un mayor número de casos en un menor periodo de tiempo, respecto lo previamente reportado en población mexicana. Esto se podría explicar porque el HIMFG es un centro nacional de referencia pediátrico. Los hallazgos concuerdan con lo reportado en la literatura.



ANÁLISIS CLÍNICO DE UNA COHORTE DE 51 PACIENTES DEL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ CON COMPLEJO OEIS



Teresa de Jesús Lincoln Strange Castro¹, Alejandra Reyes de la Rosa¹

1) Departamento de Genética, Hospital Infantil de México Federico Gómez. teresa.Lincoln@hotmail.com; areyresdelarosa@gmail.com

Palabras clave: Complejo OEIS

INTRODUCCIÓN

Introducción: El complejo OEIS (onfalocelo, extrofia cloacal/vesical, ano imperforado, defectos espinales) es una asociación de malformaciones congénitas, sin causa genética identificada. Puede presentarse con alteraciones a nivel cardíaco, médula espinal, entre otros. Tiene una prevalencia de 1 en 20,000-30,000 recién nacidos vivos, con una mayor proporción de varones. En México, en un estudio previo se estimó una prevalencia de 1 en 100,000.

Objetivo: Describir las características clínicas de pacientes del Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG) con complejo OEIS

MATERIALES Y MÉTODOS

Se solicitó al Departamento de Bioestadística del HIMFG los registros de pacientes con OEIS del 2010-2021. Se agregaron los casos en los que se interconsultó al Departamento de Genética. Se revisaron expedientes, se corroboró diagnóstico y se almacenaron datos clínicos. Se utilizaron medidas de tendencia central y de dispersión para la descripción de la información.

RESULTADOS

De los 57 expedientes revisados, 51 pacientes tuvieron diagnóstico de complejo OEIS, un 55% fueron masculinos. Un 21% presentó onfalocelo, un 84% extrofia vesical, un 33% epispadias, un 9% defectos espinales y solo 2 pacientes presentaron ano imperforado. Un 31% presentó otra alteración genital, al igual que gastrointestinal, un 18% renal, seguido por alteraciones en SNC y defectos cardíacos.

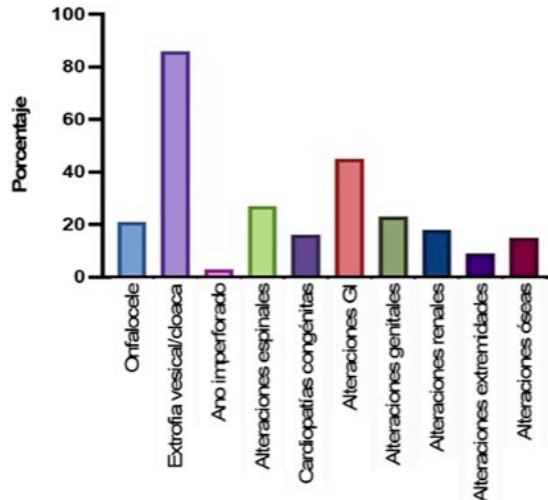


Tabla 1. Frecuencia de manifestaciones clínicas en pacientes con OEIS del HIMFG

A 20 pacientes (38%) se les realizó cariotipo, con resultado normal en 19 casos. Respecto a los antecedentes heredo-familiares, el 23% de los padres tenía edad parental avanzada, se reportó consanguinidad en dos familias. Tres madres cursaron con diabetes gestacional, dos con elevación de cifras tensionales y en 1 caso se confirmó infección por SARS-COV2.

Un 31% presentó otra alteración genital, al igual que gastrointestinal, un 18% renal, seguido por alteraciones en SNC y defectos cardíacos.

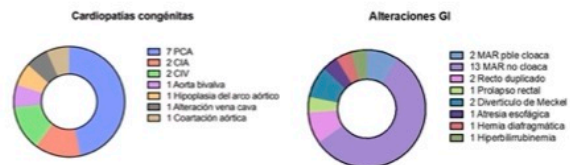


Figura 1. Gráficas de pastel con la distribución de los defectos cardíacos (derecha) y gastrointestinales (izquierda), respectivamente.

DISCUSIÓN

En nuestra serie encontramos que el 86% presentaba extrofia de cloaca o de vejiga, similar a las series de Arteaga 2019, Vlangos 2010 y Keppler 2007, donde el 75, 89 y 93% lo presentaban, difiere poco respecto los primeros reportes donde el 100% de los pacientes lo presentó. Megglin en 1990 encontró que solo el 23% de los pacientes presentaba onfalocelo, sin embargo, series como las de Keppler 2007 y Vlangos 2010, el 100 y 94%, respectivamente, lo presentan. Respecto el ano imperforado, solo el 3% de nuestros pacientes lo presenta, que difiere sustancialmente de todas las series, donde el porcentaje menor observado fue del 64% en la serie de Keppler-Noreuil 2001. Estas diferencias pueden explicarse por los distintos criterios utilizados en estas series para considerar la presencia o no de un defecto, así como el carácter del evaluador (dismorfoloogo vs peditra o cirujano). El resto de malformaciones que no corresponden al complejo, como las cardíacas, renales, gastrointestinales, concuerdan con los datos previamente reportados.

CONCLUSIÓN

En esta serie se encontró un mayor número de casos en un menor periodo de tiempo, respecto lo previamente reportado en población mexicana. Esto se podría explicar porque el HIMFG es un centro nacional de referencia pediátrico. La manifestación clínica más frecuente fue la presencia de extrofia vesical/cloaca, lo que coincide con la literatura internacional. Las manifestaciones clínicas menos frecuentes fueron ano imperforado y alteraciones espinales, el reporte de estas últimas alteraciones difiere entre los autores.

BIBLIOGRAFÍA

Arteaga et al 2019. Vlangos 2010. Keppler-Noreuil 2007. Keppler-Noreuil 2001. Megglin 1990.

Análisis de factores ambientales asociados a la presencia de cardiopatías GEM-04 congénitas en pacientes con trisomía 21 en el Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG)

Aldo Zaragoza Fernández, Hospital Infantil de México Federico Gómez | Javier Tadeo Granados Riverón, Hospital Infantil de México Federico Gómez | Rodrigo Moreno Salgado, Hospital Infantil de México Federico Gómez | Eduardo Padilla González, INDRE | aldozaragoza_fdz@hotmail.com

Introducción: Las cardiopatías congénitas (CCs) son malformaciones comunes con alto impacto en la morbimortalidad en población general y son atribuibles hasta en un 30% a factores ambientales potencialmente modificables. Sin embargo, existe poca evidencia del impacto de estos mismos factores ambientales en pacientes con trisomía 21 (T21), por lo que consideramos relevante identificar estos factores ya que la trisomía 21 es la cromosomopatía más frecuente a nivel mundial.

Objetivo(s): Analizar factores ambientales asociados a la presencia de cardiopatías congénitas en pacientes mexicanos con trisomía 21 en el HIMFG.

Material(es) y Método(s): Se realizó un estudio observacional, retrospectivo y descriptivo de casos y controles en el que se incluyeron 144 pacientes con T21 corroborado por cariotipo, un grupo control de 45 pacientes sin CC y 99 con CC corroborado por ecocardiograma. Se realizó una encuesta a las madres de los pacientes en la que se interroga exposición a 41 factores de riesgo conocidos para CC en población general. Se utilizó la razón de momios como modelo estadístico.

Resultado(s): Las CCs complejas fueron más frecuentes que las CC simples. Se observó que la posibilidad de presentar CC es 6 veces mayor en pacientes con T21 femeninos que en masculinos (p

Conclusión(es): Se corroboraron los hallazgos de sexo femenino como factor de riesgo para CC y el ácido fólico prenatal como factor protector en T21 previamente descritos. Se resalta la importancia de considerar que las CCs en T21 suelen ser complejas de manera más frecuente que en presentación aislada. Este estudio forma parte de un protocolo que, en conjunto, evalúan los factores etiológicos genéticos y ambientales de CCs en T21.



Análisis de factores ambientales asociados a la presencia de cardiopatías congénitas en pacientes con trisomía 21 en el Hospital Infantil de México

Federico Gómez

Aldo Zaragoza Fernández¹, Javier T. Granados Riverón², Rodrigo Moreno Salgado¹, Eduardo Padilla González³

¹Departamento de Genética – Hospital Infantil de México Federico Gómez. Ciudad de México.

²Laboratorio de Investigación en Patogénesis Molecular – Hospital Infantil de México Federico Gómez. M. en C. en Bioestadística³
aldozaragoza_fdz@hotmail.com/javiertgranados@gmail.com/rmoreno@himfg.edu.mx

Introducción:

La trisomía 21 (T21) o síndrome de Down es una enfermedad multisistémica, en cuyo fenotipo se destacan las cardiopatías congénitas¹ (CC) que se presentan entre el 40-50% de los casos, siendo la malformación mayor más común y un factor pronóstico muy importante en cuanto a morbimortalidad.²

La frecuencia en diversos grupos étnicos, con distintos subtipos de CC en T21 no se ha podido explicar únicamente por factores genéticos. Por lo que, se han propuesto interacciones genotipo-ambiente, siendo los factores de riesgo (FR) ambientales poco esclarecidos.³

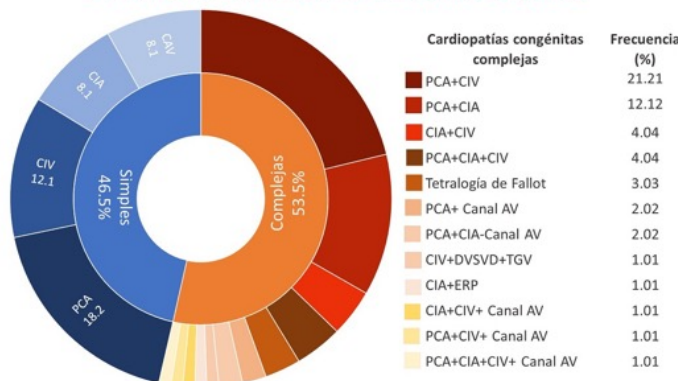
Objetivo: Analizar FR ambientales que se encuentren asociados a la presencia de CC en pacientes pediátricos mexicanos con T21.

Métodos:

- Estudio de casos y controles. Participaron 144 pacientes con T21. confirmados por cariotipo: 99 casos con CC y 45 controles sin CC corroborado por ecocardiograma.
- Se aplicó un cuestionario que evaluó 42 factores ambientales ya conocidos como FR asociados a CC en población general.
- Se obtuvieron porcentajes para cada variable en ambos grupos.
- Mediante pruebas estadísticas de χ^2 o *Test Exacto de Fisher* se evaluó independencia estadística.
- Se realizaron tablas de contingencia para calcular razones de momios (OR).
- Como modelo estadístico se utilizó la razón de momios.

Resultados:

Distribución de frecuencia de cardiopatías congénitas



PCA: Persistencia del conducto arterioso, CIA: Comunicación interauricular, CIIV: Comunicación interventricular, CAIV: Defecto de canal auriculoventricular, DVSVD: Doble vía de salida de ventrículo derecho, TGV: Trasposición de grandes vasos, ERP: Estenosis de ramas pulmonares

Discusión: No se encontró relación genotipo-fenotipo ($p=0.185$), aunque para demostrar esta ausencia de asociación sería necesario aparear a todos los pacientes con el mismo cariotipo.

La sobre dosis génica del cromosoma 21 adicional por sí misma no explica la aparición de CC por lo que se sugiere un tipo de herencia multifactorial. Esto implica que el ambiente debe tener alguna influencia además de la sobre dosis génica.³

El defecto aislado más frecuente fue la PCA (18.18%), en contraste con la clásica descripción del defecto de canal auriculoventricular (CAIV) como la cardiopatía más frecuente en T21. Las CC complejas como grupo fueron más frecuentes que las simples (53% vs 47%).

En población mexicana, y otras poblaciones de América Latina, se ha reportado que el defecto de canal AV es menos prevalente en comparación con los defectos septales. Se ha sugerido la participación de factores étnicos y polimorfismos de riesgo en *MTHFR*, como el alelo c.1298A y 1298C, (el cual es infrecuente en población mexicana) como explicación a este fenómeno.⁵

Los resultados en nuestro estudio sugieren que la posibilidad de presentar cardiopatía congénita es 5 veces mayor ante la ausencia de AF suplementario. (OR 5.65, IC95% 1.26,51.78, $p=0.012$). La suplementación preconcepcional de AF es el factor protector mejor estudiado, que parece reducir el riesgo de CC de manera similar a como lo hace con los defectos de tubo neural.³

El OR de CC-sexo, sugiere que la posibilidad de tener CC es 6 veces mayor en pacientes con trisomía 21 de sexo femenino que masculino ($P<0.01$ IC95%2.6, 17.7), resultado que es consistente con hallazgos en estudios previos.

Tabla de contingencia

Variables	Valores	N (%)	N (%)	Valor P
		Con cardiopatía	Sin cardiopatía	
Sexo	Masculino	41 (52.56%)	37 (47.44%)	<0.001
	Femenino	58 (87.88%)	8 (12.12%)	
Ingesta de ácido fólico durante la gestación*	Con ácido fólico	76 (63.87)	43 (36.13)	0.012
	Sin ácido fólico	20 (90.91)	2 (9.09)	

Perspectivas futuras:

La mayor prevalencia de CC en pacientes femeninos con T21 podría tener una variedad de mecanismos que lo expliquen:

- 1) La influencia de genes del cromosoma 21 en sobredosis que actúen como reguladores de genes blanco situados en las regiones pseudoautosómicas del cromosoma X, los cuales responderían en doble dosis en un paciente XX en comparación con un XY.
- 2) La influencia en genes de otros autosomas con expresión dependiente del sexo que participen en el desarrollo del corazón.
- 3) La participación de polimorfismos en el cromosoma X influenciados por la sobredosis génica en el cromosoma 21 presentes en la población mexicana.
- 4) Sobre dosis de miRNAs u otros elementos reguladores codificados en el cromosoma 21 con roles importantes en la morfogénesis temprana del corazón.
- 5) Cambios epigenéticos condicionados por la sobreexpresión de genes en el cromosoma 21.
- 6) Probablemente no haya un solo mecanismo que explique esta predilección por el sexo femenino y se conjunte una combinación de ellos.

- o Dilucidar la naturaleza de los mecanismos subyacentes a esta asociación nos permitirán comprender mejor la etiopatogenia de las CC en el contexto de la T 21.
- o Este estudio se realizó a la par con otro en el que se evaluaron factores genético que, juntos, pretenden comprender mejor los factores etiológicos de las CC en pacientes con T21.

Conclusiones:

- La complejidad de la interacción entre los factores ambientales y el genotipo dificulta establecer una etiología concluyente de las cardiopatías congénitas.
- Nuestros hallazgos son consistentes con estudios previos.
- El AF gestacional parece ser un factor protector para CC en T21.
- El sexo femenino parece ser un factor de riesgo para CC en T21.
- Las cardiopatías complejas son más frecuentes que las simples.
- Se requieren más estudios para dilucidar los posibles mecanismos por los que el sexo femenino predispone al desarrollo de cardiopatías congénitas en T21.

Bibliografía

- 1) Antonarakis, S. E., Skotko, B. G., Rafii, M. S., Strydom, A., Pape, S. E., Bianchi, D. W., ... Reeves, R. H. (2020). Down syndrome. *Nature Reviews Disease Primers*, 6(1), 1–20.
- 2) Bergström S, Carr H, Petersson G, et al. Trends in Congenital Heart Defects in Infants With Down Syndrome. *Pediatrics*. 2016;138(1):e20160123.
- 3) Corona-Rivera, J. R., Nieto-García, R., Gutiérrez-Chávez, A. S., Bobadilla-Morales, L., Ríos-Flores, I. M., Corona-Rivera, A., ... Peña-Padilla, C. (2019). Maternal risk factors for congenital heart defects in infants with Down syndrome from Western Mexico. *American Journal of Medical Genetics, Part A*, 179(9), 1857–1865.
- 4) Sun, R., Liu, M., Lu, L., Zheng, Y., & Zhang, P. (2015). Congenital Heart Disease: Causes, Diagnosis, Symptoms, and Treatments. *Cell Biochemistry and Biophysics*, 72(3), 857–860.
- 5) Brandalze, A. P. C., Bandinelli, E., dos Santos, P. A., Roisenberg, I., & Schöler-Faccini, L. (2009). Evaluation of C677T and A1298C polymorphisms of the *MTHFR* gene as maternal risk factors for Down syndrome and congenital heart defects. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 149A(10), 2080–2087.

GEM-05

Angioqueratomas difusos congénitos: ¿Marcadores tempranos de enfermedad lisosomal?

Diana Cristina Orozco Ávila, *Instituto Nacional de Pediatría* | Marian Rivas Calderón, *Instituto Nacional de Pediatría* | Victoria Del Castillo Ruiz, *Instituto Nacional de Pediatría* | Marimar Sáez de Ocariz, *Instituto Nacional de Pediatría* | Esther Lieberman Hernández, *Instituto Nacional de Pediatría* | DIANA_COA@HOTMAIL.COM

Introducción: Los angioqueratomas son lesiones cutáneas benignas, comunes en la población de forma aislada, cuando se presentan de forma difusa, deben hacer sospechar en una enfermedad de depósito lisosomal (EDL). La Galactosialidosis (GS) es una EDL relacionada con la deficiencia de β -galactosidasa (GLB1) y Neuraminidasa 1 (NEU1). El gen responsable es CTSA que codifica para la proteína protectora/cathepsina A o PPCA. Existen tres clasificaciones clínicas: infantil temprana, infantil tardía y de inicio en la adultez. Las manifestaciones clínicas son multisistémicas, lentamente progresivas. En la GS se reportan angioqueratomas difusos que aparecen generalmente hasta la adultez. Presentamos un caso clínico con estas lesiones evidentes desde el nacimiento.

Objetivo(s): Proponer con este reporte que estas lesiones cutáneas pueden ser un buen marcador de sospecha temprano de una (EDL).

Material(es) y Método(s): Valoración clínica, estudio molecular y biopsia de lesiones cutáneas.

Resultado(s): Femenino de 7 años, padres sanos, endogamia e isonimia positivas. Embarazo normo-evolutivo, de término. Desde el nacimiento cursa con mancha mongólica dorsal extensa, giba lumbar y pequeñas pápulas de aspecto vascular, queratósicas, en región palmar y plantar de falanges distales de manos y pies. Actualmente presenta leve retraso en neurodesarrollo, macrocefalia relativa, facies infiltrada, mancha rojo cereza en fondo de ojo, hepatoesplenomegalia, contracturas articulares y disostosis múltiple. Las lesiones cutáneas de manos y pies no se han modificado ni disminuido en intensidad. Se identificó variante patogénica en estado homocigoto en CTSA c.884T>C (p.Leu295Pro) por panel de genes dirigido para EDL. La biopsia de las lesiones cutáneas reportó angioqueratoma difuso.

Conclusión(es): Las (EDL) tienen un amplio espectro de manifestaciones clínicas, la mayoría de aparición progresiva. Al nacimiento son incipientes y pueden incluir fenotipo facial levemente infiltrado, hernias, mancha mongólica entre otras. Los reportes relacionados en la literatura describen que los angioqueratomas difusos son lesiones cutáneas de aparición tardía. Proponemos que los angioqueratomas difusos pueden ser un buen marcador temprano de EDL.



ANGIOQUERATOMAS DIFUSOS CONGÉNITOS: ¿MARCADORES TEMPRANOS DE ENFERMEDAD LISOSOMAL?

Diana Orozco Ávila¹, Marian Rivas Calderón², Victoria del Castillo Ruiz¹, Marimar Sáez de Ocariz², Esther Lieberman Hernández¹

1. Departamento de Genética Humana. 2. Servicio de Dermatología.

Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México

estherlieberman@yahoo.com.mx, diana_coa@hotmail.com Palabras clave: galactosialidosis, angioqueratomas, CTSA

Introducción. Los angioqueratomas son lesiones cutáneas benignas, comunes en la población de forma aislada. Cuando se presentan de forma difusa, deben hacer sospechar en una enfermedad de depósito lisosomal (EDL). La galactosialidosis (GS) es una EDL relacionada con la deficiencia de β -galactosidasa (GLB1) y Neuraminidasa 1 (NEU1). El gen responsable es CTSA que codifica para la proteína protectora/catepsina A o PPCA. Existen tres clasificaciones clínicas: infantil temprana, infantil tardía y de inicio en la adultez. Las manifestaciones clínicas son multisistémicas, lentamente progresivas. En la GS se reportan angioqueratomas difusos que aparecen tardíamente, en la presentación en adultos. Presentamos un caso clínico de GS con estas lesiones evidentes desde el nacimiento.

Objetivo. Proponer que los angioqueratomas difusos congénitos son un marcador de sospecha muy temprana de una EDL.

Materiales y métodos. Valoración clínica, estudio molecular y biopsia de angioqueratomas.

Reporte de caso. Femenino de 7 años, padres sanos, endogamia e isonimia positivas. Desde el nacimiento cursa con mancha azulada dorsal extensa, giba lumbar y pequeñas pápulas de aspecto vascular, queratósicas, en región palmar y plantar de falanges distales de manos y pies (fig. 1). Actualmente presenta leve retraso en neurodesarrollo, macrocefalia relativa, facies infiltrada, mancha rojo cereza en fondo de ojo, hepatoesplenomegalia, contracturas articulares y disostosis múltiple (fig.2). Las lesiones cutáneas de manos y pies no se han modificado ni disminuido en intensidad desde el nacimiento.

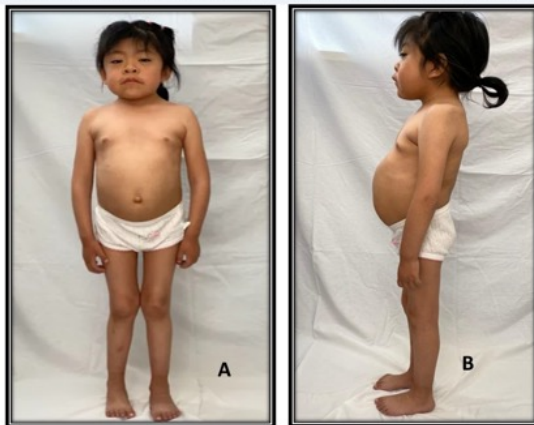


Fig. 2A y 2B fenotipo clínico característico frontal y lateral de la paciente. Obsérvese el fenotipo facial infiltrado, el abdomen prominente, las manos en garra y defectos posturales asociados.

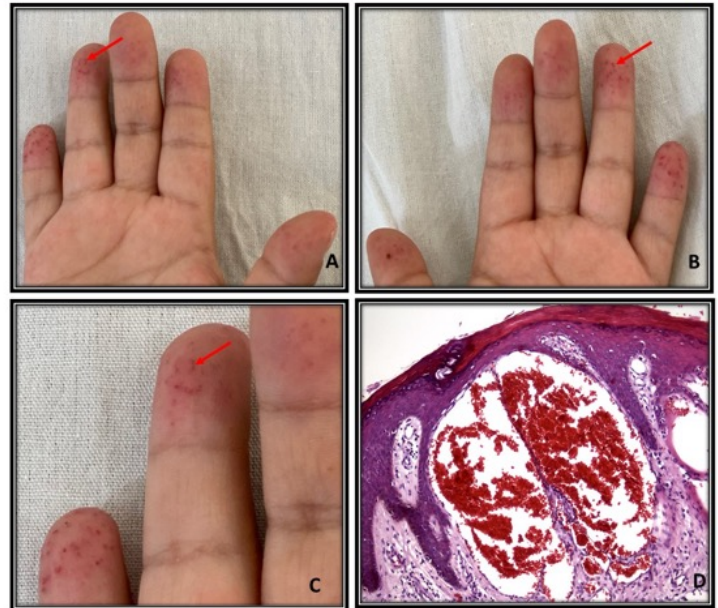


Fig. 1A y 1B. Obsérvese los angioqueratomas en región palmar de falanges distales en ambas manos. Fig. 1C. Acercamiento de los angioqueratomas de mano derecha. Fig. 1D. Biopsia de piel.

Resultados. Se identificó variante patogénica en estado homocigoto en CTSA c.884T>C (p.Leu295Pro) por panel de genes dirigido para EDL confirmando el diagnóstico de GS. La biopsia de las lesiones cutáneas demostró presencia de angioqueratomas difusos: estrato córneo hiperqueratósico, hipergranulosis, en dermis papilar vasos dilatados con eritrocitos y algunos neutrófilos en su interior.

Discusión. Presentamos una paciente con GS con fenotipo facial y sistémico lentamente progresivo que cursa con angioqueratomas desde el nacimiento. En la revisión dirigida de la literatura no encontramos casos descritos con estas lesiones en etapas tan tempranas de la vida.

Conclusión

Proponemos que los angioqueratomas difusos congénitos son un marcador cutáneo de sospecha muy temprana en las EDL.

Bibliografía

- Sláma T, et Al. Quantitative natural history characterization in a cohort of 142 published cases of patients with galactosialidosis-A cross-sectional study. J Inherit Metab Dis. 2019;42(2):295-302.
- Caciotti A, Catarzi S, Tonin, R. et al. Galactosialidosis: review and analysis of CTSA gene mutations. Orphanet J Rare Dis 8, 114 (2013)
- Schiller PI, Itin PH. Angiokeratomas: an update. Dermatology. 1996;193(4):275-82.

GEM-06 Anomalías nefrourológicas por ultrasonografía en recién nacidos con síndrome Down: estudio de casos y controles

Jorge Román Corona Rivera, Instituto de Genética Humana Dr. Enrique Corona Rivera, Centro Universitario de Ciencias de la Salud | Norma Adriana Segura Alvarado, Servicio de Genética, Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca | Eloy López Marure, Servicio de Radiología, División de Pediatría, Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca | Ana Alejandra Echeverría Solís, Servicio de Nefrología, División de Pediatría, Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca | Jorge Acosta León, Servicio de Urología, División de Pediatría, Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca | Alfredo Corona Rivera, Servicio de Genética, División de Pediatría, Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca | Christian Peña Padilla, Servicio de Genética, División de Pediatría, Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca | Guadalupe Elena Morales Domínguez, Servicio de Genética, División de Pediatría, Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca | rocorona@cucs.udg.mx

Introducción: La frecuencia de anomalías nefrourológicas (ANU) en estudios poblacionales de pacientes con síndrome Down (SD) es del 2.2-3.2%, estimándose un riesgo 3.5 a 4.5 veces mayor que la población general. No encontramos estudios previos con un diseño analítico que incluyeran la búsqueda sistemática de ANU por ultrasonografía renal (USGR) en estos pacientes.

Objetivo(s): Determinar si existe asociación entre ANU por USGR y SD en una población de recién nacidos (RN) del occidente de México.

Material(es) y Método(s): Estudio de casos y controles basado en hospital. Previo consentimiento informado y firmado, se realizó de manera prospectiva una USGR para búsqueda de ANU en 149 RN con SD confirmado por cariotipo (casos) y también, en 188 RN sin malformaciones evidentes (controles). Las ANU se clasificaron en anomalías de número, tamaño, posición, dilatación y displasia. La asociación se midió calculando los odds ratio (OR) y sus intervalos de confianza del 95% (IC del 95%). Se contó con la aprobación de nuestros comités de ética e investigación.

Resultado(s): La USGR mostró hallazgos positivos en 17 casos (11.4%) y en 4 controles (2.1%), $P < 0.001$, $OR = 5.9$ (IC 95%: 1.9-18.0). En los casos, 11/17 (65%) presentaron ANU patológicas, predominando las dilataciones por valvas uretrales y la displasia renal; 6/17 (35%), mostraron pielectasias

Conclusión(es): Los niños con SD tienen un riesgo seis veces mayor de presentar ANU, varias, susceptibles de progresar a daño renal crónico. Apoyamos el que la USGR debe ser incorporada a los cuidados anticipados a ofrecer a todo paciente con SD.



Anomalías nefrourológicas por ultrasonografía en recién nacidos con síndrome Down: estudio de casos y controles



Jorge Román Corona-Rivera^{1,3}, Norma Adriana Segura-Alvarado², Eloy López-Marura³, Ana Alejandra Echeverría-Solís², Jorge Acosta León³, Alfredo Corona-Rivera^{1,4}, Christian Peña-Padilla², Guadalupe Elena Morales-Domínguez², Lucina Bobadilla-Morales^{1,4}

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 rcorona@cucs.udg.mx



Introducción

La frecuencia de anomalías nefrourológicas (ANU) en estudios poblacionales de pacientes con síndrome Down (SD) es del 2.2-3.2%, estimándose un riesgo 3.5 a 4.5 veces mayor que la población general.^{1,2} No encontramos estudios previos con un diseño analítico que incluyeran la búsqueda sistemática de ANU por ultrasonografía renal (USGR) en estos pacientes.

Objetivos

Determinar si existe asociación entre ANU por USGR y SD en una población del occidente de México.

Materiales y métodos



Resultados

Las características sociodemográficas de la muestra estudiada se presentan en la Tabla 1. La USGR mostró hallazgos positivos en 17 casos (11.4%) y en 4 controles (2.1%), $P < 0.001$, OR = 5.9 (IC 95%: 1.9-18.0). En los casos, 11/17 (65%) presentaron ANU patológicas, predominando las dilataciones por valvas uretrales y la displasia renal; 6/17 (35%), mostraron pielectasias < 10 mm, consideradas como ANU fisiológicas (Fig. 1, 2). En los controles todas las ANU correspondieron a anomalías menores o defectos fisiológicos (Fig. 2). Por tipo de ANU, se observó asociación solo para la presencia de dilataciones renales de cualquier tipo (OR = 5.4, IC 95%: 1.5-19.5) (Tabla 2). En los niños con SD, la presencia de historia familiar de enfermedad renal y la ganancia ponderal gestacional insuficiente se asociaron a un riesgo mayor de ANU (Tabla 3).

Discusión y conclusiones

El 7.4% de los niños con SD presentaron ANU susceptibles de requerir manejo y/o vigilancia por Urología y/o Nefrología, porcentaje mayor al reportado previamente.¹ Considerando las ANU fisiológicas, su riesgo es seis veces mayor que la población general. Por tipo de ANU, predominaron las ANU obstructivas, lo cual está acorde con lo reportado en los estudios descriptivos.² Apoyamos el que la USGR debe ser incorporada a los cuidados anticipados a ofrecer a todo paciente recién nacido con SD.

Bibliografía

- Kiloh, S., Mastromarino, P. & Robert, E. American Journal of Medical Genetics. 1996;52(2):160-166.
- Lazare, J., Theron, A., Smith, S. African Journal of Urology. 2015;21(1):4-5.
- Palacios-Loro et al. An Pediatr. 2015;83(6):442.e1-442.e5.

Tabla 1. Características sociodemográficas de la muestra estudiada.

Variables	Casos n= 149 (%)	Controles n= 188 (%)	P*
Familiar con enfermedad renal crónica	10 (6.7)	10 (5.3)	0.646
Edad materna ≥ 35 años	64 (42.9)	21 (11)	< 0.0001
Índice de masa corporal pregestacional ≥ 25 Kg/m ²	57 (44.8)	79 (42)	0.723
Ganancia ponderal gestacional excesiva**	23 (16.7)	51 (30.3)	0.010
Gestas ≥ 4	4 (36.2)	35 (18.6)	< 0.0001
Oligohidramnios	18 (12)	5 (2.6)	0.001
Relación hombres:mujeres	92:57	101:87	0.151
Exposiciones periconcepcionales			
Fiebre	9 (6)	10 (5.3)	0.815
Hipertensión	8 (5.3)	13 (6.9)	0.653
Diabetes	10 (6.7)	9 (4.7)	0.483
Consumo de tabaco	16 (10.7)	24 (12.7)	0.614
Consumo de alcohol	23 (15.4)	35 (18.6)	0.471

*Prueba χ^2 con corrección de Yates, **IOM Pregnancy Weight Guidelines, eds Weight Gain During Pregnancy Guidelines, Washington (DC): National Academies Press; 2009.

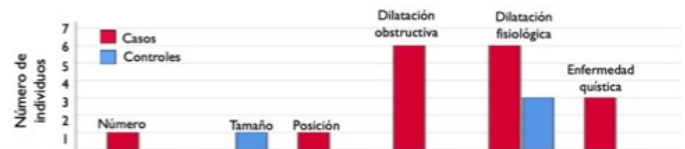


Fig. 1. Anomalías nefrourológicas encontradas en los casos y controles.

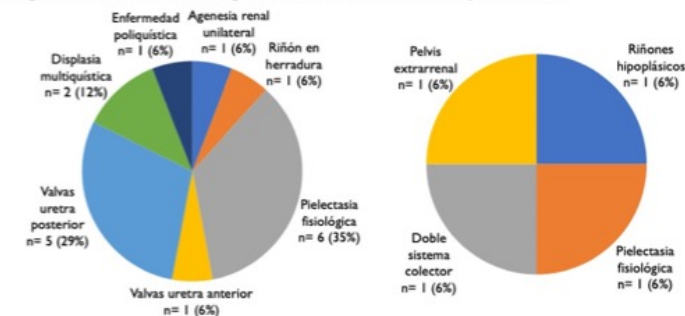


Fig. 2. Tipo de anomalías nefrourológicas en los grupos de estudio.

Tabla 2. Análisis de asociación entre anomalías nefrourológicas y síndrome Down.

Variables	Casos n=149	Controles n=188	P*	OR (IC 95%)
USG con hallazgos positivos	17 (11.4)	4 (2.1)	0.001	5.9 (1.9-18.0)
Tipo de anomalía renal				
Agenesia renal unilateral	1 (0.6)	0 (0.0)	0.442	3.8 (0.2-94.2)
Riñones hipoplásicos	0 (0.0)	1 (0.5)	0.594	0.4 (0.0-10.3)
Riñón en herradura	1 (0.6)	0 (0.0)	0.442	3.8 (0.2-94.2)
Dilataciones renales	12 (8)	3 (1.5)	0.006	5.4 (1.5-19.5)
Tipo obstructiva				
Valvas uretra anterior	1 (0.6)	0 (0.0)	0.007	17.1 (0.9-305.6)
Valvas posteriores	5 (3.3)	0 (0.0)	0.072	14.3 (0.8-261.6)
Displasia renal	3 (2)	0 (0.0)	0.085	9.0 (0.5-175.7)
Displasia renal multiquistica	2 (1.3)	0 (0.0)	0.232	6.4 (0.3-134.1)
Enfermedad poliquística	1 (0.6)	0 (0.0)	0.442	3.8 (0.2-94.2)

*Prueba χ^2 con corrección de Yates, OR: odds ratio, IC 95% intervalos de confianza del 95%.

Tabla 3. Efecto de las características sociodemográficas sobre la asociación.

Variables	Con ANU n= 17	Sin ANU n= 132	P†	OR (IC 95%)
Familiar con ERC	4 (23.5)	6 (4.5)	0.016	6.5 (1.6-25.9)
Ganancia ponderal insuficiente	11 (64.7)	46 (34.8)	0.003	8.2 (1.7-38.9)

*Prueba χ^2 con corrección de Yates, OR: odds ratio, IC 95% intervalos de confianza del 95%, ERC: enfermedad renal crónica.

Bibliografía

- Kiloh, S., Mastromarino, P. & Robert, E. American Journal of Medical Genetics. 1996;52(2):160-166.
- Lazare, J., Theron, A., Smith, S. African Journal of Urology. 2015;21(1):4-5.
- Palacios-Loro et al. An Pediatr. 2015;83(6):442.e1-442.e5.

Agradecimientos
A los programas de apoyo PROSIN/PROINPEP de la Universidad de Guadalajara.

GEM-07

Anomalías oculares en cámara anterior, síndrome nefrótico de inicio infantil y glomeruloesclerosis focal y segmentaria asociados a variantes en LAMB2 compatibles con síndrome de Pierson: reporte de un caso.

José de Jesús Dávila Sánchez, *Departamento de Genética del Hospital Universitario de la UANL* | Graciela Arellí López Uria, *Departamento de Genética del Hospital Universitario de la UANL* | Rocío Adriana Villafuerte de la Cruz, *Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Tecnológico de Monterrey* | Dione Aguilar y Méndez, *Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Tecnológico de Monterrey* | Laura Elia Martínez de Villarreal, *Departamento de Genética del Hospital Universitario de la UANL* | drjesusdavilas@gmail.com

Introducción: Pierson y col. (1963) informaron de 2 hermanas con síndrome nefrótico congénito y anomalías oculares peculiares. En 2004 Zenker y col. informaron de 2 familias no relacionadas, 1 turca y 1 árabe, con síndrome nefrótico congénito y anomalías oculares distintas. El síndrome de Pierson es un trastorno autosómico recesivo que comprende síndrome nefrótico congénito difuso con esclerosis mesangial y diversas anomalías oculares. Es causado por mutaciones en el gen LAMB2. Se han reportado alrededor de 50 mutaciones en 40 familias no relacionadas hasta ahora.

Objetivo(s): 1. Descripción clínica del síndrome de Pierson.

Material(es) y Método(s): Paciente mujer de 13 meses de vida la cual es llevada por sus padres a consulta de Genética Médica por antecedente de ascitis, presencia de anomalías oculares en cámara anterior, síndrome nefrótico y glomeruloesclerosis focal y segmentaria. Presentó aumento del perímetro abdominal, además de proteinuria e hipoalbuminuria, integrando el diagnóstico de síndrome nefrótico de inicio infantil. Estudio histopatológico de biopsia renal con glomeruloesclerosis focal y segmentaria. A nivel oftalmológico presenta megalocórnea, microcoria, catarata, hipoplasia de iris, nistagmo, miopía magna, y cambios pigmentarios en la retina. Cariotipo 46, XX. Se sospechó de síndrome de Pierson, por lo cual se solicitó exoma completo con CNVs.

Resultado(s): En exoma completo con CNVs se identificó una variante de significado incierto y una variante probablemente patogénica en heterocigosis en el gen LAMB2, consistente con el diagnóstico genético de síndrome de Pierson. Adicionalmente se encontraron 2 variantes en CFTR y SEC23B. Se brindó asesoría genética y se llevó a cabo manejo multidisciplinario.

Conclusión(es): El síndrome de Pierson, aunque raro, debe sospecharse en pacientes con síndrome nefrótico congénito y anomalías oculares. A la fecha menos de 70 casos se han descrito en la literatura.



ANOMALÍAS OCULARES EN CAMARA ANTERIOR, SÍNDROME NEFRÓTICO DE INICIO INFANTIL Y GLOMERULOESCLEROSIS FOCAL Y SEGMENTARIA ASOCIADOS A VARIANTES EN LAMB2 COMPATIBLES CON SÍNDROME DE PIERSON: REPORTE DE CASO.

José de Jesús Dávila Sánchez, Graciela Arellí López Uriarte, Rocío Adriana Villafuerte de la Cruz, Dione Aguilar y Méndez, Laura Elia Martínez de Villarreal

Depto. de Genética, Facultad de Medicina y Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González", UANL, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud del Tecnológico de Monterrey.

gracielini@hotmail.com
driesusdavidas@gmail.com



Introducción

El síndrome de Pierson es un trastorno autosómico recesivo que comprende síndrome nefrótico congénito difuso con esclerosis mesangial y diversas anomalías oculares (1). Es causado por mutaciones en el gen *LAMB2*. Se han reportado alrededor de 50 mutaciones en 40 familias no relacionadas hasta ahora (2). A continuación, se describe un caso clínico de síndrome de Pierson con variantes en *LAMB2* en heterocigosis.

Objetivo: Descripción clínica del síndrome de Pierson.

Material y Métodos

Paciente mujer de 13 meses de vida la cual es llevada por sus padres a consulta de Genética Médica por antecedente de ascitis, presencia de anomalías oculares en cámara anterior, síndrome nefrótico y glomeruloesclerosis focal y segmentaria.

Presentó aumento del perímetro abdominal, además de proteinuria e hipoalbuminuria, integrando el diagnóstico de Síndrome Nefrótico de inicio infantil.

Estudio histopatológico de biopsia renal con glomeruloesclerosis focal y segmentaria.

A nivel oftalmológico presenta megalocórnea ojo izquierdo, microcoria, catarata, hipoplasia de iris, nistagmo, miopía magna, y cambios pigmentarios en la retina. Cariotipo 46, XX.

Se realizó historia clínica genética, evaluación dismorfológica y con base en los hallazgos descritos, se solicitó exoma completo con CNVs.

Resultados

Se identificó una variante de significado incierto y una variante probablemente patogénica en heterocigosis en el gen *LAMB2*, consistente con el diagnóstico genético de Síndrome de Pierson.

Adicionalmente se encontraron 2 variantes en *CFTR* y *SEC23B* en heterocigosis. Se brindó asesoría genética y se llevó a cabo manejo multidisciplinario.

GEN	Variante	Cambio de Aminoácido	Cigotidad	Tipo y Clasificación
<i>LAMB2</i>	c.4201del	p.(Ser1401Ala fs*2)	Heterocigota	Alteración del marco de lectura, Probablemente patogénica (clase 2)
<i>LAMB2</i>	c.4573 + 5G>A		Heterocigota	Efecto desconocido, Significado incierto (clase 3)

Figura 3. Resultados de exoma con CNVs.

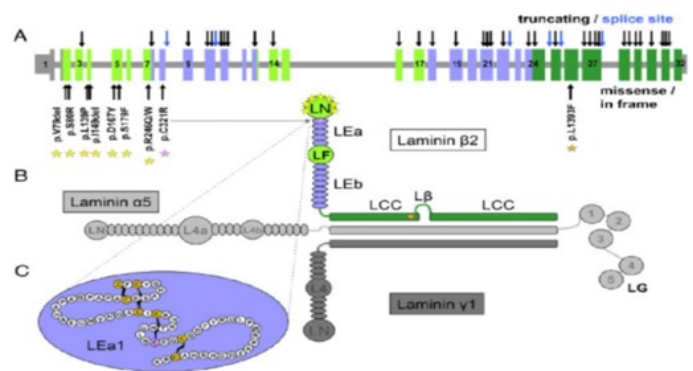


Figura 1. Gen *LAMB2*, dominios de la proteína laminina b2 y distribución de mutaciones conocidas(6).

Conclusiones.

El síndrome de Pierson debe incluirse en el diagnóstico diferencial del síndrome nefrótico congénito, especialmente en pacientes con anomalías oculares, y destacan la importancia del asesoramiento genético para la recurrencia de esta enfermedad, así como los hallazgos inesperados en el análisis genético.

Bibliografía:

- 1-Neurodevelopmentaldeficits in Pierson (microcoria-congenitalnephrosis) syndrome. American journalof medical genetics. Part A, 143(4),311–319. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31564>
- 2- Mutations in the human laminin beta2 (LAMB2) gene and theassociatedphenotypicspectrum. Hum Mutat. 2010;31:992–1002.
- 3-Pierson, M., Cordier, J., Hervouet, F., Rauber, G. Une curieuseassociationmalformativecongenitale et familialeatteignant'oeil et le rein. J. Genet. Hum. 12: 184-213
- 4-Congenitalnephrosis, mesangial sclerosis, and distinctyeabnormalitieswithmicrocoria: anaautosomalrecessivesyndrome. Am. J. Med. Genet. 130A: 138-145, 2004.
- 5-https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=2670
- 6-Mutations in the human laminin beta2 (LAMB2) gene and the associated phenotypic spectrum. Human mutation. 31(9), 992–1002. <https://doi.org/10.1002/humu.21304>

GEM-08

Aplicación práctica de la bioinformática clínica en el campo de la genética médica.

Alicia Rivera Cameras, *División de Genética CIBO - IMSS, Doctorado en Genética Humana, CUCS, UdeG* | Andrea Virginia Ruiz Ramírez, *División de Genética CIBO - IMSS, Doctorado en Genética Humana, CUCS, UdeG* | Luis Eduardo Figuera Villanueva, *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* | alicia.rivera50@gmail.com

Introducción: La bioinformática clínica proporciona información biológica y médica para permitir una atención médica individualizada, a través de la búsqueda en bases de datos biológicas y utilizar la información en la práctica médica. Seleccionar el software y/o la base de datos adecuada es crucial para la toma de decisiones en la práctica clínica. El proceso bioinformático clínico típico se puede dividir a grandes rasgos en análisis primario, secundario y terciario. Se entiende por análisis terciario en la bioinformática clínica, los pasos necesarios para interpretar correctamente las variantes de secuencia identificadas, e incluye anotar y filtrar las variantes identificadas para encontrar variaciones clínicamente relevantes. En este trabajo nos enfocaremos al análisis terciario, específicamente en cómo descubrir variaciones con relevancia clínica a partir de la realización de una práctica de las herramientas.

Objetivo(s): Describir la utilidad de plataformas bioinformáticas para la aplicación clínica, mediante el descubrimiento de variantes de significado clínico.

Material(es) y Método(s): Se utilizaron plataformas específicas (Mutalyzer, VariantValidator, ClinVar, VarSome, PredictSNP y HOPE), para la verificación de nomenclatura, clasificación y predicción de la variante c.251C>G del gen TNF.

Resultado(s): Se obtuvo a partir de este ejercicio datos relevantes de la variante c.251C>G del gen TNF, que aplicados en la práctica clínica podría dar un panorama al momento de realizar la asesoría genética.

Conclusión(es): Creemos que la utilización de la bioinformática clínica aporta beneficios para mejorar la atención médica, prevención de enfermedades y mantenimiento de la salud.



Aplicación práctica de la bioinformática clínica en el campo de la genética médica

Rivera Cameros A.^{1,2}, Ruiz Ramírez A.V.^{1,2}, Figuera Villanueva L.E.^{1,2}, Dávalos Rodríguez I.P.^{1,2}
¹Centro de Investigación Biomédica de Occidente, Centro Médico Nacional de Occidente. ²Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara.
 e-mail: ingriddavalos@hotmail.com



Introducción

La bioinformática clínica proporciona información biológica y médica para permitir una atención individualizada. Seleccionar el software y/o la base de datos adecuada es crucial para la toma de decisiones en la práctica clínica. El proceso bioinformático clínico típico se puede dividir a grandes rasgos en análisis primario, secundario y terciario.

En este trabajo nos enfocaremos al análisis terciario, específicamente en cómo descubrir variaciones con relevancia clínica a partir de la realización de una práctica de las herramientas.

Objetivo

Describir la utilidad de plataformas bioinformáticas para la aplicación clínica, mediante el descubrimiento de variantes de significado clínico.

Material y Métodos

Se utilizaron plataformas específicas (Mutalyzer, VariantValidator, ClinVar, VarSome, PredictSNP y HOPE) para la verificación de nomenclatura, clasificación y predicción de la variante c.251C>T del gen *TNF*.

Resultados

o Mutalyzer y/o VariantValidator

Variante analizada: NM_000594.4(*TNF*): c.251C>T

NM_00594.4(*TNF_v001*): c.251C>T

Información de Exones

Número	Inicio (g.)	Paro (g.)	Inicio (c.)	Paro (c.)
1	1	363	-177	186
2	364	409	187	232
3	410	457	233	280
4	458	1678	281	*799

Referencias

Lefter M et al. (2021). Landrum M et al. (2018). Christos K et al. (2019). Bendl J et al. (2019). Venselaar H et al. (2010). Dines et al., 2020.

o ClinVar

Importancia clínica: benigna (última evaluación: 15 de julio de 2018) Acceso: RCV000963168.1

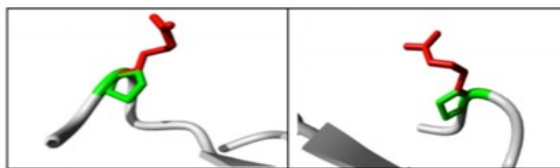
o Varsome

Pathogenicity Scores			
	3	20	
FATHMM dNSP version 4.2	prediction Damaging	score -2	converted rankscore 0.8539
MVP dNSP version 4.2	prediction Pathogenic	score 0.9973	rankscore 0.9973
Mutation assessor dNSP version 4.2	prediction Medium	score 195	rankscore 0.5248

o PredictSNP

RESULTS								
Input			Prediction tools					
Variant	Region	Region function	PredictSNP2	CADD	DANN	FATHMM	FunSeq2	GWAVA
6:31576785.C->T	exonic	nonsynonymous	89 %	62 %	84 %	93 %	62 %	51 %

o HOPE



Residuo mutado más grande que el residuo de tipo silvestre. La carga del residuo de tipo silvestre es NEUTRAL, mientras del mutado es POSITIVA. La mutación podría causar la pérdida de interacciones hidrofóbicas con otras moléculas en la superficie de la proteína.

o Se realizó una búsqueda de la localización de la variante de acuerdo a dominios e importancia de la región. Se descubrió que se encuentra junto a variantes probablemente patogénicas y una patogénica (clasificación ACMG).

Conclusiones

En este ejercicio práctico se pueden notar las discrepancias que pueden existir en las distintas bases de datos, además de ser frecuente que estas tarden en actualizarse. Por estos motivos es necesario corroborar en distintas plataformas de predicción *in silico* y correlacionar con las manifestaciones clínicas.

Por último también es de gran relevancia considerar la interpretación de variantes de acuerdo a puntos "calientes o fríos" para clasificar adecuadamente.

GEM-09

Ataxia-Telangiectasia con presencia de variantes biélicas en ATM y elevación de oncofetoproteína.

Isabel Alicia Loya Aguilar, CMN 20 DE NOVIEMBRE ISSSTE | Liliana García Ortíz, CMN 20 DE NOVIEMBRE ISSSTE | Maria Del Carmen Chima Galan, CMN 20 DE NOVIEMBRE ISSSTE | Yuriitzi Santillán Hernández, CMN 20 DE NOVIEMBRE ISSSTE | isaloya.md@gmail.com

Introducción: La Ataxia-Telangiectasia es un trastorno cerebelar degenerativo AR, con prevalencia de 1:40000-100000 RN. Se caracteriza por inicio temprano (1-4 años), telangiectasias oculocutáneas, apraxia oculomotora, coreoatetosis, error innato de la inmunidad y propensión a cáncer. Su etiología se asocia a variantes patogénicas bialélicas en ATM, gen regulador del ciclo celular y de la integridad del genoma. La detección temprana es importante para la calidad de vida y supervivencia, ya que el 25-30% de los pacientes desarrollan leucemia o linfoma durante su vida.

Objetivo(s): Reporte de caso.

Material(es) y Método(s): Historia clínica genética, estudios de laboratorio y gabinete.

Resultado(s): Masculino de 7 años de edad, G:1, C:1, embarazo normoevolutivo 39 SDG, peso 2700g, talla 51cm. Retraso global del desarrollo. Inicia PA a los 3 años 2 meses con ataxia troncal, telangiectasias conjuntivales e infecciones de repetición. EF: peso: 20.5kg (pCA(p.Trp2344Ter) variante patogénica heterocigota. NP_000042.3(ATM):c.985A>T(p.Arg329Ter) variante probablemente patogénica heterocigota. RM cerebro: disminución de volumen cortico-subcortical a nivel bifrontal y cerebelar bilateral.

Conclusión(es): La asociación clínica de ataxia, telangiectasias, AFP elevada y estudio molecular positivo confirman el diagnóstico para un seguimiento dirigido y atención oportuna de las complicaciones que permitan mejorar la calidad de vida del paciente. En el 95% de los casos, la AFP aumenta de manera continua con la edad lo cual se ha asociado a la falta de diferenciación hepática. Los errores innatos de la inmunidad humoral podrían causar disbiosis e incremento de la mortalidad.



Ataxia-Telangiectasia con presencia de variantes biálicas en *ATM* y elevación de oncofetoproteína.

Isabel Alicia Loya-Aguilar¹, Liliana García-Ortiz², María del Carmen Chima-Galán¹ Yuritz Santillán Hernández¹.
1. División de Genética Médica, 2. División de Medicina Genómica
"Centro Médico Nacional 20 de Noviembre"
isaloya.md@gmail.com; @yahoo.com.mx
Palabras Clave: *ATM*, AFP, A-T.



Introducción. La Ataxia-Telangiectasia es un trastorno cerebelar degenerativo AR, con prevalencia de 1:40000-100000 RN. Se caracteriza por inicio temprano (1-4 años), telangiectasias oculocutáneas, apraxia oculomotora, coreoatetosis, i error innato de la inmunidad y propensión a cáncer. Su etiología se asocia a variantes patogénicas bialélicas en *ATM*, gen regulador del ciclo celular y de la integridad del genoma. La detección temprana es importante para la calidad de vida y supervivencia, ya que el 25-30% de los pacientes desarrollan leucemia o linfoma durante su vida.

Objetivo. Reporte de caso.

Material y métodos. Historia clínica, estudios de laboratorio y gabinete.

Resultados. Masculino de 7 años de edad, G:1, C:1, embarazo normoevolutivo 39 SDG, peso 2700g, talla 51cm. Retraso global del desarrollo. Inicia PA a los 3 años 2 meses con ataxia troncal, telangiectasias conjuntivales e infecciones de repetición. EF: peso: 20.5kg (pC<3) talla: 113cm (pC10). Telangiectasias conjuntivales. Dismetría dedo-nariz-dedo positivo, pruebas para disdiadococinesia positivas. Romberg negativo. Marcha atáxica, no realiza puntas, talones ni tándem, REMS ++.

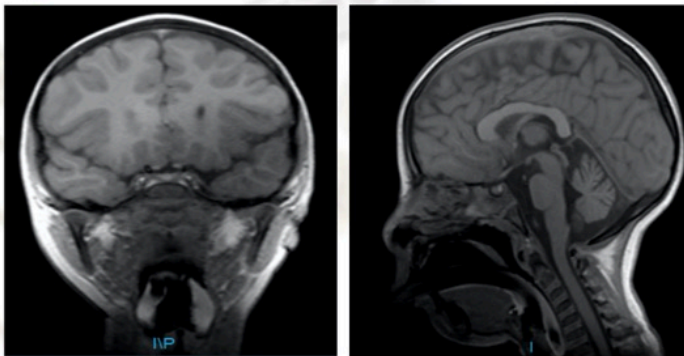
Fig.1

AFP 163 ng/ml (0.6-3.7), IgG2 41.1 mg/dl (70-250), IgG3 7.9 mg/dl (17-97) RM cerebro: disminución de volumen cortico-subcortical a nivel bifrontal y cerebelar. Fig.2
Estudio molecular Fig.3

Fig.1 Telangiectasias oculares.



Fig.2 RMN cerebral.



Discusión. La asociación de ataxia + telangiectasias oculares + elevación de oncofetoproteína debe hacer sospechar de A-T, la elevación de AFP ayuda a diferenciar de otro tipo de ataxias con telangiectasia como apraxia oculomotora.

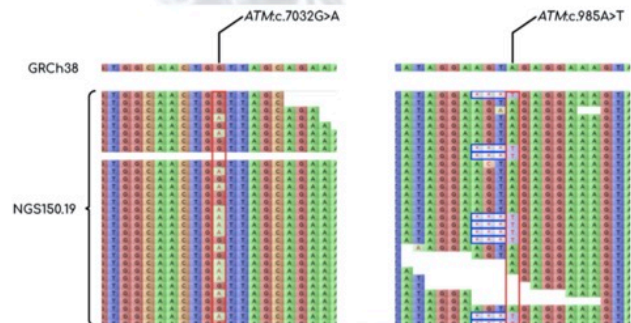
La variante patogénica en este caso asociada a *ATM* se ha reportado también en pacientes con leucemia linfoblástica crónica, por lo que este paciente tiene un riesgo mayor a desarrollar esta patología en comparación a otros con A-T.

La variante probablemente patogénica se clasificó así por resultar en un codón de paro, en este caso esta variante junto con el cuadro clínico concede el diagnóstico de A-T, así contribuyendo al fenotipo-genotipo de la enfermedad.

Conclusiones. La asociación clínica de ataxia, telangiectasias, AFP elevada y estudio molecular positivo confirman el diagnóstico para un seguimiento dirigido y atención oportuna de las complicaciones que permitan mejorar la calidad de vida del paciente. En el 95% de los casos, la AFP aumenta de manera continua con la edad lo cual se ha asociado a la falta de diferenciación hepática. Los errores innatos de la inmunidad humoral podrían causar disbiosis e incremento de la mortalidad.

Fig.3 Análisis dirigido *ATM*

Gen	Genotipo	Descripción		Clasificación
		NM_000051.3	NP_000042.3	
<i>ATM</i>	Heterocigoto	c.7032G>A	p.Trp2344Ter	Variante patogénica
	Heterocigoto	c.985A>T	p.Arg329Ter	Variante probablemente patogénica



Bibliografía:

1. Concannon P. ATM heterozygosity and cancer risk. Nat Genet. 2002 Sep;32(11):89-90.
2. Huang Y, Yang L, Wang J, Yang F, Xiao Y, et al. Twelve novel ATM mutations identified in Chinese ataxia telangiectasia patients. Neuromolecular Med. 2013 Sep;15(3):536-40.
3. McGrath-Morrow SA, Rothblum-Ovniatt CC, Wright J, Schlechter H, et al. Multidisciplinary Management of Ataxia Telangiectasia: Current Perspectives. J Multidiscip Healthc. 2021 Jun 28;14:1637-1644.
4. Renaud M, Tranchant C, Koenig M, Anheim M. Autosomal Recessive Cerebellar Ataxias With Elevated Alpha-Fetoprotein: Uncommon Diseases, Common Biomarker. Mov Disord. 2020 Dec;35(12):2139-2149.

GEM-10

Atrofia Muscular Espinal tipo 3b. Reporte de un caso

Ernesto Antonio Sierra López, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE | Martha Orozco Quiyono, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE | María del Carmen Chima Galán, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE | Liliana García Ortiz, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE | ernestoantoniosierralopez@gmail.com

Introducción: La Atrofia Muscular Espinal (AME) es una enfermedad neuromuscular degenerativa AR, con incidencia de 1/11 000 RN. Se clasifica en 5 tipos de acuerdo con la severidad de los síntomas y el genotipo. El 95% de los casos de AME están causados por deleciones homocigotas en el gen SMN1, mientras que SMN2 es un gen modificador de SMN1, por lo que la severidad de AME se correlaciona inversamente con el número de copias en SMN2. AME3 corresponde al 30% de los casos y existen 2 subtipos: AME 3a que aparece antes de los 3 años y AME 3b que inicia después de los 3 años con caídas frecuentes, dificultad para subir escaleras y pérdida tardía de la deambulaci3n (50%). Los pacientes con AME3b poseen 3-4 copias de SMN2.

Objetivo(s): Presentaci3n del caso clínic3 de paciente con AME3b.

Material(es) y Método(s): Historia clínic3 genética, estudios de laboratorio y gabinete.

Resultado(s): Masculino de 9 años, originario de León, Guanajuato, consanguinidad y endogamia negada, producto de gesta 2. Inicia padecimiento a los 3 años con caídas frecuentes, marcha en puntas, dificultad para subir escaleras, requiriendo de apoyo para incorporarse. EF: Sonometría: normal. Hiperlordosis lumbar, MS: SDP, MI: flexi3n de cadera izquierda 3/5 y derecha 4/5, fuerza a la flexi3n y extensi3n de pierna 4/5, pie cavo bilateral, marcha en estepaje, maniobra de Gowers positiva. CPK 204 mEq/dl (0-200). MLPA de los genes SMN1, SMN2 y NAIP (Kit Salsa P021): Número de copias para SMN1: 0, con deleción homocigota en exones 7 y 8. Número de copias para SMN2: 3 Electromiografía: Miembros pélvicos con patr3n miopático.

Conclusi3n(es): La AME3b representa un reto por su similitud a las miopatías más frecuentes, el diagnóstico molecular resulta trascendental para su manejo y la oportunidad de recibir terapia dirigida que mejora la calidad de vida.



ISSSTE
INSTITUTO DE SEGURIDAD
Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO

Atrofia Muscular Espinal tipo 3b. Reporte de un caso

Sierra-López Ernesto Antonio¹, Orozco-Quiyono Martha¹, Chima- Galán María del Carmen¹, García -Ortiz Liliana¹.

1. Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" ISSSTE

ernestoantoniosieralopez@gmail.com

Palabras clave: AME3b, SMN1 y SMN2, MLPA



Introducción: La Atrofia Muscular Espinal (AME) es una enfermedad neuromuscular degenerativa AR, con incidencia de 1/11 000 RN. Se clasifica en 5 tipos de acuerdo con la severidad de los síntomas y el genotipo (1).

El 95% de los casos de AME están causados por deleciones homocigotas en el gen *SMN1*, mientras que *SMN2* es un gen modificador de *SMN1*, por lo que la severidad de AME se correlaciona inversamente con el número de copias en *SMN2* (2).

AME3 corresponde al 30% de los casos y existen 2 subtipos: AME 3a que aparece antes de los 3 años y AME 3b que inicia después de los 3 años con caídas frecuentes, dificultad para subir escaleras y pérdida tardía de la deambulacion (50%). Los pacientes con AME3b poseen 3-4 copias de *SMN2* (2).

Objetivo: Presentación del caso clínico de paciente con AME3b.

Material y métodos: Historia clínica genética, estudios de laboratorio y gabinete.

Resultados: Masculino de 9 años, originario de León, Guanajuato, consanguinidad y endogamia negada, producto de gesta 2. Inicia padecimiento a los 3 años con caídas frecuentes, marcha en puntas, dificultad para subir escaleras, requiriendo de apoyo para incorporarse.

EF: Sonometría: normal. Hiperlordosis lumbar, MS: SDP, MI: flexión de cadera izquierda 3/5 y derecha 4/5, fuerza a la flexión y extensión de pierna 4/5, pie cavo bilateral, marcha en estepaje, maniobra de Gowers positiva (Fig.2).

Estudios de laboratorio y gabinete: CPK 204 mEq/dl (0-200). Electromiografía: Miembros pélvicos con patrón miopático.

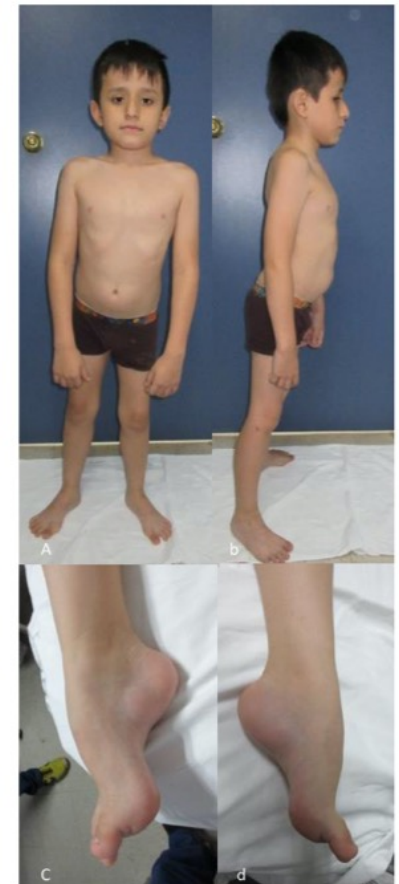


Fig. 2. a) Paciente de frente se evidencia atrofia de miembros inferiores- b) Paciente en posición lateral, se evidencia hiperlordosis lumbar. C y d) Pie cavo.

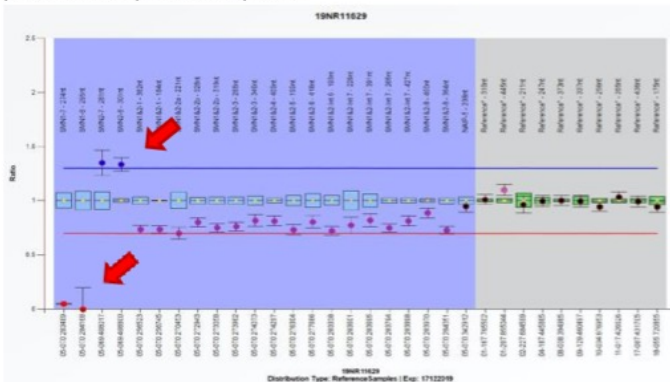


Fig. 1. MLPA de los genes SMN1, SMN2 y NAIP (Kit Salsa P021):

Número de copias para SMN1: 0, con deleción homocigota en exones 7 y 8.

Número de copias para SMN2: 3

Discusión: El 95% de los casos de AME son condicionados por deleciones del exón 7 de *SMN1*, por lo cual el estudio ideal debe detectar dichos desordenes genómicos (1). De acuerdo a los datos clínicos que presentó el paciente se consideraban posibles diagnósticos que fue posible descartar llevando un adecuado protocolo, y de acuerdo con las características clínicas de presentación y estudio molecular se confirmó el diagnóstico de AME3b. Esto resulta de gran relevancia, ya que en la actualidad existen terapias dependientes e independientes de *SMN*, que han mostrado favorecer notablemente la calidad de vida en estos pacientes. La confirmación diagnóstica permite ofrecer un asesoramiento genético preciso, ya que se conoce un patrón de herencia autosómico recesivo así como informar el pronóstico de la enfermedad.

Conclusión: La AME3b representa un reto por su similitud a las miopatías más frecuentes, el diagnóstico molecular resulta trascendental para su manejo y la oportunidad de recibir terapia dirigida que mejora la calidad de vida.

Referencias: 1. Salori-Campana E, Quijano-Roy S. Clinical features of spinal muscular atrophy (SMA) type 3 (Kugelberg-Welander disease). Arch Pediatr. 2020 Dec; 27(7S):7S23-7S28. doi: 10.1016/S0929-693X(20)30273-6. PMID: 33357593. 2. Coratti G, Messina S, Lucibello S, et al. Clinical Variability in Spinal Muscular Atrophy Type III. Ann Neurol. 2020 Dec; 88(6):1109-1117. doi: 10.1002/ana.25900. Epub 2020 Oct 2. PMID: 32926458. 3. Lusakowska A, Jedrzejowska M, Kaminska A, et al. Observation of the natural course of type 3 spinal muscular atrophy: data from the polish registry of spinal muscular atrophy. Orphanet J Rare Dis. 2021 Mar 24;16(1):150. doi: 10.1186/s13023-021-01771-y. PMID: 33761963; PMCID: PMC7992780.

GEM-11

Características Fenotípicas y Genotípicas de Pacientes Mexicanos con Defectos Congénitos de la Glicosilación

M Rodríguez Morales, Departamento de Genética Humana, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México, México. | C Villarroel Cortes, Departamento de Genética Humana, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México, México. | J López Valdez, Departamento de Genética, Centenario Hospital Miguel Hidalgo, Aguascalientes, México. | A Raya Trigueros, Facultad de Medicina, Universidad Veracruzana, Campus Poza Rica-Tuxpan, Poza Rica de Hidalgo, México | S Gómez Carmona, Servicio de Genética, Centro de Rehabilitación e Inclusión Infantil Teletón, Tuxtla Gutiérrez, Méxic | V Del Castillo, Departamento de Genética Humana, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México, México. | C Alaez Verzon, Laboratorio de Diagnóstico Genómico, Instituto Nacional de Medicina Genómica, Secretaría de Salud, C | I Martínez Duncker, Laboratorio de Glicobiología Humana y Diagnóstico Molecular, UAEM, Cuernavaca, México. | Mo Fiesco Roa, Laboratorio de Citogenética, INP, México. Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas, UNAM | leugim_018@hotmail.com

Introducción: Los defectos congénitos de la glicosilación (CDG) son, al menos, 137 entidades genéticas causadas por alteraciones en la síntesis/unión de glicanos a proteínas, lípidos o ARN. Tienen una prevalencia estimada de 1/10,000. Los más frecuentes afectan la N-glicosilación. Presentan un espectro multisistémico de manifestaciones y gravedad variables. El isoelectroenfoque de transferrina (IEF-Tf) es un método bioquímico de tamizaje para defectos en la N-glicosilación. La genotipificación confirma la enfermedad y reduce la odisea diagnóstica, orientando el abordaje y manejo; existen CDG con tratamiento metabólico correctivo y/o guías de manejo específico.

Objetivo(s): Describir las características demográficas, fenotípicas y genotípicas de pacientes mexicanos diagnosticados con CDG.

Material(es) y Método(s): Se consignaron los datos fenotípicos y se realizó IEF-Tf en suero de pacientes con sospecha de CDG. En pacientes con patrón de IEF-Tf anormal, con base en el fenotipo, se secuenció exoma clínico o por Sanger el gen específico.

Resultado(s): En 3/7 pacientes el patrón del IEF-Tf fue tipo I, se secuenció exoma clínico, identificando 2 PMM2-CDG (MIM#212065) y 1 ALG1-CDG (MIM#608540). En 4/7 pacientes el patrón del IEF-Tf fue tipo II y estuvo asociado a cutis laxa, tras secuenciación Sanger se confirmó ATP6V0A2-CDG (MIM#219200) en 3 de ellos. En 3 pacientes (un con PMM2-CDG, otro con ALG1-CDG y otro con ATP6V0A2-CDG) se caracterizaron variantes patogénicas asociadas a splicing alternativo no funcional. En 4/7 casos el dato pivote de sospecha de CDG fue la cutis laxa y en 3/7 las manifestaciones neurológicas; aunque todos tuvieron alteración del neurodesarrollo.

Conclusión(es): A la fecha, se han confirmado CDG en 7 pacientes mexicanos. El análisis transcripcional, permitió clasificar una variante como patogénica y 3 con patogénicidad asociados a splicing alternativo no funcional, todas previamente no reportadas. Los CDG son un reto diagnóstico y, aunque el IEF-Tf establece una sospecha bioquímica, la genotipificación es indispensable para dirigir el asesoramiento genético, abordaje y tratamiento específicos.



CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

Características Fenotípicas y Genotípicas de Pacientes Mexicanos con Defectos Congénitos de la Glicosilación

Rodríguez-Morales M¹, Villarreal-Cortes C¹, López-Valdez J², Rayo-Trigueros A³, Gómez-Carmona S⁴, Del Castillo V¹, Alaez-Verzon C⁵, Martínez-Duncker I⁶, Fiesco-Roa MO^{7,8}

1. Departamento de Genética Humana, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México, México
2. Departamento de Genética, Centenario Hospital Miguel Hidalgo, Aguascalientes, México
3. Facultad de Medicina, Universidad Veracruzana, Campus Pata Rico-Tuxpan, Pata Rico de Hidalgo, México
4. Servicio de Genética, Centro de Rehabilitación e Inclusión Infantil Teletón, Tuxtla Gutiérrez, México
5. Laboratorio de Diagnóstico Genómico, Instituto Nacional de Medicina Genómica, Secretaría de Salud, Ciudad de México, México
6. Laboratorio de Glicobiología Humana y Diagnóstico Molecular, Centro de Investigación en Dinámica Celular, Instituto de Investigación en Ciencias Básicas y Aplicadas, Universidad Autónoma del Estado de Morelos, Cuernavaca, México
7. Laboratorio de Citogenética, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México, México
8. Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas Odontológicas y de la Salud, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad Universitaria, Ciudad de México, México



Introducción: Los defectos congénitos de la glicosilación (CDG) son, al menos, 137 entidades genéticas causadas por alteraciones en la síntesis/unión de glicanos a proteínas, lípidos o ARN. Tienen una prevalencia estimada de 1/10,000. Los más frecuentes afectan la N-glicosilación. Presentan un espectro multisistémico de manifestaciones y gravedad variables. El isoelectroenfoque de transferrina (IEF-Tf) es un método bioquímico de tamizaje para defectos en la N-glicosilación. La genotipificación confirma la enfermedad y reduce la odisea diagnóstica, orientando el abordaje y manejo; existen CDG con tratamiento metabólico correctivo y/o guías de manejo específico.

Objetivos: Describir las características demográficas, fenotípicas y genotípicas de pacientes mexicanos diagnosticados con CDG.

Materiales y métodos: Se consignaron los datos fenotípicos y se realizó IEF-Tf en suero de pacientes con sospecha de CDG. En pacientes con patrón de IEF-Tf anormal, con base en el fenotipo, se secuenció exoma clínico o por Sanger el gen específico. Diagrama 1

Resultados: En 4/7 casos el dato pivote de sospecha de CDG fue la cutis laxa y en 3/7 las manifestaciones neurológicas; todos tuvieron alteración del neurodesarrollo. En 3/7 pacientes el patrón del IEF-Tf fue tipo II, se secuenció exoma clínico, identificando 2 PMM2-CDG (MIM#212065) y 1 ALG1-CDG (MIM#608540). Tabla 1. En 4/7 pacientes el patrón del IEF-Tf fue tipo II y estuvo asociado a cutis laxa, Figura 1. Tras secuenciación Sanger se confirmó ATP6V0A2-CDG (MIM#219200) en 2 de ellos. En 3 pacientes (un con PMM2-CDG, otro con ALG1-CDG y otro con ATP6V0A2-CDG), Tabla 2. Se caracterizaron variantes patogénicas asociadas a splicing alternativo no funcional, 2 de las variantes se clasificaron con VUS por lo que se realizaron los ensayos moleculares que permitieron su reclasificación, como VP. Figura 2 y 3



Diagrama 1: Flujo de trabajo

Paciente	Tecnología	Gen	Genotipo	Clasificación ACMG	Madre	Padre
1	Sanger	ATP6V0A2	c.[187C>T];[187C>T]	[P];[P]	c.187C>T	c.187C>T
2	Sanger	ATP6V0A2	c.[2293C>T];[2293C>T]	[P];[P]	c.2293C>T	c.2293C>T
4	SMP	ALG1	c.[1312C>T];[208+25G>T]	[P];[VUS]	c.1312C>T	c.208+25G>T
5	SMP	PMM2	c.[422G>A];[178G>T]	[P];[VUS]	c.422G>A	c.178G>T
6	SMP	PMM2	c.[422G>A];[395T>C]	[P];[P]	c.395T>C	c.422G>A

Tabla 2.- Variantes identificadas

P: patogénica, VUS: variante de significado incierto, SMP: secuenciación masiva en paralelo

Paciente	Presentación	IEF-Tf
1	Cutis laxa	Tipo II
2	Cutis laxa	Tipo II
3	Cutis laxa	Tipo II
4	Neurológico	Tipo II
5	Neurológico	Tipo I
6	Neurológico	Tipo I
7	Neurológico	Tipo I

Tabla 1.- Patrones de IEF-Tf

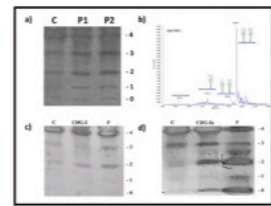
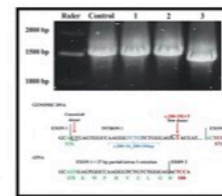
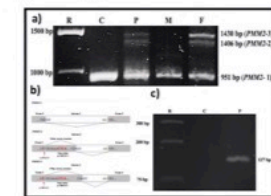


Figura 1-a) pacientes 1 y 2, b) paciente 4, c) paciente 5, d) paciente 6



a) Productos de PCR: isoformas del RNA mensajero de PMM2
b) Esquema de mecanismos de splicing alternativo



a) Productos de PCR: isoformas del RNA mensajero de PMM2
b) Esquema de mecanismos de splicing alternativo
c) PCR alelo específica c.178G>T

Figura 2.- Ensayos funcionales paciente 4 (VUS) ALG1:c.208+25G>T Figura 3.- Ensayo funcional paciente 5 (VUS) PMM2:c.178G>T

Conclusiones: A la fecha, se han confirmado CDG en 7 pacientes mexicanos. El análisis transcripcional, permitió clasificar una variante como patogénica y 2 con patogenicidad asociados a splicing alternativo no funcional, todas previamente no reportadas. Los CDG son un reto diagnóstico y, aunque el IEF-Tf establece una sospecha bioquímica, la genotipificación es indispensable para dirigir el asesoramiento genético, abordaje y tratamiento específicos.

Baheno-Bahena, D., et al. (2014). ATP6V0A2 mutations present in two Mexican Mestizo children with an autosomal recessive cutis laxa syndrome type IIa. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*, 1(1), 203-212.
González-Domínguez, C. A., et al. (2020). Identification through exome sequencing of the first PMM2-CDG individual of Mexican Mestizo origin. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*, 25(July), 0-3.
González-Domínguez, C. A., et al. (2021). Non-functional alternative splicing caused by a Latino pathogenic variant in a case of PMM2-CDG. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*, 28(June).
González-Domínguez, et al. (2021). ALG1-CDG Caused by Non-functional Alternative Splicing Involving a Novel Pathogenic Complex Allele. *Frontiers in Genetics*, 12(September).

GEM-12

Caso clínico: síndrome de fibromatosis hialina, una enfermedad ultra-rara

Beatriz De la Fuente Cortez, UANL | Josefina Navarrete Solís, | Ekaterina Sánchez Romero, | [Luz María Sánchez Sánchez](#), | beatriz_delafuente_cortez@hotmail.com

Introducción: El síndrome de fibromatosis hialina (SFH) es enfermedad ultra-rara debida a la mutación del gen ANTXR2 localizado en el cromosoma 4q21. Se caracteriza por lesiones papulares y nodulares en piel, encías y articulaciones debido al acúmulo de material hialino en la dermis papilar y reticular. Anteriormente se clasificaba como hialinosis sistémica infantil y fibromatosis hialina juvenil, pero desde el 2009 se englobó en un solo término: síndrome de fibromatosis hialina, y se dividió en leve, moderada, grave y letal.

Objetivo(s): Presentar el caso de un niño con SFH grave.

Material(es) y Método(s): Caso clínico de una enfermedad ultra-rara.

Resultado(s): Caso clínico: Niño de 3 años, producto de primer embarazo de padres jóvenes procedentes de una pequeña población del estado de Hidalgo. A los 2 meses de edad la madre nota nódulos en cabeza, cuello, pabellones auriculares, articulaciones, tórax y espalda, además de rigidez articular. Posteriormente empiezan a salir lesiones papulares descamativas en cuello y cabeza, hipertrofia gingival y nodulaciones en labios. Las nodulaciones fueron haciéndose mas grandes con el tiempo, algunas de ellas supurativas (fotos). El niño tenía peso y talla bajas, contracturas articulares, dolor a la movilización, sin retraso mental. Biopsia de piel de cuello: hialinización de la colágena y mastocitos. Biometría hemática normal. QS y PFH normales. CPK normal. Colesterol y triglicéridos normales. Estudio molecular: Gen ANTXR2 c.1069del p.(Ala357Profs*52) Homocigoto. Esta es una mutación patogénica para Síndrome de Fibromatosis Hialina. Estudio genético de la madre: Estado de portadora confirmado en el gen ANTXR2.

Conclusión(es): Existen aproximadamente 18 casos reportados en Latinoamérica, y este es el segundo caso reportado en México pero el primero al que se le realiza estudio molecular y se identifica la variante patogénica. No hay hasta el momento tratamiento específico para esta enfermedad, la calidad y expectativa de vida en estos pacientes es muy pobre.



CASO CLINICO: SINDROME DE FIBROMATOSIS HIALINA, UNA ENFERMEDAD ULTRA-RARA

De la Fuente- Cortez Beatriz, Sánchez-Sánchez Luz María, Navarrete-Solís Josefina, Sánchez-Romero Ekaterina

Introducción: El síndrome de fibromatosis hialina es enfermedad ultra-rara debida a la mutación del gen ANTXR2 localizado en el cromosoma 4q21. Se caracteriza por lesiones papulares y nodulares en piel, encías y articulaciones debido al acúmulo de material hialino en la dermis papilar y reticular. Anteriormente se clasificaba como hialinosis sistémica infantil y fibromatosis hialina juvenil, pero desde el 2009 se englobó en un solo término: síndrome de fibromatosis hialina, y se dividió en leve, moderada, grave y letal. Presentamos el caso de un niño con SFH grave.

Caso clínico: Niño de 3 años, producto de primer embarazo de padres jóvenes procedentes de una pequeña población del estado de Hidalgo. A los 2 meses de edad la madre nota nódulos en cabeza, cuello, pabellones auriculares, articulaciones, tórax y espalda, además de rigidez articular. Posteriormente empiezan a salir lesiones papulares descamativas en cuello y cabeza, hipertrofia gingival y nodulaciones en labios. Las nodulaciones fueron haciéndose mas grandes con el tiempo, algunas de ellas supurativas (fotos). El niño tenía peso y talla bajas, contracturas articulares, dolor a la movilización, sin retraso mental.

Biopsia de piel de cuello: hialinización de la colágena y mastocitos. Biometría hemática normal. QS y PFH normales. CPK normal. Colesterol y triglicéridos normales. Estudio molecular: Gen ANTXR2 c.1069del p.(Ala357Profs*52) Homocigoto. Esta es una mutación patogénica para Síndrome de Fibromatosis Hialina. Estudio genético de la madre: Estado de portadora confirmado en el gen ANTXR2.



Imagen A y B: Lesiones en labios y encías que infiltran hasta la nariz, lesiones papulares y nodulares en pabellones auriculares y piel cabelluda, nódulos en espalda y codos.

Imagen C y D: Fenotipo del paciente que muestra facies infiltrada, lesiones orales que impiden cerrar la boca, rigidez articular, nódulos, lesiones cutáneas, bajo peso y talla para la edad.

Conclusiones: Existen aproximadamente 18 casos reportados en Latinoamérica, y este es el segundo caso reportado en México pero el primero al que se le realiza estudio molecular y se identifica la variante patogénica. No hay hasta el momento tratamiento específico para esta enfermedad, la calidad y expectativa de vida en estos pacientes es muy pobre.

BIBLIOGRAFÍA

1. Camero-Gavira M, García-Sánchez J, Juárez-Vignon WJJ, et al. Síndrome de fibromatosis hialina: reporte de un caso y revisión bibliográfica. Acta Pediatr Mex. 2019;40(5):274-281.
2. Casas-Alba D, Martínez-Monseny A, Pino-Ramírez RM, Alsina L, Castañón E, Navarro-Vlamubí S, Pérez-Dueñas B, Serrano M, Palau F, García-Alix A. Hyaline fibromatosis syndrome: Clinical update and phenotype-genotype correlations. Hum Mutat. 2018; 39(12):1752-1763.
3. Cozma C, Hovakimyan M, Luraşcu MI, Makhseed N, Selim LA, et al. Genetic, clinical and biochemical characterization of a large cohort of patients with hyaline fibromatosis syndrome. Orphanet J Rare Dis. 2019;14(1):209.

GEM-13

Coloboma ocular en un paciente con síndrome schuurs-hoeijmakers

Guadalupe Elena Morales Domínguez, Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca" | Juan Carlos Zenteno, Instituto de Oftalmología FAP Conde de Valenciana | Luz Consuelo Zepeda Romero, Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca" | Christian Peña Padilla, Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca" | Lucina Bobadilla Morales, Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca" | Yaneris Maibeth Romero Bolaño, Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca" | Jorge Román Corona Rivera, Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca" | dra.elenamoralesd@gmail.com

Introducción: El síndrome Schuurs-Hoeijmakers (SSH, OMIM #615009) es un trastorno del neurodesarrollo (TND) autosómico dominante causado por variantes patogénicas del gen PACS1, denominado también TND-PACS1. Se caracteriza por discapacidad intelectual, facies característica (cejas arqueadas, hipertelorismo, fisuras palpebrales hacia abajo, tricomelia de pestañas), defectos cardíacos, convulsiones y anomalías cerebrales. Hasta ahora, se han reportado 61 casos diagnosticados por secuenciación del exoma, ya sea clínica (SEC), o completa (SCE)

Objetivo(s): Presentar el primer caso de SSH con coloboma ocular (CO) en México identificado por SEC.

Material(es) y Método(s):

Resultado(s): Propositus producto de G5 de madre de 37 años y padre de 42 años. Nació a término, peso 4200 g (>P97), talla 53 cm (P97) y Apgar de 8 y 10, al 1' y 5', respectivamente. Presentó retraso del desarrollo motor y del lenguaje. A la exploración: cejas arqueadas, telecanthos, coloboma inferior de iris bilateral, labio superior delgado, hernia umbilical e inguinal izquierda, escroto hipoplásico y criptorquidia. Se realizó orquidopexia bilateral y se ha intervenido en tres ocasiones por recurrencia de las hernias. Cardiología: corazón sano. Neurología: trastorno de espectro autista. Oftalmología: coloboma de iris bilateral que abarca hasta los nervios ópticos. TAC de cráneo: ventriculomegalia, colpocefalia, heterotopias e hipoplasia del cuerpo calloso y del nervio óptico y cristalino izquierdos. Cariotipo 46,XY. La SEC identificó la variante patogénica PACS1:c.607C>T (p.Arg203Trp) en heterocigosis, ausente en ambos padres.

Conclusión(es): Los colobomas oculares se han reportado en 5/57 pacientes con SSH y su hallazgo puede contribuir a mejorar su identificación clínica, ya que hasta hoy solo se ha diagnosticado por SEC o SCE. El SSH se incluye en el espectro WDR37-PACS1-PACS2, donde también confluyen los colobomas, junto a epilepsia, TND, atrofia cerebelar y facies disintiva. La variante patogénica encontrada se ha reportado como recurrente, de origen paterno y como en esta familia con edad paterna avanzada, de novo.



COLOBOMA OCULAR EN UN PACIENTE CON SÍNDROME SCHUURS-HOEIJMAKERS



Guadalupe Elena Morales Domínguez¹, Juan Carlos Zenteno², Luz Consuelo Zepeda-Romero¹, Christian Peña Padilla¹, Lucina Bobadilla-Morales^{1,3}, Yneris Maibeth Romero-Bolaño¹, Jorge Román Corona Rivera^{1,3}
¹Centro de Registro e Investigación sobre Anomalías Congénitas (CRIAC), Servicio de Genética, Hospital Civil de Guadalajara “Dr. Juan I. Menchaca”, Centro Universitario de Ciencias de la Salud (CUCS), Universidad de Guadalajara (UdG); ²Instituto de Oftalmología FAP Conde de Valenciana, Ciudad de México; ³Instituto de Genética Humana “Dr. Enrique Corona Rivera”, CUCS, UdG. rocorona@cucs.udg.mx



INTRODUCCIÓN

El síndrome Schuurs-Hoeijmakers (SSH, OMIM #615009) es un trastorno del neurodesarrollo (TND) autosómico dominante causado por variantes patogénicas del gen *PACSI*, denominado también TND-*PACSI*. Se caracteriza por discapacidad intelectual, *facies* característica (cejas arqueadas, hipertelorismo, fisuras palpebrales hacia abajo, tricomegalia de pestañas), defectos cardíacos, convulsiones y anomalías cerebrales³. Hasta ahora, se han reportado 63 casos diagnosticados por secuenciación del exoma clínico (SEC), o completo (SCE)

OBJETIVO

Presentar el primer caso de SSH con coloboma ocular en México identificado por SEC.

RESUMEN

Propositus producto de G5 de madre de 37 años y padre de 42 años. Nació a término, peso 4200 g (>P97), talla 53 cm (P97) y Apgar de 8 y 10, al 1' y 5', respectivamente. A la exploración: *facies* característica ilustrada en la Figura 1, escroto hipoplásico y criptorquidia. El resto de los hallazgos se describen comparativamente en la Tabla 1. Se realizó orquidopexia bilateral y se ha intervenido en tres ocasiones por recurrencia de las hernias. Oftalmología reportó coloboma de iris bilateral que abarca hasta los nervios ópticos. TAC de cráneo: ventriculomegalia, colpocefalia, heterotopias e hipoplasia del cuerpo calloso y del nervio óptico y cristalino izquierdos. Cariotipo 46,XY. La SEC identificó la variante patogénica *PACSI*:c.607C>T (p.Arg203Trp) en heterocigosis, ausente en ambos padres. En la Tabla 2 se presentan los diagnósticos diferenciales.

Tabla 1. Manifestaciones clínicas de síndrome Schuurs-Hoeijmakers

Manifestaciones	<i>Propositus</i>	Frecuencia
Dismorfias faciales	+	52/63
Discapacidad intelectual	+	58/60
Retraso global del desarrollo	+	26/58
Convulsiones	-	33/58
Hipotonía	+	22/58
Autismo	+	12/56
Criptorquidia	+	12/39
Retraso del lenguaje	+	43/56
Retraso motor	+	22/58
Hernia inguinal/umbilical	+	7/61
Cardiopatía	-	7/55
Anomalías cerebrales estructurales	+	13/49
Coloboma de iris	+	7/59
Coloboma de nervio óptico	+	7/51

Modificado de: Tenorio-Castaño *et al.* (2021).

CONCLUSIONES

Los colobomas oculares se han reportado en 7/59 pacientes con SSH y su hallazgo puede contribuir a mejorar su identificación clínica, ya que hasta hoy solo se ha diagnosticado por SEC o SCE. Se especula que *PACSI* puede estar involucrado en el desarrollo del ojo a través de su papel en el aparato de Golgi¹. La variante patogénica encontrada se ha reportado como recurrente, de origen paterno y como en esta familia con edad paterna avanzada, *de novo*.

Referencias

1. Pefkianaki *et al.* J AAPOS. 2018
2. Schuurs-Hoeijmakers *et al.* Am J Hum Genet. 2012
3. Tenorio-Castaño *et al.* Genes. 2021

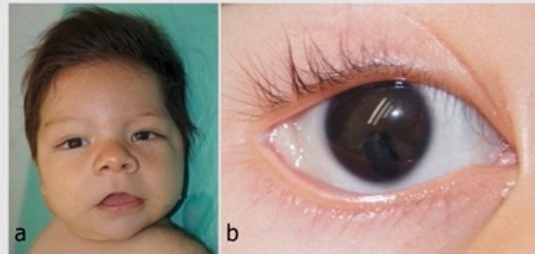


Figura 1. Fenotipo a los 3 meses mostrando *facies* característica (a). Coloboma de iris (b). Fotografías con consentimiento informado por los padres.

Tabla 2. Diagnósticos diferenciales

Característica	Síndrome Baraister-Winter	síndrome Axenfeld-Rieger	<i>Propositus</i>
Discapacidad intelectual	+	-	+
Coloboma	+	+	+
Nariz bulbosa	+	-	+
Hiptelorismo	+	+	+
Hipoacusia	+	+	-
Hipodondia	-	+	-

AGRADECIMIENTOS

Al Programa PROINPEP de la Universidad de Guadalajara.

GEM-14 Conexión anómala total de venas pulmonares con diagnóstico de microdeleción 15q11.2 que coexiste con microdeleción 22q11.2 en mosaico.

Daniel Torres Muñoz, *Genética Médica IMSS CMN SXXI* | Alan Cárdenas Conejo, *Genética Médica IMSS CMN SXXI* | Juan Carlos Huicochea Montiel, *Genética Médica IMSS CMN SXXI* | Luz María Garduño Zarazúa, *Unidad de Investigación Médica en Genética Humana IMSS CMN SXXI* | Haydeé Rosas Vargas, *Unidad de Investigación Médica en Genética Humana IMSS CMN SXXI* | Alejandra María Alvarado Hernández, *Unidad de Investigación Médica en Genética Humana IMSS CMN SXXI* | dan.torresug20@gmail.com

Introducción: La conexión anómala de venas pulmonares (CAVP) tiene una incidencia de 7.1/100,000. 90% de los casos cursa sin un diagnóstico etiológico. Dentro de las causas genéticas esta la del22q11.2 con una incidencia de 1:4,000 RNV, el 60% de los pacientes presenta cardiopatías, siendo infrecuente la CAVP. Existen otras CNVs como la del15q11.2 que se ha asociado con cardiopatías y pabellones auriculares dismórficos. La coexistencia de del22q11.2 en mosaico y del15q11.2 en estado constitutivo no se encuentra descrita en la literatura.

Objetivo(s): Caracterización clínica y citogenómica de un paciente con CAVP con microdeleción 15q11.2 y microdeleción 22q11.2 en mosaico.

Material(es) y Método(s): Cariotipo bandas GTG, FISH sonda N25 (Vysis) y microarreglos DNA Cytoscan 750K Affymetrix. En el análisis citogenómico se observó: 46,XY[25].nuc ish 22q11.2(N25x1)[13]/22q11.2(N25x2)[73].arr[GRCh37] 15q11.2(22770422_23082237)x1.

Resultado(s): Se describe un paciente masculino de 38 días de vida, madre de 35 años con diabetes mellitus tipo 2 pregestacional y descontrol metabólico durante el embarazo. Nace a las 33 semanas por preeclampsia. El Ecocardiograma reporta CAVP, calcio iónico en 3 ocasiones menor a 1, en exploración física se encuentran nariz de aspecto tubular, pabellones auriculares dismórficos. El microarreglo no detectó la del22q ya que se encuentra en un mosaico inferior al 15%, sin embargo, sí detecta una CNV patogénica de 265kb que incluye NIPA1, NIPA2, CYFIP1 y TUBGCP5, cuyos datos clínicos también son concordantes con los del paciente. Fallece a los 39 días por sepsis por lo que no fue posible tomar muestra de un segundo tejido para estudiar el mosaico.

Conclusión(es): La CAVP es un reto diagnóstico al momento de establecer la etiología, en este caso fue posible atribuir la causa a la coexistencia de dos desórdenes genómicos. Con este trabajo resaltamos la importancia de realizar una buena exploración clínica y el uso adecuado de las herramientas de citogenética molecular para dar un diagnóstico y asesoramiento apropiado.



CONEXIÓN ANÓMALA TOTAL DE VENAS PULMONARES CON DIAGNÓSTICO DE MICRODELECIÓN 15q11.2 QUE COEXISTE CON MICRODELECIÓN 22q11.2 EN MOSAICO

Daniel Torres Muñoz¹, Luz María Garduño Zarazúa², Juan Carlos Huicochea Montiel¹, Haydeé Rosas Vargas², Alejandra María Alvarado Hernández², Alan Cárdenas Conejo¹, ¹Genética Médica IMSS CMN SXXI, ²Unidad de Investigación Médica en Genética Humana IMSS CMN SXXI



Palabras clave: cardiopatía, 15q11.2 y 22q11.2

INTRODUCCIÓN

La conexión anómala de venas pulmonares (CAVP) tiene una incidencia de 7.1/100,000¹. 90% de los casos cursa sin un diagnóstico etiológico específico². Dentro de las causas genéticas está la del22q11.2 con una incidencia de 1:4,000 RNV, el 60% de los pacientes presenta cardiopatías, siendo infrecuente la CAVP³. Existen otras CNV como la del15q11.2 que se ha relacionado con cardiopatías y pabellones auriculares dismórficos⁴. La coexistencia de del22q11.2 en mosaico y del15q11.2 en estado constitutivo no se encuentra descrita en la literatura.

OBJETIVO

Caracterización clínica y citogenómica de un paciente con CAVP con microdelección 15q11.2 y microdelección 22q11.2 en mosaico.

MATERIAL Y MÉTODOS

Cariotipo bandas GTG, FISH sonda N25 (Vysis) y microarreglos DNA Cytoscan 750K Affymetrix.

REPORTE DE CASO

Se describe masculino de 38 días de vida, madre de 35 años con diabetes mellitus tipo 2 con descontrol metabólico durante el embarazo. Nace a las 33 semanas por preeclampsia. El ecocardiograma reporta CAVP, calcio iónico en 3 ocasiones menor a 1, en exploración física se encuentran nariz de aspecto tubular, pabellones auriculares dismórficos. Fallece a los 39 días por sepsis.



Figura 1. Características craneofaciales.

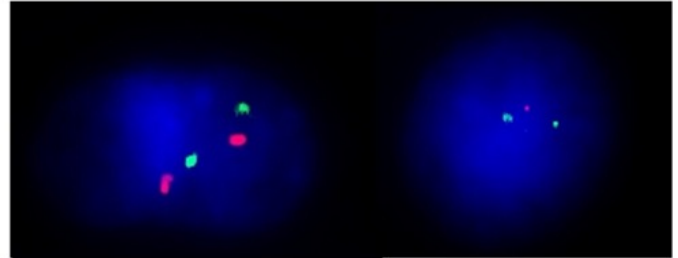


Figura 2. Vysis DiGeorge Region Probe. LSI N25 spectrum orange, LSI ARSA spectrum green. nuc ish 22q11.2(N25x1)[13]/22q11.2(N25x2)[73]

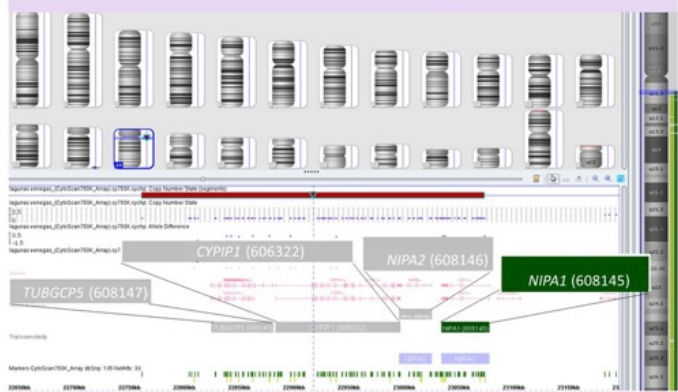


Figura 3. Microarreglos DNA Cytoscan 750K Affymetrix. arr[GRCh37] 15q11.2(22770422_23082237)x1

RESULTADO

En el análisis citogenómico se observó:
46,XY[25].nuc ish 22q11.2(N25x1)[13]/22q11.2(N25x2)[73].arr[GRCh37] 15q11.2(22770422_23082237)x1

DISCUSIÓN

El paciente presenta características compatibles con síndrome de microdelección 15q11.2 y de microdelección 22q11.2 y no es posible determinar el posible efecto aditivo del antecedente de madre con DM2 dado que en estos casos el riesgo relativo para defectos cardíacos es de 3.96⁵, así como la contribución de SNV no evaluadas.

CONCLUSIONES

La CAVP es un reto diagnóstico al momento de establecer la etiología, en este caso fue posible atribuir la causa a la coexistencia de dos desórdenes genómicos. Con este trabajo resaltamos la importancia de realizar un buen abordaje y el uso adecuado de las herramientas de citogenética molecular para dar un diagnóstico y asesoramiento apropiado.

REFERENCIAS:

- Cao, R., Liu, S., Liu, C., Chen, S., Li, F., Sun, K., & Xu, R. (2017). Duplication and Deletion of 22q11 Associated with Anomalous Pulmonary Venous Connection. *Pediatric Cardiology*, 39(3), 585–590. doi:10.1007/s00246-017-1794-3
- van Nesselrooij, A., Lugthart, M. A., Clur, S. A., Linskens, I. H., Pajkrt, E., Rammeloo, L. A., Rozendaal, L., Blom, N. A., van Lith, J., Knegt, A. C., Hoffer, M., Aten, E., Santen, G., & Haak, M. C. (2020). The prevalence of genetic diagnoses in fetuses with severe congenital heart defects. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*, 22(7), 1206–1214. https://doi.org/10.1038/s41436-020-0791-8
- Campbell, I. (2018). What is new with 22q? An update from the 22q and You Center at the Children's Hospital of Philadelphia. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 176(10), pp.2058-2069
- Williams, S. G., Nakev, A., Guo, H., Frain, S., Tenin, G., Liakhovitskaia, A., Saha, P., Priest, J. R., Hentges, K. E., & Keavney, B. D. (2020). Association of congenital cardiovascular malformation and neuropsychiatric phenotypes with 15q11.2 (BP1-BP2) deletion in the UK Biobank. *European journal of human genetics : EJHG*, 28(9), 1265–1273. https://doi.org/10.1038/s41431-020-0626-8
- Øyen, N., Diaz, L. J., Leirgul, E., Boyd, H. A., Priest, J., Mathiesen, E. R., Quertermous, T., Wohlfahrt, J., & Melbye, M. (2016). Prepregnancy Diabetes and Offspring Risk of Congenital Heart Disease: A Nationwide Cohort Study. *Circulation*, 133(23), 2243–2253. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017465

GEM-15

Cutis verticis gyrata congénito en una paciente con síndrome Turner

Jessica Paola Cruz Cruz, Instituto de Genética Humana | Christian Peña Padilla, Centro de Registro e Investigación sobre Anomalías Congénitas (CRIAC), Servicio de Genética HCJIM | Laura Leticia Vega Silva, Centro de Registro e Investigación sobre Anomalías Congénitas (CRIAC), Servicio de Genética HCJIM | Guadalupe Elena Morales Domínguez, Centro de Registro e Investigación sobre Anomalías Congénitas (CRIAC), Servicio de Genética HCJIM | Alejandra Baldomero López, Centro de Registro e Investigación sobre Anomalías Congénitas (CRIAC), Servicio de Genética HCJIM | Fernando Hernández Camarena, Servicio de Patología, Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde | Lucina Bobadilla Morales, Instituto de Genética Humana Dr. Enrique Corona Rivera, Centro Universitario de Ciencias de la Salud | Jorge Román Corona Rivera, Instituto de Genética Humana Dr. Enrique Corona Rivera, Centro Universitario de Ciencias de la Salud | paola.cruzjpc@gmail.com

Introducción: El cutis verticis gyrata (CVG) es una genodermatosis caracterizada por pliegues convolutos y surcos profundos del cuero cabelludo que semejan los surcos y circunvoluciones cerebrales. El CVG afecta a 1 de 100,000 hombres y a 0.026 de cada 100,000 mujeres. Se clasifica en primario o secundario a otras patologías, siendo este último, rara vez congénito (CVGC), mayormente asociado a tumores como nevos intradérmicos cerebriformes o neurofibromas, o bien, a síndromes como el Noonan, Beare-Stevenson, Down y Turner (ST).

Objetivo(s): Presentar el primer caso de CVGC una paciente mexicana con ST.

Material(es) y Método(s): Recién nacida femenina producto de la G4 de madre de 38 años, nació a las 39.5 semanas, sin complicaciones, con peso 3635 g (P75), talla 49 cm (P50), perímetro cefálico 33.1 cm (P25). A la exploración física con CVGC circunscrito a un área alopecica extensa en la región fronto-parieto-occipital izquierda, nevus flemmeus, cuello corto con piel redundante, linfedema acral, hipoplasia ungueal y línea Sydney bilateral.

Resultado(s): El ecocardiograma identificó hipoplasia de arco aórtico transverso, comunicación interventricular, ducto arterioso permeable y foramen ovale permeable. La biopsia del CVGC mostró infiltrado inflamatorio mixto por células mononucleares y polimorfonucleares perianexial inespecífica. Cariotipo: mos 45,X[19]/46,X,+mar[1]. FISH: nuc ish(DXZ1)x1[196/200]/(DXZ1)x2[4/200].

Conclusión(es): La literatura dermatogenética reconoce al CVGC como una manifestación del ST, aunque infrecuente y de prevalencia aún desconocida. La hipótesis propuesta en el ST implica la ocurrencia de un linfedema severo de la piel cabelluda y su posterior compresión por el útero, lo que fija la piel linfedematosa, resultando en la formación de los pliegues característicos del CVGC. Los resultados de las biopsias de piel en estas pacientes han variado de hipertrofia del tejido conectivo o cambios hamartomatosos en siete pacientes, a piel normal en tres, incluyendo nuestra proposita, no identificando argumentos para fundamentar otra hipótesis o contradecir la previa.



CUCS

Cutis verticis gyrata congénito en una paciente con síndrome Turner

Jessica Paola Cruz-Cruz¹, Christian Peña Padilla², Laura Leticia Vega-Silva², Guadalupe Elena Morales-Domínguez², Alejandra Baldomero-López², Fernando Hernández-Camarena³, Lucina Bobadilla-Morales^{1,2}, Jorge Román Corona-Rivera^{1,2}

¹Instituto de Genética Humana "Dr. Enrique Corona Rivera", Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara; ²Centro de Registro e Investigación sobre Anomalías Congénitas (CRIAC), Servicio de Genética, Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca"; ³Servicio de Patología, Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde", Guadalajara, Jalisco, México

DOI:10.24245/2429-2698.153

Palabras clave: Síndrome Turner, Cutis Verticis Gyrate, genodermatosis



Hospital Civil de Guadalajara
"Dr. Juan I. Menchaca"

Introducción

El cutis verticis gyrata (CVG) es una genodermatosis caracterizada por pliegues convolutos y surcos profundos del cuero cabelludo que semejan los surcos y circunvoluciones cerebrales. El CVG afecta a 1 de 100,000 hombres y a 0.026 de cada 100,000 mujeres, se han reportado 12 casos previamente. Se clasifica en primario o secundario a otras patologías, siendo este último, rara vez congénito (CVGC), mayormente asociado a tumores como nevos intradérmicos cerebriformes o neurofibromas, o bien, a síndromes como el Noonan, Beare-Stevenson, Down y Turner (ST).

Objetivo

Presentar el primer caso de CVGC una paciente mexicana con ST.

Material y métodos

Recién nacida femenina producto de la G4 de madre de 38 años, nació a las 39.5 semanas, sin complicaciones, con peso 3635 g (P75), talla 49 cm (P50), perímetro cefálico 33.1 cm (P25). A la exploración física (figura 1) se observa CVGC circunscrito a un área alopecíca extensa, *nevus flemmeus*, cuello corto con piel redundante, linfedema acral, hipoplasia ungüeal y línea Sydney bilateral.



Fig. 1. Manifestaciones clínicas a) Presencia de Cutis Verticis Gyrate Congénita b) Nótese cuello corto con piel redundante.

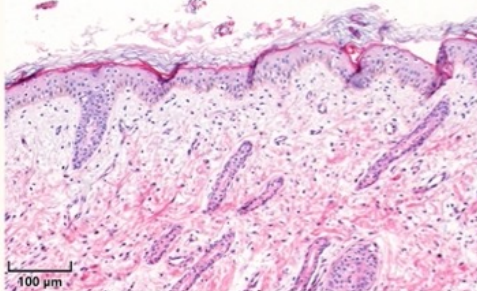


Fig. 2. Estudio histopatológico. Se observa infiltrado inflamatorio mixto por células mononucleares y polimorfonucleares perianexial inespecífica.

Resultados

Se realizó biopsia del CVGC, cariotipo de sangre periférica (Figura 2) y FISH (Figura 3). Se reportan los casos previamente reportados de Síndrome Turner y CVG (Tabla 1).

Agradecimientos

Al programa PROINPEP de la Universidad de Guadalajara.

Bibliografía

1. Peña Fox et al. *Pediatric Dermatology* (2015) 22 (2), 142-146
2. Larralde, M. et al. *Pediatric Dermatology* (1998) 15 (1), 18-22.
3. Snyder, M.C. et al. *Plastic and reconstructive surgery* (2002) 110 (3), 818-821.

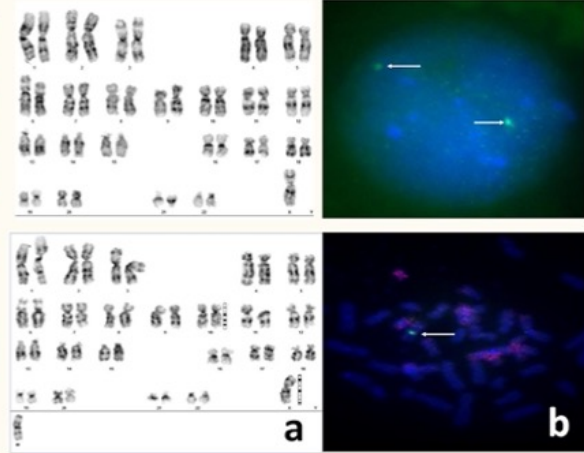


Fig. 3. a) Cariotipo: mos 45,X[19]/46,X,+mar[1]. b) Estudio de FISH: nuc ish(DXZ1)x1[196/200]/(DXZ1)x2[4/200]. La señal verde corresponde al cromosoma X.

Tabla 1. Reportes previos de cutis verticis gyrata.

Autor (año)	Cariotipo	Cutis verticis gyrata		Biopsia	
		Tamaño (cm)	Localización		Cabello sobre la lesión
Romana et al. (1989)	45,X	-	Temporal izquierdo	-	Piel normal con hipertrofia de tejido conectivo
Hernandez Rastrollo et al. (1993)	45,X	NR	-	-	Hipertrofia de tejido conectivo
Larralde et al. (1998)	45,X	5 x 6	Frontal derecho	Ausente	No
	45,X/46,X,X	-	Frontal izquierdo	Ausente	Piel normal con múltiples estructuras pilosebáceas, múltiples glándulas y conductos sudoríferos
	45,X	7	Occipucio	Ausente	Disminución de tejido elástico y aumento de depósitos de mucina
Parolin-Marinoi Snyder Mary, et al. (2002)	45,X	5 x 4.5	Occipucio	Escaso	Piel normal
	45,X	3 x 2	-	Ausente	Epidermis normal con bandas fibrosas gruesas de colágeno en la dermis reticular y superficial
Auada Miriam P, et al. (2004)	45,X	5 x 8	Parietal derecho	Ausente	Piel y tejido subcutáneo normales
	45,X	5 cm x 4 cm	Temporal derecho	Presente	Hamartoma de tejido conectivo: mayor número de fibras de colágeno en la dermis reticular; hebras de colágeno divididas en pequeños conglomerados de las células grasas subcutáneas en microbulbos, escasez de vaso; fibras elásticas fragmentadas y cortas
Debeer et al. (2005)	45,X	3 x 2	Parietal izquierdo	Escaso	No
	45,X	5 x 3	Unión fronto-parietal	Escaso	Compatible con nevus de mucina congénita
Nayek et al. (2011)	45,X	-	Occipucio	Ausente	No
Presente reporte	mos 45,X[19]/46,X,+mar[1]	8x6.5	Fronto-parietal-occipital izquierdo	Ausente	Infiltrado inflamatorio mixto por células mononucleares y polimorfonucleares perianexial inespecífica.

Discusión y conclusiones

La literatura dermatogenética reconoce al CVGC como una manifestación del ST, aunque infrecuente y de prevalencia aún desconocida. La hipótesis propuesta en el ST implica la ocurrencia de un linfedema severo de la piel cabelluda y su posterior compresión por el útero, lo que fija la piel linfedematosa, resultando en la formación de los pliegues característicos del CVGC. Los resultados de las biopsias de piel en estas pacientes han variado de hipertrofia del tejido conectivo o cambios hamartomatosos en siete pacientes, a piel normal en tres, incluyendo nuestra *proposita*, no identificando argumentos para fundamentar otra hipótesis o contradecir la previa.

GEM-16

Deficiencia de fructosa-1,6-bisfosfatasa: reporte de un caso

Eduardo Salazar Valenzuela, Hospital Pediátrico de Sinaloa | María del Carmen Chima Galán, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre | Yuritzi Santillán Hernández, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre | Eduardo Llausás Magaña, Hospital Pediátrico de Sinaloa | Carlos Manuel Juaristi Manrique, Centogene GmbH | Jesús Ernesto Dueñas Arias, Hospital Pediátrico de Sinaloa | eduardosalazarvalenzuelapay@gmail.com

Introducción: La deficiencia de fructosa 1,6-bisfosfatasa (FBP1) es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva causada por la mutación del gen FBP1, se caracteriza por episodios recurrentes de hipoglucemia, cetosis y acidosis láctica. Los síntomas de las personas afectadas son inespecíficos y se confunden fácilmente con otros trastornos metabólicos. Con un diagnóstico precoz y un tratamiento estricto, el pronóstico a largo plazo de la deficiencia de FBP1 es excelente, lo que destaca la importancia de la confirmación molecular precoz.

Objetivo(s): Describir el caso clínico de un paciente con FBP1, estudiado a través de secuenciación que incluye análisis de CNV basado en NGS.

Material(es) y Método(s): Caso clínico pediátrico de FBP1. Se realiza historia clínica genética, secuenciación que incluye análisis de CNV basado en NGS.

Resultado(s): Masculino de 3 años, producto de segunda gesta, sin antecedentes familiares de interés. Con adecuado desarrollo psicomotor. Inicia su padecimiento a los 2 años, presentando múltiples hospitalizaciones, requiriendo manejo en terapia intensiva por 19 días, por presentar abdomen agudo, hipoglucemias recurrentes, acidosis metabólica con hiperlactatemia, edema cerebral, hepatoesplenomegalia e intolerancia al ayuno, en una ocasión requirió intubación por 17 días, durante dicha estancia se inició abordaje para error innato de metabolismo. Se identificó una variante probablemente patogénica homocigótica en el gen FBP1 y se confirma el diagnóstico genético de deficiencia de fructosa-1,6 bisfosfatasa autosómica recesiva (Deleción del exón 1, la cual abarca la región genómica (chr9:97401414-97401626)).

Conclusión(es): La deficiencia de FBP1 suele ser fatal en la infancia y la niñez temprana. Por tanto, el diagnóstico precoz y el tratamiento oportuno son fundamentales para prevenir la mortalidad precoz. Este caso enfatiza la importancia del diagnóstico molecular temprano en cualquier niño que presente estos síntomas.



DEFICIENCIA DE FRUCTOSA-1,6-BISFOSFATASA: REPORTE DE UN CASO

Eduardo Salazar-Valenzuela¹, María del Carmen Chima-Galán³, Yuritzi Santillán Hernández², Eduardo Llausás Magaña¹, Carlos Manuel Juaristi Manrique⁴, Jesús Ernesto Dueñas Arias¹

¹Servicio de Genética Médica Hospital Pediátrico de Sinaloa, ²Servicio de Genética Médica, ³División de Medicina Genómica, Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" ISSSTE, ⁴Centogene GmbH. eduardosalazarvalenzuelapay@gmail.com



Introducción

La deficiencia de fructosa 1,6-bisfosfatasa (FBP1) es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva causada por la mutación del gen FBP1, se caracteriza por episodios recurrentes de hipoglucemia, cetosis y acidosis láctica. Los síntomas de las personas afectadas son inespecíficos y se confunden fácilmente con otros trastornos metabólicos. Con un diagnóstico precoz y un tratamiento estricto, el pronóstico a largo plazo de la deficiencia de FBP1 es excelente, lo que destaca la importancia de la confirmación molecular precoz.

Objetivo

Describir el caso clínico de un paciente con FBP1, estudiado a través de secuenciación que incluye análisis de CNV basado en NGS

Material y métodos

Caso clínico pediátrico de FBP1.

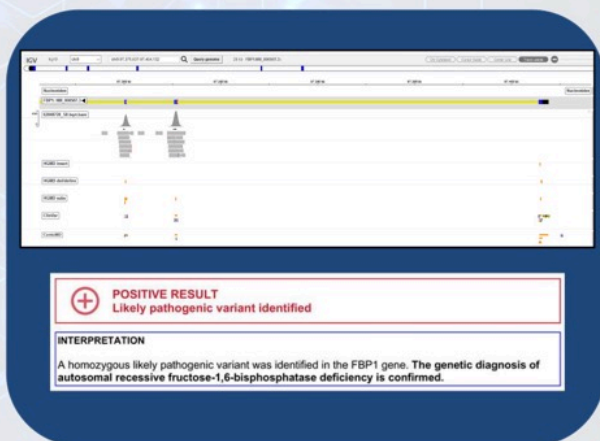
Se realiza historia clínica genética, secuenciación que incluye análisis de CNV basado en NGS

Resultado

Masculino de 3 años, producto de segunda gesta, sin antecedentes familiares de interés. Con adecuado desarrollo psicomotor. Inicia su padecimiento a los 2 años, presentando múltiples hospitalizaciones, requiriendo manejo en terapia intensiva por 19 días, por presentar abdomen agudo, hipoglucemias recurrentes, acidosis metabólica con hiperlactatemia, edema cerebral, hepato-esplenomegalia e intolerancia al ayuno, en una ocasión requirió intubación por 17 días, durante dicha estancia se inició abordaje para error innato de metabolismo. Se identificó una variante probablemente patogénica homocigótica en el gen FBP1 y se confirma el diagnóstico genético de deficiencia de fructosa-1,6 bisfosfatasa autosómica recesiva (Delección del exón 1, la cual abarca la región genómica chr9:97401414-97401626).

Conclusión

La deficiencia de FBP1 suele ser fatal en la infancia y la niñez temprana. Por tanto, el diagnóstico precoz y el tratamiento oportuno son fundamentales para prevenir la mortalidad precoz. Este caso enfatiza la importancia del diagnóstico molecular temprano en cualquier niño que presente estos síntomas.



Pérdida de exón 1 del gen *FBP1* en estado homocigoto.

Referencias

1. Mahmut Cerkez Ergoren. Turk J Biochem 2020; 45(5): 613–616.
2. Herzog et. al, 2001. J Inherit Metab Dis. Feb;24(1):87-8.
3. Jiaying cao 2021. Research Square.
4. Jing-Ru Lu 2017. Chin Med J 2017;130:2009-10.

GEM-17

Delección 15q26.3 en una paciente con talla baja atribuible a haploinsuficiencia del gen *igflr*

Yaneris Maibeth Romero Bolaño, Servicio de Genética y Unidad de Citogenética, Hospital Civil de Guadalajara ?Dr. Juan I. Menchaca?, Centro Universitario de Ciencias de la Salud (CUCS); Universidad de Guadalajara (UdG), Guadalajara, México. | Guadalupe Elena Morales Domínguez, 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” | Lucina Bobadilla Morales, 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” | yaneris.romero1286@gmail.com

Introducción: La haploinsuficiencia del gen del receptor del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF1R) secundaria a deleciones de la región 15q26.3 (OMIM 270450) es una causa infrecuente de talla baja (TB). Los casos reportados se han identificado en bebés pequeños para su edad gestacional (PEG) con TB posnatal que presentan manifestaciones generalmente leves del síndrome de microdelección 15q26.3 (OMIM 612626).

Objetivo(s): Presentar una paciente con TB que nació PEG, atribuible a haploinsuficiencia del gen IGF1R debida a una delección heterocigota de 3Mb en 15q26.3

Material(es) y Método(s):

Resultado(s): Proposita de 2 años, producto de primera gestación de padres jóvenes, sanos y no consanguíneos. Nació PEG a las 36 semanas, con peso de 2,200 g y talla de 44 cm. Desarrollo psicomotor normal. Tratada con hGH desde 6 meses previos. A los 2 años 8 meses: peso: 13 kg (-0.4 DE), talla: 80 cm (-3.15 DE), perímetro cefálico: 45.5 cm (-2.36 DE), braquicefalia, fisuras oblicuas hacia arriba, epicanto, comisuras labiales hacia abajo, manos de apariencia pequeña y cuadrada, pezones invertidos. Sus radiografías mostraron escotaduras anteriores en cuerpos vertebrales torácicos y no presenta núcleos de osificación en carpo. Pruebas tiroideas, electrolitos, gasometría venosa, e IGFBP-3 normales. Cariotipo: 46,XX. Panel NGS para TB: delección heterocigota de 3.3 Mb: seq[GRCh37] del(15)(q26.3) cr15:g.98584815-101928130del.

Conclusión(es): El antecedentes de PEG, junto a la TB, dismorfia facial leve y edad ósea retrasada son características concordantes con los casos reportados de haploinsuficiencia del gen IGF1R por delección 15q26.3. Las deleciones de IGF1R tienen un efecto negativo sobre el crecimiento similar al de sus mutaciones, mientras que las deleciones 15q26 más proximales se asocian a cardiopatía, epilepsia, hernia diafragmática y anomalías renales. Aunque la región delecionada incluye los genes ADAMTS17 y CHSY, la paciente no presenta manifestaciones atribuibles. La respuesta a la hGH en estos pacientes es moderada.



DELECIÓN 15q26.3 EN UNA PACIENTE CON TALLA BAJA ATRIBUIBLE A HAPLOINSUFICIENCIA DEL GEN *IGF1R*

Romero-Bolaño Yaneris Maibeth¹, Morales-Domínguez Guadalupe Elena¹, Peña-Padilla Christian¹, Lucina Bobadilla-Morales^{1,3}, Corona-Rivera Jorge Román^{1,3}.

¹Servicio de Genética y Unidad de Citogenética, Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca", Centro Universitario de Ciencias de la Salud (CUCS); Universidad de Guadalajara (UdG), Guadalajara, México;

³Instituto de Genética Humana "Dr. Enrique Corona Rivera", CUCS, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, México
rocorona@cucs.udg.mx



Introducción. La haploinsuficiencia del gen del receptor del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (*IGF1R*) secundaria a deleciones de la región 15q26.3 (OMIM 270450) es una causa infrecuente de talla baja (TB). Los casos reportados se han identificado en bebés pequeños para su edad gestacional (PEG) con TB posnatal que presentan manifestaciones generalmente leves del síndrome de microdelección 15q26.3 (OMIM 612626).

Objetivo: Presentar una paciente con TB que nació PEG, atribuible a haploinsuficiencia del gen *IGF1R* debida a una deleción heterocigota de 3Mb en 15q26.3

Resultados. *Proposita* de 2 años, producto de primera gestación de padres jóvenes, sanos y no consanguíneos. Nació PEG a las 36 semanas, con peso de 2.200 g (p25) y talla de 44 cm (p3). Desarrollo psicomotor normal. Tratada con hGH desde 6 meses previos. A los 2 años 8 meses: peso: 13 kg (-0.4 DE), talla: 80 cm (-3.15 DE), perímetro cefálico: 45.5 cm (-2.36 DE), braquicefalia, fisuras oblicuas hacia arriba, epicanto, comisuras labiales hacia abajo, manos de apariencia pequeña y cuadrada, pezones invertidos. Sus radiografías mostraron ausencia de núcleos de osificación en carpo (Fig. 2). Pruebas tiroideas, electrolitos, gasometría venosa, e IGF1-3 normales. Cariotipo: 46,XX. Panel NGS para TB: deleción heterocigota de 3.3 Mb: seq[GRCh37] del(15)(q26.3) chr15:g.98584815-101928130del.

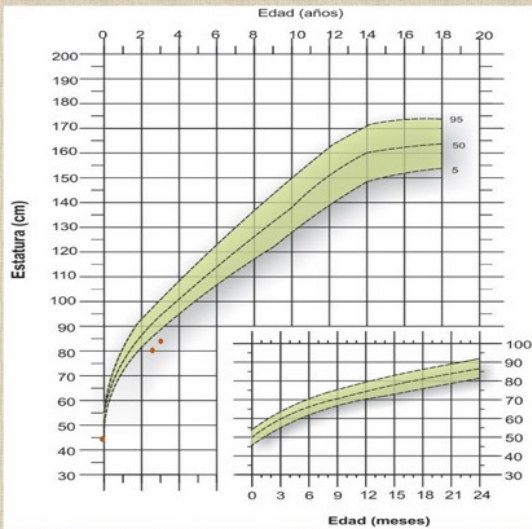


Figura 1. Tabla de Crecimiento

Agradecimientos: Al apoyo del Programa PROINPEP de la Universidad de Guadalajara.

Bibliografía: 1. Poot, M., et al. European journal of medical genetics. 2013.
2. Benbouchta, Y., et al. Italian journal of pediatrics. 2021

Tabla 1. Manifestaciones clínicas en pacientes con del 15q26.3. Modificado de M. Poot et al., 2013 (1).

Manifestaciones Clínicas	Reportes previos n=38 (100%)	Proposita
Talla baja	23/38 (60.5%)	+
Bajo peso	16/38 (42.1%)	+
Microcefalia	12/38 (31.5%)	+
Cara triangular	8/38 (21%)	-
Hipertelorismo	5/38 (13.1%)	-
Cardiopatía	6/38 (15.7%)	-
Braquidactilia	6/38 (15.7%)	-
Clinodactilia de V dedos	7/38 (18.4%)	-
Hiperlaxitud articular	5/38 (13.1%)	-
Pie equino varo	3/38 (7.8%)	-
Retraso del desarrollo	17/38 (44%)	-
Discapacidad intelectual	9/38 (23.6%)	-
Edad ósea retrasada	3/38 (7.8%)	+
Deleción en <i>IGF1R</i>	38/38 (100%)	+



Figura 2. Rx de mano a la edad de 2 años y 1 mes. AB: Ausencia de núcleos de osificación en Carpos. Edad ósea = 0 meses

Conclusión. El antecedente de PEG, junto a la TB, dismorfia facial leve y edad ósea retrasada (2), son características concordantes con los casos reportados de haploinsuficiencia del gen *IGF1R* por deleción 15q26.3. Las deleciones de *IGF1R* tienen un efecto negativo sobre el crecimiento similar al de sus mutaciones, mientras que las deleciones 15q26 más proximales se asocian a cardiopatía, epilepsia, hernia diafragmática y anomalías renales. La deleción de genes contiguos explica la variabilidad del fenotipo, siendo la talla baja, las alteraciones esqueléticas y el retraso del desarrollo las manifestaciones más significativas (Tabla 1). Aunque la región delecionada abarca los genes: *ADAMTS17*, *ALDH1A3*, *CERS3*, *CHSY1*, *LINS1* y *MEF2A*, tras la revisión del fenotipo de cada uno de estos en haploinsuficiencia, determinamos que la paciente no presenta manifestaciones atribuibles a los mismos.

Descripción epidemiológica de una serie de casos de pacientes pediátricos con GEM- diagnóstico de ataxia crónica en el servicio de Genética Médica de la UMAE 18 Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza" del Centro Médico Nacional La Raza en el periodo de 2015 a 2020.

Yuvia Michelle Barrera Acosta, Instituto Mexicano del Seguro Social | Eugenia Dolores Ruiz Cruz, Instituto Mexicano del Seguro Social | Laura Santana Díaz, Instituto Mexicano del Seguro Social | Luis Leonardo Flores Lagunes, Instituto Nacional de Medicina Genómica, SSA | yuvia_michelle@hotmail.com

Introducción: La ataxia puede ser un síntoma de múltiples patologías. Las ataxias de origen genético suelen tener una presentación crónica y a menudo se diagnostican por la persistencia de síntomas a largo plazo y antecedentes familiares positivos.

Objetivo(s): Realizar una descripción epidemiológica de una serie de casos de pacientes pediátricos con diagnóstico clínico de ataxia crónica del CMN La Raza de 2015 a 2020.

Material(es) y Método(s): Serie de casos de tipo observacional, retrospectivo y transversal. Teniendo una fuente de datos secundaria mediante la revisión de expedientes clínicos.

Resultado(s): Se identificaron 15 pacientes con diagnóstico de ataxia crónica, 33.33% hombres y 66.67% mujeres. El 20% de los pacientes tenía antecedentes familiares de ataxia, y el 13.33% antecedentes de consanguinidad y/o endogamia. La media general de edad de inicio de los síntomas de 4.9 años, 4.8 años para hombres y 5 años para mujeres. El síntoma inicial fue la ataxia para el 46.6%, epilepsia en el 33.3%, mientras las mioclonías, la espasticidad y la hipotonía fueron el síntoma inicial en el 6.6% respectivamente. El 80% presentó síntomas sensoriomotores, el 86.6% presentó síntomas extrapiramidales, el 53.3% síntomas oftalmológicos, el 13.3% anomalías esqueléticas y el 40% presentó epilepsia. Los patrones de herencia identificados fueron AD en el 13.3%, AR en el 33.3%, ligado al X en el 6.6% mientras que en el 46.6% no se identificó. En el 46.6% de los pacientes se estableció un diagnóstico molecular; siendo los genes identificados ATM, CLN3, FA2H, MFSD8, OPA1, ATP1A3, ATP2B3

Conclusión(es): La ataxia fue el síntoma de inicio más frecuente. Los síntomas extrapiramidales fueron los síntomas más prevalentes. Se logró establecer un diagnóstico molecular en el 46.6% de los casos y los genes identificados se han relacionado a patologías tan diversas como SCAR's, lipofuscinosis ceroida neuronal, paraplejía espástica, síndrome BEHR, hemiplejía alternante de la infancia y ataxia ligada al X.

Descripción epidemiológica de una serie de casos de pacientes pediátricos con diagnóstico de ataxia crónica en el servicio de Genética Médica de la UMAE Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza" del Centro Médico Nacional La Raza en el periodo de 2015 a 2020.

Yuvia Michelle Barrera Acosta¹, Eugenia Dolores Ruiz Cruz¹, Laura Santana Díaz¹, Luis Leonardo Flores Lagunes², Karol Carrillo Sanchez², Carolina Molina Garay², Marco Jiménez Olivares², Anallely Muñoz-Rivas², Eugenia Beatriz Villegas Torres², Carmen Aláez Versson²

¹HG Dr. Gaudencio González Garza, CMN La Raza, IMSS, CDMX, México, ²Laboratorio de Diagnóstico Genómico, Instituto Nacional de Medicina Genómica, SSA, CDMX



yuvia_michelle@hotmail.com, draeugenia.ruiz@gmail.com, lflores@inmegen.gob.mx, sandilaur@yahoo.com.mx

Introducción.

La ataxia, definida como una alteración de la coordinación del movimiento muscular voluntario. Puede estar causada por una disfunción cerebelosa o una alteración de las aferencias vestibular o propioceptiva. Se manifiesta con una combinación de inestabilidad de la marcha, dismetría, disidiadocinesia, dislalia y nistagmo. (1) La presencia de ataxias requiere abordaje para su diagnóstico etiológico. Ya que pueden ser causadas por una variedad de procesos patológicos que, en términos generales, pueden dividirse en hereditarios o adquiridos. Existen más de 300 trastornos de origen genético asociados con ataxia, y suelen tener una presentación crónica y a menudo se diagnostican por la persistencia de síntomas a largo plazo y antecedentes familiares positivos. Sin embargo, existe una gran superposición clínica entre las diversas causas de ataxia hereditaria. Por lo que a menudo se requieren pruebas moleculares para establecer un

Objetivo:

Realizar una descripción epidemiológica de una serie de casos de pacientes pediátricos con diagnóstico clínico de ataxia crónica del CMN La Raza de 2015 a 2020.

Material y métodos:

Serie de casos de tipo observacional, retrospectivo y transversal. Teniendo una fuente de datos secundaria mediante la revisión de expedientes clínicos. Se realizó la búsqueda en los registros de consulta diaria del servicio de genética en el periodo del 1 de enero de 2015 al 31 de diciembre de 2020 para identificar los pacientes

Bibliografía:

1. Klockgether T, Mariotti C, Paulson HL. Spinocerebellar ataxia. Nat Rev Dis Prim [Internet]. 2019;5(24):1-21.
2. Wallace SE, Bird TD. Molecular genetic testing for hereditary ataxia: What every neurologist should know. Neurol Clin Pract. 2018;8(1):27-32.

Tabla 1. Sexo, antecedentes familiares y síntoma inicial.

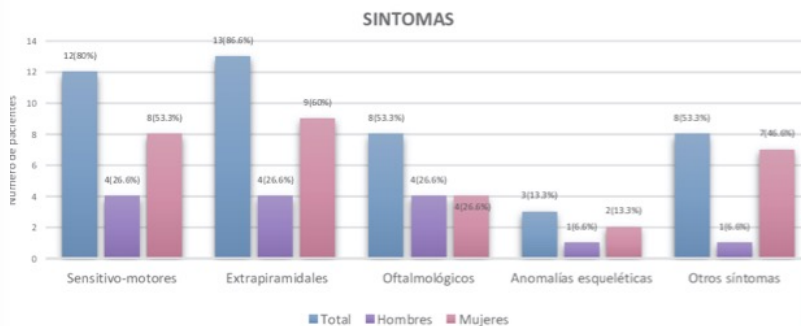
	Total (n=15)	Hombres (n=5)	Mujeres (n=10)
Sexo		5 (33.3%)	10 (66.6%)
Ataxia en la familia	3 (20%)	3 (20%)	0
Consanguinidad y/o endogamia	2 (13.3%)	1 (6.6%)	1 (6.6%)
Síntoma Inicial			
-Mioclonia	1 (6.67%)	0 (0%)	1 (6.6%)
-Epilepsia	5 (33.3%)	1 (6.6%)	4 (26.6%)
-Ataxia	7 (46.6%)	3 (20%)	4 (26.6%)
-Espasticidad	1 (6.6%)	0 (0%)	1 (6.6%)
-Hipotonía	1 (6.6%)	1 (6.6%)	0 (0%)

Tabla 2. Edad promedio de inicio de los síntomas

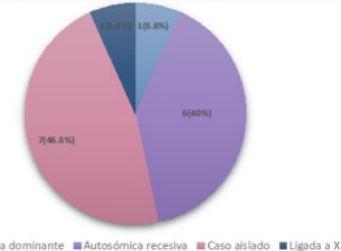
	Total (n=15) (Media)	Hombres (n=5) (Media)	Mujeres (n=10) (Media)	IC
Edad de inicio de los síntomas	4.9 años	4.8 años	5 años	3.4-6.4

Tabla 3. Resumen de genes identificados y fenotipo asociado.

Gen	Herencia	UC	variante identificada	Fenotipo descrito
FA2H	AR	16q23.1	VP homocigótica	Paraplejía espástica 35 Espasticidad, ataxia, distonía atrofia óptica, anomalías oculomotoras, deterioro intelectual progresivo y convulsiones
ATM	AR	11q22.3	VSCI Heterocigótica exón 22. VP heterocigótica exón 23	Ataxia-telangiectasia Ataxia cerebelosa, telangiectasias, defectos inmunitarios y predisposición al cáncer ya a las rupturas cromosómicas
CLN3	AR	16p12.1	VP homocigótica	Lipofuscinosis Ceroida neuronal 3 Demencia progresiva, convulsiones e insuficiencia visual progresiva
ATP1A3	AD	19q13.2	VSCI Heterocigótica intrón 8*	Hemiplejía alterante de la infancia tipo 2 Hemiplejía o cuadriplejía episódica, posturas distónicas, movimientos coreoatetoides, movimientos oculares anormales, retraso en el desarrollo y deterioro cognitivo progresivo
WWOX	AR	16q23	VP Heterocigoto compuesto	Encefalopatía epiléptica y del desarrollo Encefalopatía epiléptica, convulsiones refractarias hipotonía axial severa y desarrollo psicomotor profundamente alterado, microcefalia, degeneración de la retina
ATP2B3	XLR	Xq28	VP Hemicigoto	Ataxia espinoocerebelosa ligada al cromosoma X 1 Hipotonía neonatal, retraso en el desarrollo motor, ataxia, disartria y movimientos oculares lentos
MFS08	AR	4q28.2	VP homocigótica	Lipofuscinosis Ceroida, neuronal 7 Convulsiones, deterioro motor, regresión mental, mioclonías, alteraciones del habla, pérdida de la visión y trastornos de la personalidad



Patrón de herencia



Conclusiones:

- La edad promedio de inicio de los síntomas fue alrededor de los 5 años
- La ataxia fue el síntoma inicial más frecuente.
- Los síntomas extrapiamidales fueron los síntomas más prevalentes.
- El patrón de herencia identificado con mayor frecuencia fue el autosómico recesivo.
- En el 46.6% de los pacientes se estableció un diagnóstico molecular.
- Los genes identificados se han relacionado a patologías tan diversas como Ataxia telangiectasia, lipofuscinosis ceroida neuronal 7, paraplejía espástica 35, lipofuscinosis ceroida neuronal 3, hemiplejía alterante de la infancia tipo 2, encefalopatía epiléptica y del desarrollo, ataxia espinoocerebelosa ligada al cromosoma X 1.

GEM-19

Descripción fenotípica de tres pacientes con diferentes cariotipos de monosomía 21

Ivon Romero Valenzuela, Centro de Registro e Investigación sobre Anomalías Congénitas (CRIAC) | Jorge Román Corona Rivera, Servicio de Genética, Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca. (CRIAC) | Lucina Bobadilla Morales, Servicio de Genética, Hospita. Instituto de Genética Humana Dr. Enrique Corona Rivera, CUCS, UdG | Alfredo Corona Rivera, Instituto de Genética Humana Dr. Enrique Corona Rivera, CUCS, Universidad de Guadalajara | novi_romval@hotmail.com

Introducción: La monosomía 21(M21) es una anomalía cromosómica rara, que puede ocurrir como monosomía completa (MC), mosaicismo (MS) y deleción parcial (MP). Se asocia con cardiopatías, convulsiones, deterioro motor, discapacidad intelectual (DI), microcefalia y dificultad respiratoria. El fenotipo asociado a la pérdida cromosómica va desde sólo DI a malformaciones mayores (MMS), pudiendo corresponder a cualquier tipo de M21.

Objetivo(s): Descripción fenotípica de diferentes tipos de M21 y revisión en literatura.

Material(es) y Método(s): Se evalúan clínicamente tres pacientes no relacionados con caracterización de fenotipo, Cariotipo y FISH, y se comparan con la literatura.

Resultado(s): P1. 3 años 8 meses, padres no consanguíneos (PnC), sanos. Prenatalmente solo Restricción del crecimiento intrauterino (RCIU). Al nacimiento: Peso: 1735 g (p25), talla: 41 cm (p25), PC: 27.5 cm (

Conclusión(es): Las MMS son reportadas 54% MS y 63.6% MC. Las características más prevalente son: RCIU, microcefalia, DI, cardiopatías, DAS y micrognatia; dicho fenotipo lo comparten todos los tipos de M21, esperando MMS en la MC y hasta DI en MP, coincidiendo con la literatura y planteando éstas como indicativo de cariotipo.

DESCRIPCIÓN FENOTÍPICA DE TRES PACIENTES CON DIFERENTES CARIOTIPOS DE MONOSOMÍA 21

Romero-Valenzuela Ivón1, Corona-Rivera Jorge Román1, 2, Bobadilla-Morales Lucina2, Corona-Rivera Alfredo2. 1 Centro de Registro e Investigación sobre Anomalías Congénitas (CRIAC), Servicio de Genética, Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca"; 2 Instituto de Genética Humana "Dr. Enrique Corona Rivera", CUCS, Universidad de Guadalajara

ccoronar@gmail.com

Palabras clave: Monosomía 21, fenotipo, cariotipo.

Introducción. La monosomía 21(M21) es una anomalía cromosómica rara, que puede ocurrir como monosomía completa, mosaicismo y deleción parcial. Se asocia con cardiopatías, convulsiones, deterioro motor, discapacidad intelectual (DI), microcefalia y dificultad respiratoria. El fenotipo asociado a la pérdida cromosómica va desde sólo DI a malformaciones mayores pudiendo corresponder a cualquier tipo de M21, como se aprecia en la tabla 1.

Objetivos. Descripción fenotípica de diferentes tipos de M21 y revisión en literatura.

Materiales y métodos. Se evalúan clínicamente tres pacientes no relacionados con caracterización de fenotipo, Cariotipo y FISH, y se comparan con la literatura.

Resultados. P1 (fig. 1-a) 3 años 8 meses, padres no consanguíneos (PnC), sanos. Al nacimiento: Peso: 1735 g (p25), talla: 41 cm (p25), PC: 27.5 cm (<p10). Cariotipo y FISH en figura 1-b y 1-c. P2 (fig. 2-a) 1 año. Peso 9.510kg (-0.21DE), talla 75cm (0.16DE), PC 44cm (-1.15DE), cariotipo se muestra en figura 2-b. P3 (fig.3-a). 40.3 SDG, PnC, sanos. RCIU III. Peso 1430 g (<p3), talla 43.2cm (<p3), PC 28.7cm (<p3). Estudio citogenético en figura 3-b y 3-c.



Figura 1: a) Características craneofaciales de P1, b) 45,XX,-21, c) FISH mucosa: nuc ish(ETO,AML1)x2[174/200],(ETO)x2,(AML1)x1[20/200],(ETO)x2,(AML1)x3[8/200].

Tabla 1. Características fenotípicas por tipo de M21.

Fenotipo	Monosomía parcial				
	28	12	P1	P2	P3
Craneofacial					
Microcefalia	17/28	12/12	+	-	+
Occipucio plano	1/28	0/12	-	+	-
Frente prominente	4/28	1/12	+	+	+
Perfil facial plano	3/28	1/12	+	+	-
Nariz de base ancha	8/28	8/12	-	+	-
Narinas antevertidas	2/28	1/12	-	+	-
Epicanto	7/28	4/12	-	+	-
Filtrum liso	9/28	8/12	+	-	-
Micrognatia	5/28	9/12	+	-	+
Pit facial/Hendiduras faciales	5/28	2/12	-	-	+
Neurológico					
Hiponotia	4/28	3/12	+	+	+
Retraso del desarrollo/DI	21/28	9/12	+	+	+
Epilepsia	2/28	3/12	+	+	-
Cardiovascular					
CIA	10/28	7/12	+	-	-
Estenosis de arteria pulmonar	0/28	1/12	+	-	-
Arteria aberrante subclavía	0/28	0/12	-	-	+
Aorta bivalva	0/28	0/12	-	-	+
Oftalmológico					
Exoforia	2/28	0/12	+	-	-
Glaucoma congénito	1/28	0/12	-	-	+
Auriculares					
Orejas de implantación baja	7/28	8/12	+	-	+
Rotación posterior	0/28	1/12	+	-	+
Displasias auriculares	12/28	12/12	+	+	+
Gastrointestinal					
Pancreas anular	1/28	0/12	-	-	+
Bandas de Ladd	0/28	0/12	-	-	+
Malrotación intestinal	0/28	0/12	-	-	+
Esquelético					
Hemivertebra	1/28	0/12	+	-	-
Costillas supernumerarias	1/28	0/12	+	-	-
Manos de apariencia larga	5/28	1/12	+	-	-
Clinodactilia de 5to dedos	1/28	1/12	+	+	-
Pectus excavatum	0/28	1/12	-	-	+
RCIU	13/28	6/12	+	-	+

Conclusiones. Las malformaciones mayores son reportadas 54% MS y 63.6% MC. Las características más prevalente son: RCIU, microcefalia, DI, cardiopatías, DAS y micrognatia, como se aprecia en la tabla 1. Dentro de las malformaciones mayores se encuentran más comúnmente la CIA como cardiopatía, siendo que otras sólo se han reportado en pacientes con mosaicismo y M21 completa, que aunque todos los tipos de M21 pueden presentarlo se aprecia la correlación entre el tipo de M21 y la pérdida cromosómica, concluyendo que podemos esperar malformaciones mayores en la MC y hasta DI en MP, así como un tiempo variable de supervivencia en teoría relacionado con el tipo de M21, coincidiendo con la literatura y planteando los fenotipos más prevalentes como indicativas de cariotipo por sospecha de M21.



Figura 2: a) Características craneofaciales de P2 con M21 parcial, b) 46,XX,del(21)(q11)

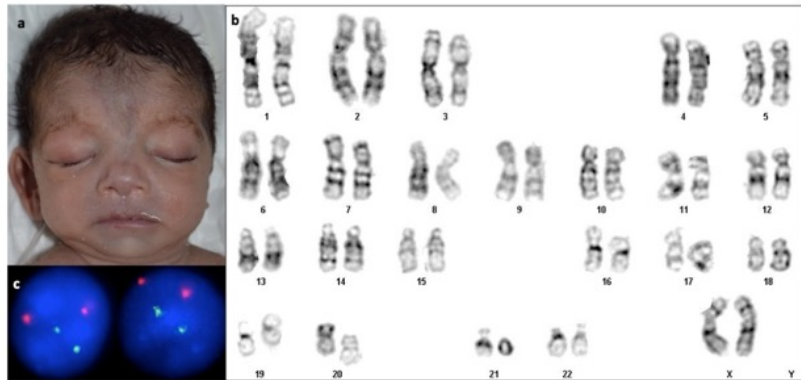


Figura 3: a) Fenotipo craneofacial de P3, b) Cariotipo 46,XX,-21,+mar y c) FISH sangre periférica nuc ish(AML1,ETO)x2[200].

Agradecimientos. Al apoyo del Programa PROINPEP de la Universidad de Guadalajara

Bibliografía.
Huret et al. Clin Genet 1995; 48: 140-147
Osjak et al. Clinical Dysmorphology 2020, 29:165-166
Torral-Lopez et al. / Gene 510 (2012) 175-179

GEM-20

DetECCIÓN DE SÍNDROME DE PEUTZ-JEGHERS EN PACIENTE DE 4 AÑOS Y ANÁLISIS DE SEGREGACIÓN FAMILIAR: REPORTE DE CASO

Pedro Rodríguez Gómez, *IMSS CMN LA RAZA* | Laura Santana Díaz, *IMSS CMN La raza* | Luis Leonardo Flores Lagunez, *Laboratorio de Diagnostico Genómico. Instituto Nacional de Medicina Genómica, SSA* | Eugenia Dolores Ruiz Cruz, *Centro Médico Nacional "La raza"* | rodriguez.pedro100@gmail.com

Introducción: El síndrome Peutz-Jeghers es un síndrome autosómico dominante de predisposición hereditaria al cáncer resultado de la mutación en el gen supresor tumoral STK11. Se caracteriza por la aparición de poliposis hamartomatosa y pigmentación mucocutánea. El diagnóstico se establece alrededor de la adolescencia y más frecuente en la vida adulta. El diagnóstico temprano permite establecer un protocolo preventivo lo que disminuye el riesgo de cáncer. Presentamos un caso familiar de una paciente de 4 años con tumoración en región anal asociada a sangrado y su padre de 42 años con pigmentación mucocutánea. Así como familiares en línea paterna con antecedente de Ca de Colón.

Objetivo(s): Presentar el caso del diagnóstico temprano por exoma clínico de una familia con síndrome de Peutz-Jeghers posterior a la detección de una niña de 4 años.

Material(es) y Método(s): En el caso índice y su padre se analizaron las regiones codificantes y las regiones de empalme a ambos lados de cada exón de 94 genes asociados con síndromes de predisposición a cáncer hereditario. Se analizaron 284 SNPs asociadas al desarrollo de cáncer por GWAS.

Resultado(s): Por medio del análisis de secuenciación de exoma se encontró una variante que genera duplicación de un nucleótido que origina un cambio de aminoácidos y un corrimiento del marco de lectura con codón de terminación prematura en el gen STK11 y se reporta como patogénica en ClinVar. Se orienta el manejo de la familia a una conducta preventiva con intervenciones multidisciplinarias.

Conclusión(es): El diagnóstico del síndrome de Peutz-Jeghers se confirma con las pruebas de biología molecular y puede ser detectado de forma temprana, incluso antes de la edad en que deben iniciar las intervenciones, además, estas pruebas permiten el análisis de la segregación de un alelo particular para detectar la enfermedad en otros familiares.



DETECCIÓN DE SÍNDROME DE PEUTZ-JEGHERS EN PACIENTE DE 4 AÑOS Y ANÁLISIS DE SEGREGACIÓN FAMILIAR: REPORTE DE CASO



Rodríguez Gómez Pedro (1), Santana Díaz Laura (1), Flores Lagunes Luis Leonardo (2), K Carrillo-Sanchez (2), C Molina-Garay (2), M Jiménez-Olivares (2), C Aldez Verson. (2)

Médico residente de segundo año de la especialidad en genética médica del Centro Médico Nacional "La Raza", IMSS. (1)

Médico genetista del Centro Médico Nacional "La Raza", IMSS. (1)

Médico especialista C en el Laboratorio de Diagnóstico Genómico. Instituto Nacional de Medicina Genómica, SSA. (2)

Palabras clave: Peutz-Jeghers syndrome, early diagnosis y exome.

INTRODUCCIÓN

El síndrome Peutz-Jeghers (SPJ) es una enfermedad autosómica dominante de predisposición hereditaria al cáncer, resultado de la mutación en el gen supresor tumoral *STK11* ubicado en 19p13.3. Tiene una prevalencia de 1/25,000-280,000. Se caracteriza por la aparición de poliposis hamartomatosa y pigmentación mucocutánea. El diagnóstico se establece alrededor de los 42±10 años y se hace más frecuentemente después de los 6 años. (1)

OBJETIVO

Presentar el caso del diagnóstico temprano por panel multigén de una paciente de 4 años y su padre con SPJ y el diagnóstico de sus familiares posterior a la detección del probando.

MATERIAL Y MÉTODOS

En el caso índice y su padre se analizaron por panel multigén (Trusight Cancer de Illumina) las regiones codificantes y las regiones de empalme a ambos lados de cada exón de 94 genes asociados con síndromes de predisposición a cáncer hereditario.

RESULTADOS

El probando es una paciente de 4 años con tumoración en región anal asociada a sangrado e hiperpigmentación mucocutánea, padre con mismas manifestaciones cutáneas, así como familiares en rama paterna con antecedente de cáncer de Colón. Se encontró una variante tipo duplicación de un nucleótido que origina un cambio de aminoácidos y corrimiento del marco de lectura con codón de terminación prematura y se reporta como patogénica en ClinVar.

CONCLUSIÓN

Los hallazgos clínicos y moleculares son concordantes en el probando.

Las manifestaciones gastrointestinales son el signo predominante en niños con PJS (2) y el hallazgo en este caso. Es sobresaliente la edad del diagnóstico ya que las recomendaciones más tempranas de tamizaje son iniciar a los 5 años. (1)

El diagnóstico temprano en esta paciente, incluso antes de la edad en que inician las intervenciones, permite la inclusión en protocolos de estudio periódicos para prevención de las complicaciones de la enfermedad como son la anemia y la obstrucción intestinal, además, permite el asesoramiento genético y su inclusión en proyectos de investigación y tratamientos emergentes. El diagnóstico específico orientará la atención de la paciente y su familia a análisis de segregación y detección oportuna de los tumores más frecuentes en esta patología.

Bibliografía

1. McGarrity TJ, Amos CI, Baker MJ. 2001 Feb 23 [Updated 2021 Sep 2]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021.
2. Wagner, Anja et al. European Hereditary Tumour Group (EHTG) Guideline. Journal of clinical medicine vol. 10.3 473. 27 Jan. 2021.
3. Huang, Zhiheng et al. BMC gastroenterology vol. 15 166. 25 Nov. 2015. doi:10.1186/s12876-015-0397-9

Laura Santana Díaz/ E-mail. sadilaur@yahoo.com.mx

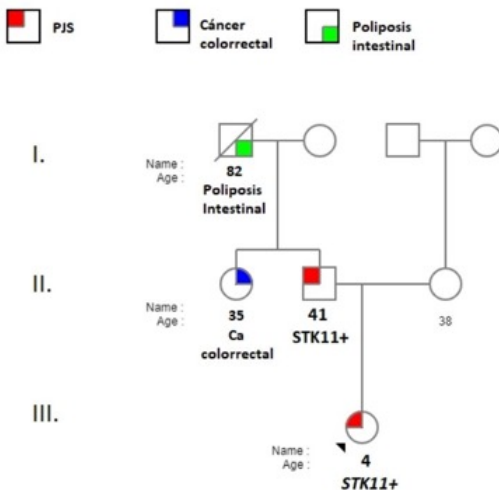


Diagrama 1. Pedigree de la familia.



Imagen 1. Hiperpigmentación de la mucosa oral en el probando.

Diagnóstico clínico-radiológico y molecular de exostosis múltiple relacionado a GEM-21 una variante nueva en ext1 asociado a crisis epilépticas por posible implicación de casr.

Sandra Flores Casas, *UMAE Hospital de Pediatría Silvestre Frenk Freund Centro Médico Nacional Siglo XXI* | Alan Cárdenas Conejo, *UMAE Hospital de Pediatría Silvestre Frenk Freund de Centro Médico Nacional Siglo XXI*. | Juan Carlos Huicochea Montiel, *UMAE Hospital de Pediatría Silvestre Frenk Freund de Centro Médico Nacional Siglo XXI*. | sfc1294@gmail.com

Introducción: Los osteocondromas múltiples hereditarios son una displasia esquelética con herencia autosómica dominante y heterogeneidad de locus, originada por variantes patogénicas en EXT1 y EXT2. De acuerdo con lo reportado en la literatura, las manifestaciones clínicas se limitan al tejido esquelético, por lo que la presencia de crisis epilépticas en nuestra paciente nos obligó a considerar una etiología distinta de esta alteración aparentemente independiente.

Objetivo(s): Describir las características clínicas y radiográficas de una paciente con osteocondromas múltiples hereditarios y su correlación con los hallazgos moleculares. Realizar el análisis de una variante encontrada en CASR1 que podría explicar la presencia de crisis epilépticas en la paciente.

Material(es) y Método(s): Como parte del abordaje diagnóstico, se propuso la realización de un análisis molecular de secuenciación y de duplicaciones/delecciones exónicas mediante NGS de 320 genes relacionados con displasias esqueléticas y de 463 genes relacionados con epilepsias de origen monogénico.

Resultado(s): Se reportó una variante heterocigota en EXT1 (c.747delG p.Leu251*) de acuerdo con el ACMG y análisis in silico es probablemente patogénica. Además, se reportó una variante heterocigota de significado desconocido en CASR (c.3040C>A p.Leu1014Ile) que posiblemente explicaría la co-existencia de la epilepsia.

Conclusión(es): Ambas variantes en EXT1 y CASR no han sido previamente reportadas. Las características radiográficas junto a la variante en EXT1 permitieron confirmar el diagnóstico de osteocondromas múltiples hereditarios. Respecto a CASR, dentro del espectro mutacional se encuentra una condición descrita como susceptibilidad a epilepsia idiopática generalizada tipo 8 (OMIM #612899), esto podría explicar el fenotipo en la paciente. Como consecuencia de un mayor acceso a los estudios moleculares, se está generando con una gran cantidad de información acerca de la patogenicidad de las variantes; sin embargo, es indiscutible la importancia de realizar una evaluación clínica exhaustiva e individualizada que nos permita correlacionar los resultados de los estudios moleculares con su implicación en un fenotipo específico.



DIAGNÓSTICO CLÍNICO-RADIOLÓGICO Y MOLECULAR DE EXOSTOSIS MÚLTIPLE RELACIONADO A UNA VARIANTE NUEVA EN *EXT1* ASOCIADO A CRISIS EPILÉPTICAS POR POSIBLE IMPLICACIÓN DE *CASR*



Sandra Flores Casas¹, Alan Cárdenas Conejo¹, Juan Carlos Huicochea Montiel¹

¹Departamento Clínico de Genética Médica, UMAE Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

Palabras clave: exostosis múltiple, epilepsia, *EXT1*, *CASR*

INTRODUCCIÓN

Los osteocondromas múltiples hereditarios son una displasia esquelética autosómica dominante con heterogeneidad de locus, originada por variantes patogénicas de pérdida de función en uno de dos genes: *EXT1* o *EXT2*, promoviendo cambios estructurales en el cartilago que lleva a la formación de osteocondromas cerca de las placas de crecimiento especialmente en huesos largos₁. *CASR* es un gen con heterogeneidad alélica que codifica para un receptor sensor de calcio. Uno de los fenotipos originado por variantes patogénicas en *CASR* es la susceptibilidad a epilepsia idiopática generalizada 8₂. Uno de los síndromes de epilepsia más común corresponde a la epilepsia mioclónica juvenil, en el cual se ha observado que variantes en el gen *CASR* tiene una contribución importante₃.

OBJETIVOS

Describir las características clínicas y radiográficas de una paciente con osteocondromas múltiples y su correlación con los hallazgos moleculares. Realizar el análisis de una variante encontrada en *CASR* que podría explicar la presencia de crisis epilépticas en la paciente.

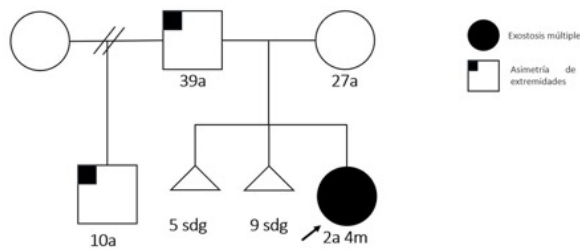


Fig. 1. Genealogía

REPORTE DE CASO

Femenino de 2 años 4 meses con antecedente de comunicación interventricular, interauricular y persistencia de conducto arterioso. Curso con cuadro de crisis epilépticas de ausencia desde los 6 meses, en control con ácido valproico. Se solicitó perfil radiográfico donde se observaron prominencias radiopacas a nivel de metáfisis distal de fémur y proximal de tibia y peroné, sugestivas de exostosis múltiple (Fig. 2).

MATERIALES Y MÉTODOS

Como parte del abordaje diagnóstico, se propuso la realización de un análisis molecular de secuenciación y de duplicaciones/delecciones exónicas mediante panel con NGS de 320 genes relacionados con displasias esqueléticas y de 463 genes relacionados con epilepsias de origen monogénico.

RESULTADOS

Se reportó una variante en estado heterocigoto en el gen *EXT1* (c.747delG – p.Leu251*), catalogada como probablemente patogénica. Además, se reportó una variante de significado incierto en estado heterocigoto en el gen *CASR* (c.3040C>A p.Leu1014Ile).

DISCUSIÓN

La variante detectada en *EXT1* no ha sido previamente reportada en la literatura. Ante ello, realizamos la búsqueda las predicciones in silico de esa variante y utilizando los criterios del ACMG, fue clasificada como variante probablemente patogénica.

De acuerdo con lo reportado en la literatura, las manifestaciones clínicas se limitan al tejido esquelético, por lo que la presencia de crisis epilépticas en nuestra paciente nos obligó a considerar una etiología distinta de esta alteración aparentemente independiente.

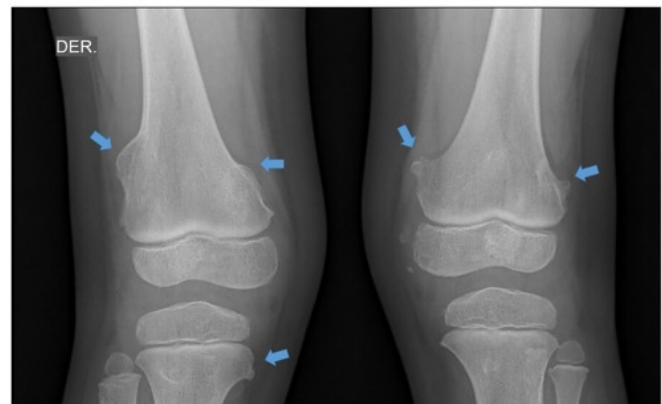


Fig. 2. Radiografía AP de rodillas. Se observan múltiples exostosis a nivel de metáfisis distal de ambos fémurs.

CONCLUSIONES

Las características clínicas y radiográficas permitieron sospechar una osteocondrodysplasia, la cual se confirmó mediante el informe de la nueva variante probablemente patogénica en *EXT1*. Sin embargo, el hallazgo de una variante en *CASR* nos hizo considerar que ésta pudiera explicar el cuadro de epilepsia que presenta la paciente.

Como consecuencia de un mayor acceso a los estudios moleculares, se está generando con una gran cantidad de información acerca de la patogenicidad de las variantes; sin embargo, es indiscutible la importancia de realizar una evaluación clínica exhaustiva e individualizada que nos permita correlacionar los resultados de los estudios moleculares con su implicación en un fenotipo específico.

REFERENCIAS:

1. D'Arienzo, A., Andreani, L., Sacchetti, F., et al. (2019). Hereditary Multiple Exostoses: Current Insights. *Orthopedic Research and Reviews*, Volume 11, 199–211. doi:10.2147/orr.s183979
2. Kapoor, A., Satishchandra, P., Ratnapriya, R., et al (2008). An idiopathic epilepsy syndrome linked to 3q13.3-q21 and missense mutations in the extracellular calcium sensing receptor gene. *Annals of Neurology*, 64(2), 158–167. doi:10.1002/ana.21428
3. Gilsoul, M., Grisar, T., Delgado-Escueta, A. V., de Nijs, L., & Lakaye, B. (2019). Subtle Brain Developmental Abnormalities in the Pathogenesis of Juvenile Myoclonic Epilepsy. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 13. doi:10.3389/fncel.2019.00433

GEM-22

Diagnóstico molecular en las enfermedades neuromusculares (ENM). Serie de casos

Sergio Raygoza de León, UMAE Pediatría, CMNO, IMSS, R1 Genética Médica | Mariana Pérez Coria, 1)UMAE Pediatría, CMNO, IMSS 2)Biología molecular, CIBO, CMNO, IMSS | raygozadeleon@gmail.com

Introducción: Las ENM involucran al músculo, unión neuro-muscular, nervio periférico y/o motoneurona espinal. Caracterizados por disminución de la fuerza muscular progresiva y degeneración de músculos y nervios. Hay descritos más de 400 genes asociados, y el diagnóstico se establece de forma tardía.

Objetivo(s): Reportar 5 casos con ENM con panel molecular

Material(es) y Método(s): Pacientes de la consulta de genética del Hospital de Pediatría (CMNO) con sospecha de ENM, panel molecular: Invitae (Comprehensive Neuromuscular Disorders Panel/ 131 genes). Todos los casos cuentan con consentimiento informado para extracción de DNA y estudio molecular.

Resultado(s): 5 pacientes con clínica similar: hipotonía, debilidad progresiva en miembros inferiores, y caídas frecuentes. Caso 1: femenina (1 año) con dos variantes en LMOD3; c.1192del (p.Arg398Glyfs*19) y c.1642G>A (p.Ala548Thr), en el gen PLPLA2 la variante c.85C>T (p.Leu29Phe) y en SCN4A la variante c.1583G>T (p.Ser528Ile). Caso 2: varón (7 años) con delección hemicigota de los exones 49-52 en DMD y la variante c.551G>A (p.Arg184Gln) en ISPD. Caso 3: varón (15 años) con las variantes c.1469G>A (p.Arg490Gln) en CAPN3 y c.696+15_696+16delinsAG en PNPLA2. Caso 4: varón (6 años) con ganancia en número de copias (exón 52) en el gen DMD, c.727C>T (p.Arg243Cys) en CHRND, c.4309A>C (p.Ile1437Leu) en COL6A3 y c.113_121del (p.Glu38_Pro40del) en ORAI1. Caso 5: femenina (6 años) con la variante c.2450G>A (p.Arg817His) en FBXO38 y c.2323G>A (p.Glu775Lys) en SCN11A.

Conclusión(es): En las ENM el uso de paneles moleculares no despeja todas las incógnitas; en tres pacientes se estableció el diagnóstico: Distrofia muscular de Duchenne (caso 2 y 4) y Distrofia de cinturas dominante tipo 4 (caso 3), uno con probable miopatía nemalínica a demostrar con biopsia (caso 1) y caso 5 sin diagnóstico ya que las variantes son de significado incierto y las comparte con el padre asintomático.

Diagnóstico molecular en las enfermedades neuromusculares (ENM). Serie de casos

Autores: Sergio Raygoza de León, Mariana Perez Coria²

¹ Residente de Genética Médica, Unidad Médica de Alta especialidad de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS
² Médico Adscrito, Unidad Médica de Alta especialidad de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS
División de medicina molecular, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS
Programa de doctorado en Genética Humana, campus ciencias de la salud, Universidad de Guadalajara

INTRODUCCIÓN

En los desórdenes neuromusculares la anomalía primaria se encuentra en el sistema nervioso periférico; que incluye las células del asta anterior, el nervio periférico, la unión neuromuscular y el músculo. Las similitudes en sus manifestaciones clínicas dificulta su diagnóstico. En pediatría, la mayoría de los trastornos neuromusculares tienen una base genética, ya sea como una variante patógena de novo o hereditaria en un solo gen (1)

OBJETIVO

Reportar 5 casos con ENM con panel molecular NGS y analizar las variantes de significado incierto que presenten

MATERIAL Y METODOS

Estudio descriptivo. Pacientes de la consulta de genética del Hospital de Pediatría (CMNO) con sospecha de ENM, panel molecular: Invitae (Comprehensive Neuromuscular Disorders Panel/ 131 genes) previo consentimiento informado

RESULTADOS

Caso	Diagnóstico Inicial y Clínica	Laboratorio y Gabinete	Molecular	Análisis de VUS	Diagnóstico Final
1.- Niña de 1 año 6 meses	Hipotonía y retraso en el desarrollo psicomotor	RM de encéfalo: Lesiones en sustancia blanca periventricular predominio en astas occipitales	Variante patógena heterocigota de c.1192del (p.ARG398Glyfs*19), 3 VUSES en LMOD3 , PNPLA2 , SCN4A	LMOD3 : PM2, BP4 PNPLA2 : PM2 SCN4A : PM2, PP3	Miopatía nemalínica (HAR)
2.- Niño de 7 años 6 meses	Sospecha de distrofia muscular. Debilidad progresiva, caídas frecuentes, marcha claudicante, gowers +	CPK 15,206 U/L	Variante patógena hemicigota en DMD (Deletion (Exons 49-52), VUS en ISPD	ISPD : BS1, Bs2, BP6	Distrofia Muscular de Duchenne
3.- Niño de 15 años 6 meses	Probable Enfermedad Charcot-Marie-Tooth Deformidad en ambos pies, dolor de rodillas hacia abajo con alteraciones sensitivas, deformidad en genovaro en extremidad inferior derecha	EMG: velocidad de conducción neural sensorial izquierda, sural y peroneo disminuidos, velocidad de conducción neural motora disminuida para mediano de manera bilateral, sugestivo de neuropatía sensitivo motora desmielinizante simétrica de predominio en miembros pélvicos	Variante patógena heterocigota en CAPN3 (c.1469G>A (p.Arg490Gln). VUS en PNPLA2	PNPLA2 : PM2, BP7	Distrofia de cinturas tipo 4 (LGMD 4) (HAD)
4.- Niño de 6 años	Distrofia muscular de Duchenne. Debilidad progresiva, hipertrofia de gastrocnemios, debilidad muscular distal en extremidades inferiores y cuello, gowers +, poliosis en cuello, escoliosis	CPK 8,907 U/L	Variante patógena hemicigota en DMD , ganancia (exón 52). VUSES en CHRND , COL6A3 y ORAI1	CHRND : No cumple criterios para el análisis COL6A3 : PM2 ORAI1 : PM2, BP3	Distrofia muscular de Duchenne
5.- Niña de 6 años	Probable Enfermedad de Charcot Marie-Tooth Cálidas recurrentes, escoliosis, pie plano, debilidad progresiva principalmente en extremidades inferiores	EMG: datos de degeneración axonal del nervio peroneo motor bilateral (mayor afectación derecha)	VUSES en FBXO38 y SCN11A	FBXO38 : PM2, BP4 SCN11A : PM2, PP3	Enfermedad neuromuscular en estudio

Conclusiones

En las ENM el uso de paneles moleculares no despeja todas las incógnitas; en tres pacientes se estableció el diagnóstico: Distrofia muscular de Duchenne (caso 2 y 4) y Distrofia de cinturas dominante tipo 4 (caso 3), uno con probable miopatía nemalínica a demostrar con biopsia (caso 1) y caso 5 sin diagnóstico ya que las variantes son de significado incierto y las comparte con el padre asintomático.

REFERENCIAS

(1) James J. Dowling, Hernan D. Gonorazky, Ronald D. Cohn, Craig Campbell. 2017. Treating pediatric neuromuscular disorders: The future is now. Am J Med Genet A;176(4):804-841. doi: 10.1002/ajmg.a.38418

Preguntas: dra.marianacorcia@gmail.com

GEM-23

Diarrea Sindromica. Síndrome Trico – Hepato – Enterico: Reporte de caso clínico.

Joel Arenas Estala, Hospital Universitario, Dr. José Eleuterio González. U.A. N. L. | Graciela Arellí López Uriarte, Hospital Universitario, Dr. José Eleuterio González. U.A. N. L. | Idalia Aracely Cura Esquivel, Hospital Universitario, Dr. José Eleuterio González. U.A. N. L. | Fania Muñoz Garza, Hospital Universitario, Dr. José Eleuterio González. U.A. N. L. | Laura Elia Martínez De Villarreal, Hospital Universitario, Dr. José Eleuterio González. U.A. N. L. | joearest@hotmail.com

Introducción: Las diarreas congénitas/ enteropatías son causa infrecuente de diarrea crónica severa en infantes. Se sospechan después de excluir diarrea adquirida. Generalmente son trastornos monogénicos. El síndrome Trico–hepato–entérico, autosómico recesivo, raro (1:1,000,000), por variantes patogénicas en TTC37 y SKIV2L, se caracteriza por diarrea intratable, dismorfias faciales, anomalías en cabello y piel, RCIU/PBEG, inmunodeficiencia, enfermedad hepática, defectos cardiacos congénitos y atrofia vellositaria en la biopsia de intestino. La nutrición parenteral y suplementación con inmunoglobulinas, es importante en el manejo de los pacientes.

Objetivo(s): Presentar un caso clínico de Síndrome Trico-hepato–entérico, en nuestro conocimiento el primero con diagnóstico molecular reportado en México.

Material(es) y Método(s): Se realizó un panel de diarreas congénitas, que analiza los principales genes asociados, utilizando secuenciación de siguiente generación (NGS).

Resultado(s): Caso clínico: Femenino de 6 años edad, producto de la 2° gesta de padres originarios de una pequeña localidad de Hidalgo. Aparente endogamia. Antecedente de muerte en infancia temprana de 3 tíos maternos. Hermano finado al mes de edad por probable hepatoblastoma. Antecedente de RCIU, pretérmino, presenta CIA. Inicia con diarrea a los 5 meses, tuvo múltiples cambios de fórmulas sin mejoría. Al año, se diagnostica colitis eosinofílica y alergias alimentarias, se observa mejoría parcial con tratamiento inmunosupresor y dieta restrictiva. Presenta desnutrición severa y retraso en el desarrollo. A los 6 años inicia con episodios de vómito y aumento de deposiciones diarreicas, se diagnostica membrana duodenal. Requiere NPT. A la exploración física, presenta cabello lanoso/ hipopigmentado, frente amplia, telecanto y manchas color café con leche. El examen microscópico del cabello mostró tricorrexis nodosa. Se identificaron 2 variantes patogénicas en homocigosis en el gen SKIV2L (c.235C<T(pArg79*)).

Conclusión(es): Esta variante no se ha informado en la literatura previamente. Al encontrarse en homocigosis y por los antecedentes familiares, es importante evaluar el estado de portador de la familia.



DIARREA SÍNDROMICA. SÍNDROME TRICO-HEPATO-ENTÉRICO REPORTE DE CASO CLÍNICO

Joel Arenas Estala¹, Graciela Areli López Uriarte¹, Idalia Aracely Cura Esquivel², Gloria María Rosales Solís²,
Fania Zamantta Muñoz Garza³, Laura Elia Martínez De Villarreal¹

Facultad de Medicina y Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González", UANL.
¹Departamento de Genética. ²Departamento de Pediatría. ³Servicio de Dermatología.



INTRODUCCIÓN

Las enteropatías congénitas son causa infrecuente de diarrea crónica severa en infantes. Se sospechan después de excluir diarrea adquirida.¹ Generalmente son trastornos monogénicos.² El síndrome Trico-hepato-entérico, autosómico recesivo, raro (1:1,000,000), por variantes patogénicas en *TTC37* y *SKIV2L*, se caracteriza por diarrea intratable, dismorfias faciales, anomalías en cabello y piel, RCIU/PBEG, inmunodeficiencia, enfermedad hepática, defectos cardíacos congénitos³ y atrofia vellositaria en la biopsia de intestino. La nutrición parenteral y suplementación con inmunoglobulinas, es importante en el manejo de los pacientes⁴.

OBJETIVO

Presentar un caso clínico de Síndrome Trico-hepato-entérico, el primero con diagnóstico molecular reportado en México.

METODOLOGÍA

Se realizó un panel de diarreas congénitas, que analiza los principales genes asociados, utilizando secuenciación de siguiente generación (NGS). Se examinó el cabello por microscopía.

RESULTADOS

Caso clínico

Femenino de 6 años edad, producto de la 2° gesta de padres originarios de una pequeña localidad de Hidalgo. Aparente endogamia. Antecedente de muerte en infancia temprana de 3 tíos maternos. Hermano finado al mes de edad por probable hepatoblastoma. Antecedente de RCIU, pretérmino, presenta CIA. Inicia con diarrea a los 5 meses, tuvo múltiples cambios de fórmulas sin mejoría. Al año, se diagnostica colitis eosinofílica y alergias alimentarias, se observa mejoría parcial con tratamiento inmunosupresor y dieta restrictiva. Presenta desnutrición severa y retraso en el desarrollo. A los 6 años inicia con episodios de vómito y aumento de deposiciones diarreicas, se diagnostica membrana duodenal. Requiere NPT. A la exploración física, presenta cabello lanoso/ hipopigmentado, frente amplia, telecanto y manchas color café con leche. (Fig. 1.) El examen microscópico del cabello mostró tricorrexis nodosa. (Fig. 2.) Se identificó la variante patogénica en homocigosis en el gen *SKIV2L* (c.235C>T(pArg79*)).



Fig. 1. Fotografías donde se observa el cabello lanoso/hipopigmentado, la frente amplia y el telecanto

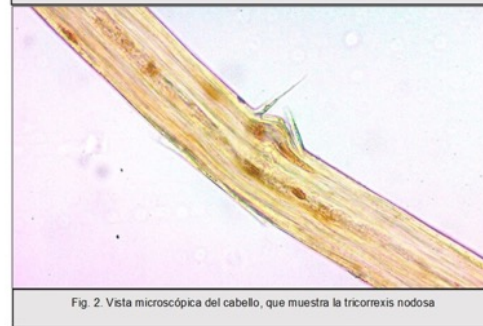


Fig. 2. Vista microscópica del cabello, que muestra la tricorrexis nodosa

CONCLUSIONES

Esta variante no se ha informado en la literatura previamente. Al encontrarse en homocigosis y por los antecedentes familiares, es importante evaluar el estado de portador de la familia.

REFERENCIAS

- 1) A. Thiagarajah JR, et al. Advances in Evaluation of Chronic Diarrhea in Infants. *Gastroenterology*. 2018 Jun;154(8):2045-2059 e6.
- 2) Canani RB, et al. Congenital diarrhoeal disorders: advances in this evolving web of inherited enteropathies. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015 May;12(5):293-302.
- 3) Fabre A, et al. Syndromic diarrhea/Tricho-hepato-enteric syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2013 Jan 9;8:5.
- 4) Fabre A, et al. Management of syndromic diarrhea/tricho-hepato-enteric syndrome: A review of the literature. *Intractable Rare Dis Res*. 2017 Aug;6(3):152-157.

GEM-24

Displasia acromandibular: reporte de un caso de presentación temprana

Gerardo Rodríguez González, Departamento de Genética Humana. Instituto Nacional de Pediatría | Victoria Del Castillo Ruiz, Departamento de Genética Humana. Instituto Nacional de Pediatría | Esther Lombardo Aburto, Departamento Consulta Externa Pediatría. Instituto Nacional de Pediatría | Emiy Yokoyama Rebollar, Departamento de Genética Humana. Instituto Nacional de Pediatría | harry_aq@hotmail.com

Introducción: La displasia acromandibular (MAD) (OMIM 608612) es una enfermedad genética autosómica recesiva poco frecuente caracterizada por estatura baja, hipoplasia mandibular y acroosteólisis. Existen dos tipos: A (gen LMNA) en aquellas familias con lipodistrofia parcial, y B (gen ZMPSTE24) que presenta un inicio más temprano, evolución rápidamente progresiva, patrón generalizado de lipodistrofia, retraso del crecimiento, dificultades en la alimentación, glomerulopatía grave, cambios esqueléticos como osteólisis distal progresiva de falanges y clavículas.

Objetivo(s): Describir de un caso de displasia acromandibular de diagnóstico temprano.

Material(es) y Método(s): Se realizó abordaje del paciente con historia clínica y exploración física completas, estudio citogenético, citogenómico, así como exoma.

Resultado(s): Femenino de 7m, G2, padres sanos, jóvenes, endogamia y consanguinidad negadas. Talla al nacer (Z-3.13), peso al nacer (Z-3.56), cursó con sepsis neonatal temprana, RCIU, glosoptosis e hipoplasia de hueso. Desarrollo psicomotor retrasado. A la EF con peso 3900g (Z-6.64) talla 58cm (Z-5.14) PC 38.8cm (Z-3.4), cursa con cabello escaso y delgado, fontanela anterior amplia, hemangioma frontal, cejas escasas, nariz en pico, hipoplasia del maxilar inferior, cavidad oral pequeña, con hiperpigmentación desde el cuello hasta miembros pélvicos, genitales femeninos con labios mayores que no cubren labios menores, manos con pliegue transversal, clinodactilia del 5to dedo y pies con 5to dedo hipoplásico. Cariotipo 46,XX,t(1;9)(p22;q25)[15]. Microarreglos aCGH normales. Pendiente exoma. Serie ósea con hipoplasia medio facial, artrosis temporomandibular, hipoplasia mandibular inferior, fontanela anterior amplia, retardo en los núcleos de osificación tibial y metáfisis tibiales ensanchadas.

Conclusión(es): Se presenta el caso de una paciente con cuadro clínico compatible con MAD tipo B. El cariotipo demuestra un rearrreglo que involucra la región de 1p22, sin embargo, el locus del gen ZMPSTE24, causante del MAD-B no se encuentra en esa región, aunado a reporte de microarreglos de CGH normal que descarta una delección alélica causante de la enfermedad, por lo que es necesario realizar exoma para confirmar diagnóstico.



Displasia acromandibular: reporte de un caso de aparición temprana

Autores: Dr. Gerardo Rodríguez González¹, Dra. Victoria Del Castillo Ruiz², Dra. Esther Lombardo Aburto², Dra. Emiy Yokoyama Rebolledo¹.

1) Departamento de Genética Humana. 2) Departamento Consulta Externa Pediatría. Instituto Nacional de Pediatría.

Palabras clave: acromandibular, lipodistrofia, laminopatía

Introducción: La displasia acromandibular (MAD) (OMIM 608612) es una enfermedad genética autosómica recesiva poco frecuente caracterizada por estatura baja, hipoplasia mandibular y acroosteólisis. Existen dos tipos: A (gen LMNA) en aquellas familias con lipodistrofia parcial y B (gen ZMPSTE24), que presenta un inicio más temprano (<1 año de edad), evolución rápidamente progresiva, patrón generalizado de lipodistrofia, retraso del crecimiento, dificultades en la alimentación, glomerulopatía grave, cambios esqueléticos como osteólisis distal progresiva de falanges y clavículas.

Objetivo: Presentación y descripción de un caso de displasia acromandibular de diagnóstico temprano, su evolución y abordaje genético.

Presentación del caso: Femenino de 7 meses de edad. G2/2. Padres sanos, jóvenes. Endogamia y consanguinidad negadas. Talla al nacer (Z-3.13), peso al nacer (Z-3.56), cursó con sepsis neonatal temprana, RCIU, glosioptosis e hipoplasia de hueso. Desarrollo psicomotor retrasado. A la EF con peso 3900g (Z-6.64) talla 58cm (Z-5.14) PC 38.8cm (Z-3.4), cursa con cabello escaso y delgado, fontanela anterior amplia, hemangioma frontal, cejas escasas, nariz en pico, hipoplasia del maxilar inferior, cavidad oral pequeña (a), con hiperpigmentación desde el cuello hasta miembros pélvicos (b), genitales femeninos con labios mayores que no cubren labios menores, extremidades superiores con pliegue transverso, clinodactilia del 5to dedo y extremidades inferiores con 5to dedo hipoplásico.

Resultados: Cariotipo 46,XX,t(1;9)(p22;q25)[15] bandas G, 550-750 bandas de resolución. Microarreglos aCGH normales. Serie ósea con hipoplasia medio facial, artrosis temporomandibular, hipoplasia mandibular inferior (c), fontanela anterior amplia, retardo en los núcleos de osificación tibial y metáfisis tibiales ensanchadas (d). Laboratorios y USG transfontanelar normales. Actualmente la paciente presenta ganancia ponderal de 600g en 2 semanas (42g/día) y crecimiento de 0.5cm. Continúa con alimentación por succión. Pendiente resultado de estudio de exoma.

Discusión: Se presenta el caso de un paciente femenino con cuadro clínico compatible con MAD tipo B. El cariotipo demuestra un rearrreglo que involucra la región de 1p22, sin embargo, el locus del gen ZMPSTE24, causante del MAD-B se encuentra en la región 1p34.2, y además con los microarreglos de CGH que se reportan normales, podríamos descartar una delección alélica causante de la enfermedad, por lo que es necesario realizar exoma para tener el diagnóstico a nivel molecular. Hacemos hincapié en la importancia de la presentación clínica del caso por ser extremadamente raro y por la necesidad de realizar un manejo pediátrico integral a tiempo, ya que el cuadro clínico puede evolucionar a apneas, hiperinsulinemia, diabetes y afección renal.

Bibliografía:

Simha V, et al: Genetic and phenotypic heterogeneity in patients with mandibuloacral dysplasia-associated lipodystrophy, J Clin Endocrinol Metab 88:2821, 2003.
Garavelli L, et al: Mandibuloacral dysplasia type A in childhood, Am J Med Genet A 149A:2256, 2009.
Ahmad Z, et al: Early onset mandibuloacral dysplasia due to compound heterozygous mutations in ZMPSTE24, Am J Med Genet A 152A:2703, 2010.



GEM-25 Displasia Metafisaria sin Hipotricosis en una paciente con dos variantes nuevas Heterocigotas(n.97_98dup y n.221T>C) en RMRP.

Elsy María Téllez López, *Hospital General de Mexico Dr. Eduardo Liceaga* | Carlos Alberto Venegas Vega, *Hospital General de Mexico Dr. Eduardo Liceaga* | Adriana Carolina Ramirez Riveros, *Hospital General de Mexico Dr. Eduardo Liceaga* | elsy_maria01@hotmail.com

Introducción: La Displasia Metafisaria sin Hipotricosis (DM-SH) (MIM#250460) es una entidad genética ultra-rara con herencia autosómica recesiva. La DM-SH representa la forma leve dentro del rango de fenotipos clínicos ocasionadas por variantes patogénicas bialélicas en el gen que codifica la Endoribonucleasa de procesamiento de RNA mitocondrial (RNAasa-MRP/RMRP) (MIM#157660); siendo la forma severa: Displasia anauxética (DA) y moderada: Displasia Metafisaria tipo McKusic/Hipoplasia Cartílago-Cabello (HCC). Los pacientes con DM-SH presentan características clínicas similares a las observadas en el espectro DA-HCC, como talla baja desproporcionada de grado variable, hipermovilidad articular, hipotricosis, alteraciones gastrointestinales, anemia o inmunodeficiencia. Uno de los rasgos distintivos de la DM-SH es la ausencia de hipotricosis o inmunodeficiencia. La incidencia global de DM-SH se desconoce; a la fecha, solo se han reportado 20 pacientes confirmados molecularmente mediante el análisis de RMRP.

Objetivo(s): Reportar una paciente con DM-SH portadora de dos variantes nuevas heterocigotas patogénicas en RMRP.

Material(es) y Método(s): Femenino de 13 años de edad. Padres jóvenes, sanos y no consanguíneos. Niegan endogamia y antecedentes heredofamiliares. Peso y Talla (percentil

Resultado(s): Las características clínicas (talla baja desproporcionada), laboratorio (biometría hemática e inmunoglobulinas normales) y radiográficas (huesos tubulares cortos y ensanchamiento metafisario en fémur y tibia) concuerdan con DM-SH. Se identificaron dos variantes patogénicas en RMRP (NR_003051.3:n.97_98dup y n.221T>C) que afectan la actividad de escisión de la Endoribonucleasa de procesamiento de RNA mitocondrial.

Conclusión(es): A nuestro conocimiento, este es el primer reporte de DM-SH con dos variantes nuevas heterocigotas compuestas en RMRP en una familia mexicana no consanguínea.

DISPLASIA METAFISIARIA SIN HIPOTRICOSIS EN UNA PACIENTE
HETEROCIGOTA COMPUESTA CON LAS VARIANTES
(n.97_98dup/n.221T>C) EN *RMRP*:
REPORTE DEL PRIMER CASO EN MÉXICO

Téllez-López Elsy M¹, Ramírez-Riveros A. Carolina¹, Venegas-Vega Carlos Alberto¹⁻²

¹ Servicio de Genética Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga,

² Facultad de Medicina, UNAM.



Introducción: La Displasia Metafisaria sin Hipotricosis (DM-SH) (MIM#250460) es una entidad genética con herencia autosómica recesiva. La DM-SH representa la forma leve dentro del espectro de fenotipos clínicos ocasionadas por variantes patogénicas bialélicas en el gen que codifica la molécula de RNA de la endoribonucleasa de procesamiento de los RNA mitocondriales (RNAasa-MRP/RMRP) (MIM#157660); siendo la forma severa: Displasia anauxética (DA) y moderada: Displasia Metafisaria tipo McKusic/Hipoplasia Cartilago-Cabello (HCC). Los pacientes con DM-SH presentan características clínicas similares a las observadas en el espectro DA-HCC, como talla baja desproporcionada de grado variable e hiper movilidad articular. Uno de los rasgos distintivos de la DM-SH es la ausencia de hipotricosis e inmunodeficiencia. La incidencia global de DM-SH se desconoce; a la fecha, solo se han reportado 20 pacientes confirmados molecularmente mediante el análisis de *RMRP*.

Objetivo: reportar el primer caso en México de displasia metafisaria sin hipotricosis en una paciente heterocigota compuesta con las variantes (n.97_98dup/n.221T>C) en *RMRP*.

Paciente y Métodos: Femenino de 13 años de edad. Padres jóvenes, sanos y no consanguíneos. Niegan endogamia y antecedentes heredofamiliares. Peso y Talla (P<3). A la EF presenta cabello abundante, talla baja desproporcionada con extremidades cortas, manos/pies pequeños, lordosis y escoliosis lumbar. Se realizaron estudios de laboratorio, radiológicos y Panel Multigén basado en Secuenciación de Nueva Generación (PMB-SNG), que incluye 320 genes relacionados a Displasias Óseas (Invitae). Estudios realizados bajo consentimiento informado.



Propósito III,4: (a) Cabello abundante, cuello corto, talla baja desproporcionada con extremidades cortas, lordosis y escoliosis lumbar. (b) manos y pies pequeños,



(c) ensanchamiento de metafisis de metacarpianos, falanges y cubito, epifisis de falanges en forma de cono (d) ensanchamiento metafisario en fémur.

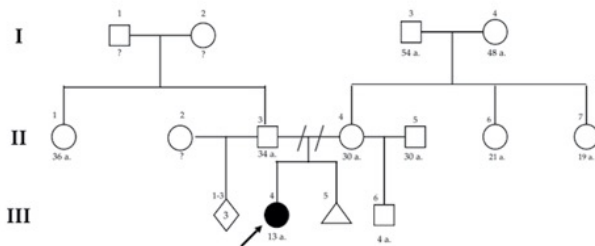
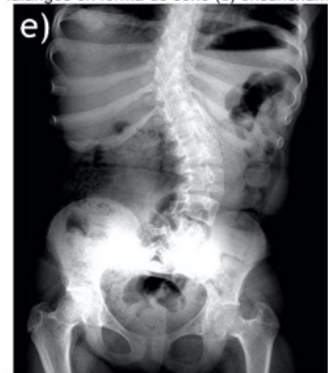


Figura 1. Árbol genealógico

Resultados: Las características clínicas (talla baja desproporcionada), laboratorio (biometría hemática e inmunoglobulinas normales) y radiográficas (huesos tubulares cortos y ensanchamiento metafisario en fémur y tibia) concuerdan con DM-SH. Se identificaron dos variantes patogénicas en *RMRP* (n.97_98dup y n.221T>C) que afectan la actividad de escisión de la endoribonucleasa de procesamiento de RNA mitocondrial.

Conclusión. A nuestro conocimiento, este es el primer reporte de una paciente mexicana heterocigota compuesta con las variantes (n.97_98dup y n.221T>C) en *RMRP*.



(e) Escoliosis severa.

(f) ensanchamiento metafisario en tibia.

Bibliografía.

1. Vakkilainen S, Costantini A, Taskinen M, et al. J Med Genet 2020;57:18–22.
2. Jedynak-Slyvka, M.; Jabczynska, A.; Szczesny. Int. J. Mol. Sci. 2021, 22, 7999.
3. Ho Namgoong, Chang-Seok Ki, et al. Ann Lab Med 2021;41:346-349

GEM-26 Doble heterocigosidad de variantes patogénicas BRCA1 y BRCA2 en una paciente mexicana con cáncer de mama bilateral sincrónico

Fernando Hernández Quiñones, *Universidad Autónoma de Chihuahua* | Leonardo Javier Mejía Marín, *Centro Estatal de Cancerología de Chihuahua* | fer.hernandezq@gmail.com

Introducción: El cáncer de mama es la principal neoplasia en mujeres a nivel mundial. En México, durante el 2020, se registraron 7880 defunciones de cáncer de mama, de los cuales 58 correspondieron a hombres, siendo la principal causa de muerte en mujeres por tumores malignos. Aproximadamente el 5-10% de los casos son hereditarios. Los principales genes involucrados son BRCA1 y BRCA2. Se heredan de forma autosómico dominante con diversos grados de penetrancia. Los pacientes portadores de una variante patogénica en uno o ambos genes BRCA tienen un riesgo significativamente mayor de desarrollar cáncer de mama y otros tipos de cáncer (por ejemplo, ovarios, de próstata o páncreas) comparado con la población general. Sin embargo, se ha reportado que las personas portadoras con doble heterocigosidad para variantes patogénicas de BRCA1 y BRCA2 tienen una probabilidad similar de desarrollar cáncer de mama y/o ovario que las personas portadoras de una única mutación.

Objetivo(s): Descripción del caso.

Material(es) y Método(s): Se obtuvo DNA a partir de una muestra de saliva, se procedió al análisis mediante secuenciación de un panel de 84 genes para genes relacionados con cáncer hereditario. Se realizó secuenciación y búsqueda de delaciones y duplicaciones de los genes solicitados.

Resultado(s): Mujer de 38 años originaria y residente de Ciudad Juárez, Chihuahua con diagnóstico de cáncer de mama bilateral sincrónico. Se reportan variantes patogénicas en los genes BCRA1, c.2433del (p.Lys812Argfs*3), y BCRA2, c.8839G>T (p.Glu2947*)

Conclusión(es): El ser portador de una doble heterocigosidad en las variantes patogénicas BRCA1 y BRCA 2 parece no asociarse a un fenotipo más severo.

DOBLE HETEROCIGOCIDAD DE VARIANTES PATOGENICAS BRCA1 Y BRCA2 EN UNA PACIENTE MEXICANA CON CANCER DE MAMA BILATERAL SINCRONICO

AUTORES

Fernando Hernandez Quiñones, Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas, Universidad Autónoma de Chihuahua
fer.hernandezq@gmail.com

Dr. Leonardo Javier Mejía Marín
Hospital General del Estado de Chihuahua, "Dr. Salvador Zubirán Anchondo"
leo_jmm10@hotmail.com



INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es la principal neoplasia en mujeres a nivel mundial (1). En México, durante el 2020, se registraron 7880 defunciones de cáncer de mama, de los cuales 58 correspondieron a hombres, siendo la principal causa de muerte en mujeres por tumores malignos (2,3). Aproximadamente el 5-10% de los casos son hereditarios (4). Los principales genes involucrados son *BRCA1* y *BRCA2*. Se heredan de forma autosómico dominante con diversos grados de penetrancia. Los pacientes portadores de una variante patogénica en uno o ambos genes *BRCA* tienen un riesgo significativamente mayor de desarrollar cáncer de mama y otros tipos de cáncer (por ejemplo, ovario, próstata, páncreas o melanoma) comparado con la población general (5).

OBJETIVO

Describir el caso de una paciente mexicana con cáncer de mama bilateral con prueba genética positiva para doble heterocigocidad para variantes patogénicas *BRCA1* y *BRCA2*

METODOLOGÍA

Se obtuvo ADN a partir de una muestra de saliva, se procedió al análisis mediante secuenciación y búsqueda de deleciones y duplicaciones en un panel de 84 genes relacionados con cáncer hereditario.

CASO CLÍNICO

Mujer mexicana originaria y residente de Ciudad Juárez, Chihuahua, con diagnóstico de cáncer de mama bilateral sincrónico a la edad de 38 años. Reporte histopatológico carcinoma ductal infiltrante con invasión vascular y ganglio de axila izquierda con metástasis. Estadio T2N1M0. Inmunoquímica con resultado triple negativo. Antecedentes heredo-familiares positivos de cáncer de mama. Se reporta doble heterocigocidad en variantes patogénicas en los genes *BRCA1* [c.2433del (p.Lys812Argfs*3)] y *BRCA2* [c.8839G>T (p.Glu2947*)].

DISCUSIÓN

En pacientes dobles heterocigotos, no se ha demostrado una expresión clínica más severa (edad de inicio menor, mayor riesgo acumulativo de desarrollar cáncer, o múltiples tumores primarios) que requiera modificar la vigilancia, tratamiento o el asesoramiento genético. (6-9) Sin embargo, Lavie (6) sí observó una menor edad de inicio (doble heterocigocidad media de 44.6 ± 13.5 vs mutación única 48.1 ± 13). En este caso, la paciente fue diagnosticada a los 38 años. No obstante, realizar la evaluación de la incidencia del cáncer relacionado con la edad y asociarlo a la doble heterocigocidad es difícil, ya que los casos descritos pertenecen a poblaciones heterogéneas, y puede influir la presencia o no, de factores de riesgo para su desarrollo (uso de anticonceptivos, número de embarazos etc...) (8) La probabilidad de heredar por parte de un doble heterocigoto alguna variante patogénica y el aumento del riesgo para presentar síndrome hereditario de cáncer de mama y ovario es del 75% en comparación del 50% de los portadores de una sola mutación. (9)

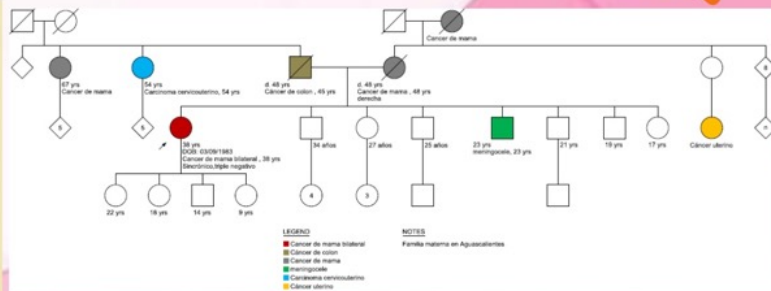


Figura 1. Femenino de 38 años portadora de variante patogénica en *BRCA1* y *BRCA2* con clínica de cáncer de mama bilateral sincrónico. Madre y abuela materna fallecidas por cáncer de mama. Tía paterna con cáncer de mama, tía paterna con carcinoma cervicouterino. Prima materna con diagnóstico de cáncer uterino. Padre fallecido por cáncer de colon.

CONCLUSIÓN

El ser portador de una doble heterocigocidad en las variantes patogénicas *BRCA1* y *BRCA2* parece no asociarse a un fenotipo más severo. Sin embargo, es imprescindible el seguimiento y asesoramiento de estos pacientes, así como su descendencia ya que el ser portador de alguna de las dos variantes patogénicas incrementa significativamente el riesgo para desarrollar síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario, con lo cual puede ofrecerse vigilancia estrecha y cirugía reductora de riesgo.

GENE	VARIANT	ZYGOSITY	VARIANT CLASSIFICATION
BRCA1	c.2433del (p.Lys812Argfs*3)	heterozygous	PATHOGENIC
BRCA2	c.8839G>T (p.Glu2947*)	heterozygous	PATHOGENIC

Figura 2. Descripción de las variantes patogénicas reportadas, cigocidad y clasificación

Bibliografía:

1. Cancer today [Internet]. [cited 2021 Sep 21]. Available from: <http://gco.iarc.fr/today/home>
2. Características de las defunciones registradas en México durante 2020. 2021:92.
3. Aldaco-Sarvide F, Pérez-Pérez P, Cervantes-Sánchez G, Torrecillas-Torres L, Erazo-V AE. Mortalidad por cáncer en México 2000-2010: el recuento de los daños. *Gac Mex Oncol*. 2012 Nov 10;11(6):371-9.
4. Cifuentes-C L, Rivera-Herrera AL, Barreiro G. *BRCA1* and *BRCA2* mutations in a sample of breast and ovarian cancer families from the Colombian pacific. *Colomb Médica*. 2013;50(3):163-76.
5. Armstrong N, Ryder S, Forbes C, Ross J, Quek RG. A systematic review of the international prevalence of *BRCA* mutation in breast cancer. *Clin Epidemiol*. 2019 Jul 11;11:543-61.
6. Lavie O, Narod S, Lejbkiewicz F, Dishon S, Goldberg Y, Gerner O, et al. Double heterozygosity in the *BRCA1* and *BRCA2* genes in the Jewish population. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2011 Apr;22(4):964-8.
7. Meynard G, Mani L, Leibar P, Villanueva C, Klajer E, Calcaagno F, et al. First description of a double heterozygosity for *BRCA1* and *BRCA2* pathogenic variants in a French metastatic breast cancer patient: A case report. *Oncol Rep*. 2017 Mar 1;33(3):1573-8.
8. Leegle B, van der Houf AH, Dethenbaugh AM, Bakker MK, Mulder JM, ten Berge A, et al. Phenotypic expression of double heterozygosity for *BRCA1* and *BRCA2* germline mutations. *J Med Genet*. 2005 Mar;42(3):e20.
9. Vielmi MT, Molinari AM, Caliendo G, De Paola ML, Giovanna D, Gambardella AL, et al. Double heterozygosity in the *BRCA1* and *BRCA2* genes in Italian family. *Clin Chem Lab Med*. 2013 Dec;51(12):2319-24.

GEM-27

El análisis molecular en portadores de alelos intermedios del gen HTT, devela otras fenocopias de enfermedad de Huntington.

Miguel Ángel Ramírez García, *Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía* | David José Dávila Ortiz de Montellano, *Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía* | Leticia Martínez Ruano, *Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía* | Adriana Ochoa Morales, *Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía* | Sandra Romero Hidalgo, *Instituto Nacional de Medicina Genómica* | Petra Yescas Gómez, *Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía* | dr.miguelangelrg@gmail.com

Introducción: La enfermedad de Huntington (EH) es un trastorno neurodegenerativo autosómico dominante causado por la expansión de trinucleótidos CAG en el gen HTT. Se caracteriza por alteraciones cognitivas, motoras y del comportamiento. La presencia de ≥ 40 repetidos confina al fenotipo clásico de EH; mientras que, alelos con 27-35 repetidos se consideran como de expansión intermedia (AI). Existe controversia sobre las repercusiones clínicas de los AI.

Objetivo(s): Describir las características de una serie de pacientes mexicanos con AI y su abordaje molecular para otras fenocopias.

Material(es) y Método(s): Se seleccionaron muestras de individuos, previamente evaluados para el gen HTT, que tuvieron AI. La información clínica se obtuvo de sus registros médicos. Se realizó la evaluación molecular los genes JPH3, PRNP y TBP en 21 muestras.

Resultado(s): De 1994 a diciembre 2019, en el Departamento de Genética del INNNMVS, se han detectado 34 sujetos con AI, 15 de ellos con antecedentes de EH y en estos últimos, sólo el 13% presentaba manifestaciones clínicas. Al contrario, el 100% de sujetos sin antecedentes de EH manifestaron alteraciones del espectro fenotípico de EH y en 2 de estos, se identificaron acantocitos. El análisis molecular detectó a 2 individuos con una mutación en JPH3 confirmando Huntington disease-like 2 (HDL2). En los genes PRNP y TBP no se identificaron variantes patogénicas.

Conclusión(es): Detectamos una alta frecuencia de HDL2 en portadores de AI, lo que sustenta la necesidad de descartar otras patologías similares a EH en los portadores de AI que cursen con manifestaciones y no se relacionen a formas familiares de EH. Consideramos necesario ampliar evaluaciones para genes de neuroacantocitosis.



“EL ANÁLISIS MOLECULAR EN PORTADORES DE ALELOS INTERMEDIOS DEL GEN *HTT*, DEVELA OTRAS FENOCOPIAS DE ENFERMEDAD DE HUNTINGTON”

Ramírez-García Miguel Ángel¹, David José Dávila-Ortiz de Montellano¹, Leticia Martínez-Ruano¹, Adriana Ochoa-Morales¹, Sandra Romero-Hidalgo², Petra Yescas-Gómez¹.

1. Departamento de Genética, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Manuel Velasco Suárez, CDMX.
2. Genómica Computacional, Instituto Nacional de Medicina Genómica, CDMX.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Huntington (EH) es un trastorno neurodegenerativo autosómico dominante causado por la expansión de trinucleótidos CAG en el gen *HTT*. Se caracteriza por alteraciones cognitivas, motoras y del comportamiento. La presencia de ≥ 40 repetidos confina al fenotipo clásico; mientras que, alelos con 27-35 repetidos se consideran como de expansión intermedia (AI). Existe controversia sobre las repercusiones clínicas de los AI.

OBJETIVO

Describir las características de una serie de pacientes mexicanos con AI y su abordaje molecular para otras fenocopias de EH.

METODOLOGÍA

El estudio fue aprobado por los comités de investigación científico y de ética del INNN-MVS. Se seleccionaron muestras de individuos, previamente evaluados para el gen *HTT*, que resultaron con AI. La información clínica se obtuvo de sus registros médicos. Se realizó la evaluación molecular los genes *JPH3*, *PRNP* y *TBP* en 20 muestras.

RESULTADOS

De 1994 a diciembre 2019, en el Departamento de Genética del INNNMVS, se han detectado 34 sujetos con AI, 15 de ellos con antecedentes de EH y el únicamente el 13% de estos con manifestaciones clínicas. Al contrario, el 100% de sujetos sin antecedentes de EH presentaron manifestaciones clínicas del espectro fenotípico de EH y en 2 de ellos se identificaron acantocitos. El análisis molecular detectó a 2 individuos con una mutación por expansión en el gen *JPH3* confirmando Huntington disease-like 2 (HDL2). En los genes *PRNP* y *TBP* no se identificaron variantes patogénicas. Las principales características clínicas y demográficas de los pacientes se aprecian en la **Tabla 1**.

CONCLUSIONES

Detectamos una alta frecuencia de HDL2 en portadores de AI, lo que sustenta la necesidad de descartar otras patologías similares a EH en los portadores de AI que cursen con manifestaciones y no se relacionen a formas familiares de EH. Consideramos necesario ampliar evaluaciones para genes de neuroacantocitosis, así como la posibilidad de evaluar los haplogrupos del gen *HTT* que se relacionan a riesgo de expansión en los portadores de AI.

Tabla 1. Características clínicas y demográficas de 34 portadores de AI de población mestizo mexicana.

HD history Case	Sex	Age at CAG repeat evaluation	Age onset	Presentation	Allele 1 CAG length	Allele 2 CAG length	PRNP expansion	JPH3 expansion	TBP expansion	Irritability	Aggressiveness	Anxiety	Depression	Cognitive impairment	Dysarthria	Ataxia	Dystonia	Chorea / myoclonus	Disorder	Others	
																					Clinical phenotype
1	M	25	-	P ₁	19	29	NE	NE	NE											IA	
2	F	30	-	P ₁	19	29	NE	NE	NE												IA
3	M	71	-	P ₁	16	29	NE	NE	NE												IA
4	F	58	-	P ₁	17	29	NE	NE	NE												IA
5	M	21	-	P ₁	20	27	NE	NE	NE												IA
6	M	28	-	P ₁	22	28	NE	NE	NE												INT
7	F	29	-	P ₁	21	27	NE	NE	NE												INT
8	M	39	-	P ₁	19	27	NE	NE	NE												INT
9	M	37	-	P ₁	18	29	NE	NE	NE												INT
10	F	22	-	P ₁	20	29	NE	NE	NE												INT
11	F	30	-	P ₁	19	27	NE	NE	NE												INT
12	M	68	-	P ₁	20	34	NE	NE	NE												de novo EA *
13	M	51	-	P ₁	16	35	NE	NE	NE												de novo EA *
14	M	45	40	P ₁	15	31	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	Affective symptoms and insomnia
15	M	33	18	P ₁	22	27	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	Affective and behavioral changes, psychosis and substance abuse
1	M	19	15	S	18	28	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	Psychotic episode at 15; auditory hallucinations and tardive dyskinesia
2	F	58	46	S	18	28	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	Insom, gastrocnemius and deltoides reduced by pramipexol. MRI no structural abnormalities
3	F	30	NA	S	17	29	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	V
4	M	26	NA	U	23	29	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	V
5	F	64	NA	S	22	28	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	V
6	F	79	NA	S	20	32	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	V
7	F	12	NA	U	18	28	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	V
8	M	55	50	S	17	30	NA	NA	NA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	V MRI atrophy of the caudate nuclei
9	F	67	57	S	19	28	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Lability, dementia
10	M	14	NA	S	16	28	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Depressive aphasia
11	F	35	34	S	19	26	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Acanthocytes in two samples and MRI: MRI cortical and subcortical atrophy and left frontal gliosis
12	F	42	39	S	24	30	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Self injurious behaviors, acanthocytes in % with mild striatal atrophy
13	F	74	64	Fy	20	27	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Lability, attention tremor at onset and deranged movements
14	M	30	30	Fy	15	27	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Insom, psychosis and weight loss. MRI generalized atrophy and atrophy of the caudate nuclei
15	F	69	63	S	19	28	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CT right caudate nucleus atrophy
16	F	27	4	Fy	19	28	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Developmental delay, involuntary eye movements and gait instability since birth
17	M	79	70	S	15	28	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CT generalized cortical and subcortical atrophy
18	F	39	36	U	15	27	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	HD phenotype. MRI cortical and subcortical decreased volume and atrophy of the caudate nuclei
19	F	63	51	Fy	17	28	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	HD phenotype. MRI generalized atrophy and striatal atrophy

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Semaka A, Kay C, Dory CK, Collins JA, Tam N, Hayden MR. High frequency of intermediate alleles on Huntington disease-associated haplotypes in British Columbia's general population. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2013 Dec;162(8):864-71.
- [2] Cubo E, Ramos-Arroyo MA, Martínez-Horta S, Martínez-Decalci A, Calvo S, Gil Polo C. European HD Network. Clinical manifestations of intermediate allele carriers in Huntington disease. *Neurology.* 2016 Aug 5;87(5):571-8.
- [3] Squitieri F, Jankovic J. Huntington's disease: how intermediate are intermediate repeat lengths? *Mov Disord.* 2012 Dec;27(14):2718-9.
- [4] Sewitt D, Jankovic J. Clinical phenotype in carriers of intermediate alleles in the huntingtin gene. *J Neurol Sci.* 2019 Jul 15;402:57-61.
- [5] Worthy SC, Montpetit A, Hayden AR, Carroll JB, Rutland SL, Vischer H, Collins JA, Semaka A, Hudson T, Hayden MR. CAG expansion in the Huntington disease gene is associated with a specific and targetable predisposing haplogroup. *Am J Hum Genet.* 2009 Mar;84(3):351-66.



GEM-28

Enfermedad de Danon: Reporte caso y revisión de la literatura.

Mónica Irad Norméndez Martínez, Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío | J. Jesús Vazquez Briseño, Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío | Claudia Vianey Fariás Serratos, Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío | Marcela Guerrero Lara, Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío | Nayeli Esquitín Garduño, Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío | Alberto Hidalgo Bravo, Instituto Nacional de Rehabilitación | minmmd@gmail.com

Introducción: La miocardiopatía es una enfermedad crónica y progresiva, la cual puede dividirse en 3 tipos: dilatada, hipertrófica y restrictiva. Esta puede afectar a personas de cualquier edad, predominando en etapa adulta, sin embargo, en raras ocasiones afecta a niños menores de 18 años (1:100,000). El tipo hipertrófico (MCH) puede a su vez, dividirse en formas adquiridas, no-sindrómicas y sindrómicas (Rasopatías, EDL como Pompe y Danon).

Objetivo(s): Reporte de caso de un paciente con Enfermedad de Danon (ED) y revisión de la literatura.

Material(es) y Método(s): Descripción clínica y de los estudios de laboratorio, imagen y gabinete practicados al paciente.

Resultado(s): Paciente masculino de 14 años de edad, ingresado a hospitalización por EVC isquémico en el territorio de la ACM. En sus antecedentes HF destacan madre finada súbitamente a los 37 con diagnóstico de “cardiomegalia e IAM” y el de 2 tías por rama materna finadas por MCH. En sus APP con diagnóstico previo de discapacidad intelectual (DI). A su ingreso se documenta la presencia de miocardiopatía septal asimétrica severa. Se realiza panel para miocardiopatía (NGS) identificando variante probablemente patogénica en hemicigosis en el gen LAMP2 NM_002294.3:c.815T>C (p.Leu272Pro). En la EMG documentando patrón miopático. A 2 años de seguimiento con progresión de la miocardiopatía y desarrollo de arritmia con extrasístoles ventriculares y TVNS, la cual se mantiene en manejo.

Conclusión(es): La ED es una patología multisistémica, condicionada por mutaciones en el gen LAMP2, la cual muestra un patrón de herencia LXD. Caracterizada por la triada clásica de MCH, miopatía esquelética y discapacidad intelectual. La sobrevida es pobre debido al desarrollo de trastornos del ritmo, insuficiencia cardíaca y muerte súbita. La ED es una patología ultrarara, con menos de 150 casos reportados, la cual en un futuro podrá beneficiarse de un diagnóstico y manejo temprano con los avances en el desarrollo de terapias dirigidas.



ENFERMEDAD DE DANON: REPORTE DE CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA.

NORMÉNDEZ-MARTÍNEZ MÓNICA IRAD (1), VAZQUEZ-BRISEÑO J JESÚS (1), FARIÁS-SERRATOS CLAUDIA VIANEY (1), GUERRERO-LARA MARCELA (1), ESQUITÍN-GARDOÑO NAYELI (1), HIDALGO-BRAVO ALBERTO (2).

HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DEL BAJO, 2) INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACIÓN.

MINMMD@GMAIL.COM

PALABRAS CLAVE: MIOCARDIOPATÍA, AUTOFAGIA, TRASTORNO DE LA CONDUCCIÓN CARDIACA.

Introducción. La miocardiopatía es una enfermedad crónica y progresiva, la cuál puede dividirse en 3 tipos: dilatada, hipertrófica y restrictiva. Esta puede afectar a personas de cualquier edad, predominando en etapa adulta, sin embargo, en raras ocasiones afecta a niños menores de 18 años (1:100,000) siendo una causa común de insuficiencia cardiaca y trasplante cardiaco en ellos. El tipo hipertrófico (MCH) puede a su vez, dividirse en formas adquiridas, no-sindrómicas y sindrómicas (Rasopafías, Enfermedades por deposito lisosomal como Pompe y Danon).

Objetivos. Reporte de caso de un paciente con Enfermedad de Danon (ED) y revisión de la literatura.

Material y Métodos. Descripción clínica y de los estudios de laboratorio, imagen y gabinete practicados al paciente. Revisión de la literatura.

Descripción clínica. Paciente masculino de 14 años de edad, ingresado a hospitalización por EVC isquémico en el territorio de la arteria CM izquierda (*Fig. 1*). En sus antecedentes H-F destacan madre finada súbitamente a los 37 con diagnóstico de “cardiomegalia e IAM” y el de 2 tías por rama materna finadas por MCH (*Fig. 2*). En sus antecedentes personales con diagnóstico previo de discapacidad intelectual. A su ingreso mediante ecocardiografía se documenta la presencia de miocardiopatía hipertrófica del ventrículo izquierdo. Se realiza panel molecular mediante NGS para miocardiopatía en donde se identifica variante probablemente patogénica en hemicígosis en el gen *LAMP2* NM_002294:c.815T>C (p.Leu272Pro). Se amplía estudio con EMG documentando patrón miopático. A 2 años de seguimiento con progresión de la miocardiopatía (*Fig. 3*) y desarrollo de trastorno de la conducción intraventricular, con extrasístoles ventriculares y taquicardia ventricular no sostenida, la cual se mantiene en manejo. En el abordaje familiar se corrobora que la hermana de 11 años cursa similarmente con MCH, comenzando manejo en ella.

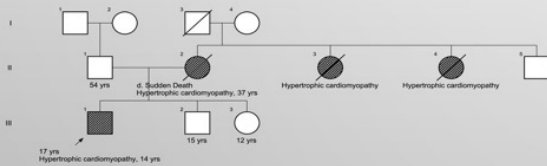


Fig. 2. Árbol genealógico que demuestra varios miembros afectados con MCH.

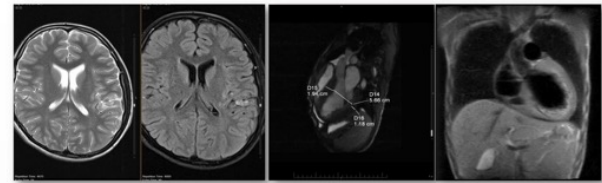


Fig. 1. Infarto en el territorio de la ACM izquierda.

Fig. 3. MCH concentríca.

Cuadro 1. Características clínicas.

Característico	Hombres	Mujeres	Descripción
Miocardiopatía Hipertrófica	100%	30-70%	• Varones: MCH concentríca de inicio en la niñez - 12: años - (Rapidamente progresiva) • Mujeres: Inicio síntomas promedio 19 años, típicamente MCD y lentamente progresiva.
Miocardiopatía Dilatada	4%	30-50%	Surge tardamente en los varones conforme progresa la MCH.
Anomalías de conducción	>80%	60-100%	• WPW 48% • Taquicardia V.
Miopatía Esquelética	80-90%	12-50%	• No progresiva en mujeres
Discapacidad Intelectual (leve)	80%	6-10%	
Rasopafía	20%	20%	
Trasplante cardiaco	2 ^o - 3 ^o década		
Muerte	20 años	40 años	

Conclusiones. La enfermedad de Danon es una patología multisistémica, condicionada por mutaciones en el gen *LAMP2*, la cuál muestra un patrón de herencia LX Dominante. Caracterizada por la triada clásica de miocardiopatía hipertrófica, miopatía esquelética y discapacidad intelectual (*Fig. 4*), en la cual los varones típicamente comienzan con manifestaciones mas severas y a edad mas temprana que las mujeres (*Cuadro 1*). La sobrevida de los afectados es pobre debido al desarrollo de trastornos del ritmo (incluyendo Síndrome WPW), insuficiencia cardiaca y muerte súbita. Si bien se está llevando a cabo un protocolo de Terapia Génica para esta enfermedad, hasta el momento su única opción terapéutica es el trasplante cardiaco. La ED es una patología ultrarara, con menos de 150 casos reportados en la literatura, la cuál en un futuro podrá beneficiarse de un diagnóstico y manejo temprano con los avances en el desarrollo de terapias dirigidas (*Fig. 5*).



Fig. 4. Triada clásica en ED.

Fig. 5 Importancia abordaje molecular en MCH.

Bibliografía.

- Ntelios D, Parcharidou D, Segkov T, et al. The multiple faces of Danon disease. Hellenic J Cardiol. 2021;62(2):178-179.
- D' Souza RS, Mestroni L, Taylor MRG. Danon disease for the cardiologist: case report and review of the literature. J Community Hosp Intern Med Perspect. 2017;7(2):107-114.
- Rowland TJ, Sweet ME, Mestroni L, Taylor MRG. Danon Disease - dysregulation of autophagy in a multisystem disorder with cardiomyopathy. J Cell Sci. 2016;129(11):2135-43.

GEM-29 Enfermedad de Pompe de Inicio Tardío que Simula Enfermedad de Motoneurona Inferior Reporte de 1 Caso de Presentación Atípica

Ishar Solís Sánchez, Hospital Español de Veracruz | dr.ishar@hotmail.com

Introducción: La enfermedad de Pompe (MIM 606800), causada por mutaciones en el gen alfa-glucosidasa ácida (GAA), lo cual condiciona una deficiencia de enzima lisosomal α -glucosidasa (GAA), que resulta en la acumulación de glucógeno en el tejido muscular. La Enfermedad de Pompe de Inicio Tardío (LOPD) se presenta después de 12 meses de edad, generalmente sin cardiomiopatía asociada; se caracteriza por la presencia de miopatía proximal tipo (LMGD) más miopatía axial, insuficiencia respiratoria, en algunos casos neuropatía de fibra pequeña. Hasta el momento no se han descrito casos asociados de LOPD con síntomas de Motoneurona Inferior en el curso natural de la enfermedad.

Objetivo(s): Presentar el caso de una paciente con LOPD asociado a un fenotipo neuropático (atípico).

Material(es) y Método(s): Mujer de 13 años de edad sin antecedentes de importancia, Inicia a los 9 años notando no es tan veloz como los compañeros, hipoelásticidad en miembros inferiores. A los 10 años disminución de la fuerza en miembros inferiores. A los 12 años retraso del crecimiento y 3 meses después escoliosis rápidamente progresiva. En la exploración física se evidencia paladar alto, escoliosis dorso lumbar, escápula alada bilateral y abdomen prominente.

Resultado(s): Estudio neurofisiológico con patrón neuropático con signos de denervación activa en músculos para-espinales. CK 926 U/I. Secuenciación masiva de 10 genes causales de Distrofias Musculares de Cinturas Autosómico Recesivas (CAPN3, DYSF, SGCG, SGCA, SGCB, SGCD, TCAP, FKRP, ANO5, GAA) con heterocigosis de las variantes c.1064T>C (p.Leu355Pro) y c.1979G>A (p.Arg660His), ambas clasificadas patogénicas. Actividad de GAA 0.08 mcmol/L/h.

Conclusión(es): Las manifestaciones fenotípicas de la enfermedad de Pompe son variables, dependientes de mutaciones específicas y niveles de GAA. No contamos con un fenotipo clásico, pacientes con debilidad muscular proximal y síndrome de motoneurona inferior son candidatos a estudio.

Enfermedad de Pompe de Inicio Tardío que Simula Enfermedad de Motorneurona Inferior Reporte de 1 Caso de Presentación Atípica

Clínica de Enfermedades Neuromusculares "Hospital Español de Veracruz"

Solis Sánchez I, Piquet Uscanga Y.O. Kazakova E. Martínez Montoya V.

Conflictos de Interés: La Dra. Kazakova E, y Martínez Montoya V son empleadas de Sanofi Genzyme

Antecedentes:

La enfermedad de Pompe (MIM 606800), causada por mutaciones en el gen alfa-glucosidasa ácida (GAA), lo cual condiciona una deficiencia de enzima lisosomal α -glucosidasa (GAA), que resulta en la acumulación de glucógeno en el tejido muscular. La Enfermedad de Pompe de Inicio Tardío (LOPD) se presenta después de 12 meses de edad, generalmente sin cardiomiopatía asociada; se caracteriza por la presencia de miopatía proximal tipo (LMGD) más miopatía axial, insuficiencia respiratoria, en algunos casos neuropatía de fibra pequeña. Hasta el momento no se han descrito casos asociados de LOPD con síntomas de Motoneurona Inferior en el curso natural de la enfermedad.

Objetivo:

Presentar el caso de una paciente con LOPD asociado a un fenotipo neuropático (atípico).

Reporte de Caso:

Mujer de 13 años de edad sin antecedentes de importancia, inicia a los 9 años notando no es tan veloz como los compañeros, hipoelásticidad en miembros inferiores. A los 10 años disminución de la fuerza en miembros inferiores. A los 12 años retraso del crecimiento y 3 meses después escoliosis rápidamente progresiva. En la exploración física se evidencia paladar alto, escoliosis dorso lumbar, escápula alada bilateral y abdomen prominente.

Estudios Paraclínicos:

Estudio neurofisiológico con patrón neuropático con signos de denervación activa en músculos para-espinales. CK 926 U/l. Secuenciación masiva de 10 genes causales de Distrofias Musculares de Cinturas Autosómico Recesivas (CAPN3, DYSF, SGCG, SGCA, SGCB, SGCD, TCAP, FKBP, ANO5, GAA) con heterocigosis de las variantes c.1064T>C (p.Leu355Pro) y c.1979G>A (p.Arg660His), ambos clasificadas patogénicas. Actividad de GAA 0.08 mcmol/L/h.

Needle EMG Examination:

Muscle	Insertional Spontaneous Activity				Volitional MUAPs				Max Volitional Activity			
	Insertional	Fibs	+Wave	Fasc	Duration	Amplitude	Poly	Config	Recruitment	Amplitude	Pattern	Effort
C5 paraspinal D	Reduced	None	None	None	<10	3354	None	Normal	Normal		Reduced	Max.
C5 paraspinal I	Reduced	None	None	None	<10	4213	Few	Normal	Normal		Reduced	Max.
C5 paraspinal D	Absent	2+	3+	None	<10	1246	Many	Normal	Reduced		Reduced	Max.
C5 paraspinal I	Absent	3+	3+	None	NONE	NONE	None	Normal	Normal		None	None
Gastrocnemius (Medial head) I	Normal	3+	3+	None	<10	2275	None	Normal	Normal		Full	Max.
Rectus femoris D	Normal	2+	None	None	<10	4549	Many	Normal	Reduced		Reduced	Max.
Deltoid (middle) D	Reduced	None	None	None	<10	3201	None	Normal	Normal		Full	Max.
1st dorsal interosseous I	Reduced	None	None	None	<10	6286	Many	Normal	Normal		Full	Max.

Conclusiones:

Las manifestaciones fenotípicas de la enfermedad de Pompe son variables, dependientes de mutaciones específicas y niveles de GAA. No contamos con un fenotipo clásico, pacientes con debilidad muscular proximal y síndrome de motoneurona inferior son candidatos a estudio.

Bibliografía:

- Pompe JC. Over idiopathische hypertrophie van het hart. Ned Tijdschr Geneesk. 1932;76:304.
- The genotype-phenotype correlation in Pompe disease. Kross M, Hoogveen-Westerveld M, van der Ploeg A, Reuser AJ. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2012 Feb 15; 160(2):59-68.
- Characterization of the human lysosomal alpha-glucosidase gene Hs60B1. Hoogveen-Westerveld M, Reuser AJ. Oculin SA Biochem J. 1990 Dec 1; 272(2):493-7.
- Localization and ordering of acid alpha-glucosidase (GAA) and thymidine kinase (TK1) by fluorescence in situ hybridization. Kuo WL, Hirschhorn R, Hule ML, Hirschhorn K, Hum Genet. 1996 Mar; 97(2):404-6.
- The natural course of infantile Pompe's disease: 20 original cases compared with 133 cases from the literature. van den Hout HM, Hop W, van Diggelen OP, Smeitink JA, Smit GP, Poll-The BT, Bakker HD, Leenen MC, de Klerk JB, Reuser AJ, van der Ploeg AT. Pediatrics. 2003 Aug; 112(2):328-40.
- A retrospective, multinational, multicenter study on the natural history of infantile-onset Pompe disease. Kohlschütter PS, Hwu WL, Mandel H, Nicolino M, Yong F, Corzo D. Infantile-Onset Pompe Disease Natural History Study Group. J Pediatr. 2006 May; 149(5):671-676.
- The emerging phenotype of late-onset Pompe disease: A systematic literature review. Chan J, Desai AK, Kazi ZB, Corey K, Austin S, Holston-Walsh LD, Case LE, Jones HN, Kohlschütter PS. Mol Genet Metab. 2017 Mar; 120(3):163-172.
- The natural course of non-classic Pompe's disease: a review of 225 published cases. Winkler LP, Hagemans ML, van Doorn PA, Leenen MC, Hop WL, Reuser AJ, van der Ploeg AT. J Neurol. 2005 Aug; 252(8):875-84.
- Acid phosphatase-positive globular inclusions is a good diagnostic marker for two patients with adult-onset Pompe disease lacking disease specific pathology. Tsuburaya RS, Morita K, Oya Y, Nakayama T, Fukuda T, Sugie H, Hayashi YK, Nonaka I. Nishino I. Neuromuscul Disord. 2012 May; 22(5):389-93.
- Pompe's disease. van der Ploeg AT, Reuser AJ. Lancet. 2008 Oct 11; 372(9646):1342-53.

GEM-30

Enfermedad de sustancia blanca evanescente: Reporte de 2 casos de pacientes mexicanos.

Renee Barreda Fierro, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez | Luis Ernesto Marfil Marin, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez | Mariana Luna Álvarez, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez | Miguel Ángel Ramírez García, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez | David Dávila Ortiz De Montellano, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez | reneebarreda@gmail.com

Introducción: La enfermedad de sustancia blanca evanescente (ESBE) (MIM *603896) tiene una incidencia de 1:80,000 recién nacidos vivos y en México sólo hay 2 casos reportados. Se asocia a variantes en EIF2B1-5, con herencia autosómica recesiva y variabilidad en el inicio y gravedad del cuadro clínico.

Objetivo(s): Describir 2 casos de ESBE por variantes homocigotas en los genes EIF2B4 y EIF2B5.

Material(es) y Método(s): Se describen hallazgos clínicos, imagenológicos y moleculares de dos pacientes con leucoencefalopatía. Paciente 1: femenino de 32 años con alteraciones motoras de inicio a los 13 años, asociado a falla ovárica prematura a los 22 años; neuroimagen (RMC) con alteración de sustancia blanca y perfil hormonal con hipogonadismo hipergonadotrópico. Paciente 2: masculino de 50 años con antecedente de epilepsia focal de inicio a los 45 años, deterioro cognitivo y alteraciones motoras; la RMC con leucoencefalopatía periventricular generalizada. Se realizó secuenciación de nueva generación (SNG) para 446 genes relacionados a leucoencefalopatías/leucodistrofias en plataforma Illumina (GRCh37) (Invitae).

Resultado(s): Paciente 1: variante homocigota en EIF2B4:c.725C>T (p.Pro242Leu). Paciente 2: variante homocigota en EIF2B5:c.338G>A (p.Arg113His). Ambas reportadas en ClinVar y clasificadas como probablemente patogénica y patogénica, respectivamente.

Conclusión(es): Las variantes en EIF2B4 corresponden al 7% de los casos de ESBE, la variante homocigota c.725C>T, reportada en otros 4 individuos con manifestaciones predominantemente motoras, similares al paciente 1, aunque con edades de presentación más tempranas y una progresión remitente recurrente. Las alteraciones en EIF2B5 son las más frecuentes con el 66% de los casos, y la variante p.Arg113His se relaciona a una presentación leve, concordante con lo observado en el paciente 2. Debido a la amplia heterogeneidad clínica y genética de ESBE, el análisis mediante SNG es de suma relevancia para el diagnóstico, correlación fenotipo-genotipo y asesoramiento genético.



Enfermedad de sustancia blanca evanescente: Reporte de 2 casos de pacientes mexicanos.

Renée Barreda Fierro¹, Luis Ernesto Marfil Marín¹, Mariana Luna Álvarez¹,
Miguel Ángel Ramírez García¹, David Dávila Ortiz de Montellano¹.

1. Departamento de Neurogenética. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suarez".

reneebarreda@gmail.com

Palabras clave: Sustancia blanca evanescente, EIF2B4, EIF2B5

Introducción

La enfermedad de sustancia blanca evanescente (ESBE) (MIM *603896) es secundaria a variantes en los genes *EIF2B1-5*, que de manera individual codifican para 1 de las 5 subunidades del factor de iniciación de la traducción eucariota 2B, un factor de intercambio de GTP y un regulador esencial de síntesis proteica¹. Tiene una incidencia de 1:80,000 recién nacidos vivos², y en México sólo hay 2 casos reportados^{3,4}. La variabilidad fenotípica es amplia y va desde un inicio prenatal o infantil con muerte temprana a un inicio en la adultez y progresión lenta. Se asocia a alteraciones en sustancia blanca, acompañada de degeneración quística progresiva y rarefacción que lleva a una degeneración completa de sustancia blanca⁵, que frecuentemente puede ser exacerbada por trauma o estrés².

Objetivo

Describir 2 casos de ESBE por variantes homocigotas en los genes *EIF2B4* y *EIF2B5*.

Material y Métodos

Se describen hallazgos clínicos, imagenológicos y moleculares de dos pacientes con ESBE. **Paciente 1:** Femenino de 32 años, gesta 3 de 4, padres no consanguíneos y desarrollo psicomotor sin alteraciones. Inicia a los 13 años con alteraciones motoras leves y de lenta progresión, a los 22 años se agrega falla ovárica prematura. A la exploración con espasticidad de extremidades inferiores, REMs 3+ generalizado y signo de Hoffmann presente bilateral. Resonancia magnética (RM) cerebral con alteración de sustancia blanca (Imagen 1: A, B y C) y perfil hormonal con hipogonadismo hipergonadotrópico. **Paciente 2:** Masculino de 50 años, gesta 2 de 3, padres no consanguíneos. Inicia con epilepsia focal a los 45 años, 2 años después se agrega agnosia visual y táctil, y fallas visoespaciales, 1 año después se agrega incontinencia urinaria y alteraciones motoras. A la exploración con fuerza 3/5 y aumento de tono hemicorporal izquierdo, REMs 3+ generalizado, respuesta plantar extensora bilateral, cerebelo con disimetría y disidiadococinesia. La RM cerebral con leucoencefalopatía periventricular generalizada (Imagen 1: D, E y F). Se realizó secuenciación de nueva generación (SNG) para 446 genes relacionados a leucoencefalopatías/leucodistrofias en plataforma Illumina (GRCh37) (Intvitea).

Resultados

Paciente 1: variante homocigota en *EIF2B4* (NM_015636.3):c.725C>T (p.Pro242Leu). **Paciente 2:** variante homocigota en *EIF2B5* (NM_003907.3):c.338G>A (p.Arg113His). Ambas reportadas en ClinVar y clasificadas como probablemente patogénica (PM2, PM3, PP2, PP3, PP5) y patogénica (PP5, PM2, PM5, PP2, PP3), respectivamente, según los criterios de la ACMG (Tabla 1).

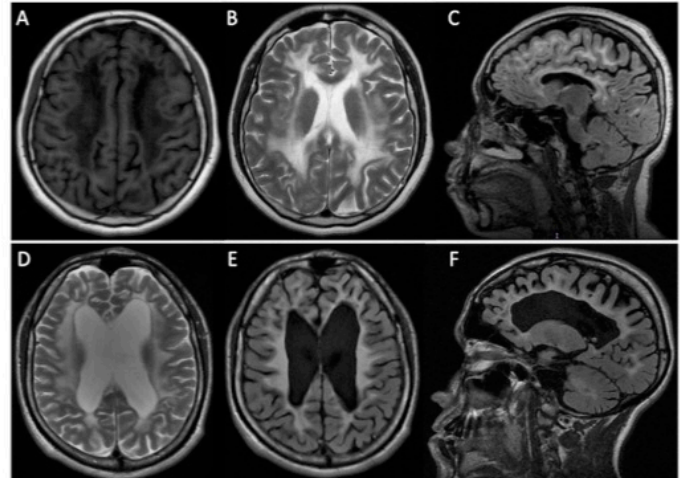


Imagen 1. (A,B,C) Paciente 1. RM en T1, T2 y FLAIR de paciente 1 con afectación SB bilateral, confluyente y simétrica con involucre periventricular, sustancia blanca subcortical y de fibras en U. (D,E,F) Paciente 2. RM en T2 y FLAIR con atrofia cortico-subcortical y afectación a sustancia blanca supra e infratentorial con involucre periventricular y subcortical.

	Gen	Variante	Clasificación	Correlación genotipo-fenotipo
Paciente 1	<i>EIF2B4</i>	c.725C>T (p.Pro242Leu)	Probablemente patogénica	No
Paciente 2	<i>EIF2B5</i>	c.338G>A (p.Arg113His)	Patogénica	Sí

Tabla 1. Variantes de paciente 1 y 2.

Discusión

Las variantes en *EIF2B4* corresponden al 7% de los casos de ESBE, la variante homocigota p.Pro242Leu, ha sido reportada en otros 4 individuos con manifestaciones predominantemente motoras, similares a la paciente 1, aunque con edades de presentación más tempranas y una progresión remitente recurrente^{6,7}. Las alteraciones en *EIF2B5* son las más frecuentes y corresponden al 66% de todos los casos. Específicamente, la variante p.Arg113His se relaciona a una presentación que frecuentemente es leve, y no se asocia a cuadros de inicio en la infancia⁶, concordante con la presentación tardía del paciente.

Conclusiones

Reportamos 2 pacientes mexicanos con ESBE de presentación en el adulto. Dada la amplia heterogeneidad clínica y genética de ESBE consideramos que el análisis mediante SNG es de suma relevancia para el diagnóstico, pronóstico, correlación fenotipo-genotipo y asesoramiento genético.

Bibliografía: 1) Gene [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information; 2004 – [cited 201/10/22]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/8893>. 2) Hamilton E, van der Lei H, Vermeulen G, Gerver JAM, Lourenco CM, Naidu S, et al. Natural History of Vanishing White Matter. *Ann Neurol*. 2018; 84:274-288. 3) Marquez-Palacios RE, Castellanos-Ayala G, Gómez-Garza G, Dávila-Gutiérrez G. Síndrome de CACH: ataxia infantil con hipomielinización encefálica. *Rev Med*. 2014; 5 (4):252-256. 4) Esmer C, Blanco G, Saavedra V, Reyes JG, Bravo A. Association between homozygous c.318A>G mutation in exon 2 of the *EIF2B5* gene and the infantile form of vanishing white matter leucoencephalopathy. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2017;74(5):364-369. 5) Güngör G, Güngör O, Çakmaklı S, Genç HM, Ince H, Yeşil G, et al. Vanishing white matter disease with different faces. *Childs Nerv Syst*. 2020;36(2):353-361. 6) van der Knaap MS, Fogli A, Boespflug-Tanguy O, et al. Childhood Ataxia with Central Nervous System Hypomyelination / Vanishing White Matter. 2003 Feb 20 [Updated 2019 Apr 4]. 7) Fogli A, Schiffmann R, Bertini E, Ughetto S, Combes P, Eymard-Pierre E, et al. The effect of genotype on the natural history of eIF2B-related leukodystrophies.

GEM-31

Enfermedad por retención de quilomicrón: Reporte de caso con nueva variante en SAR1B

María Emilia Mendizábal Rodríguez, Instituto Nacional de Pediatría | marie_14_mr@hotmail.com

Introducción: La enfermedad por retención de quilomicrón (CRD), descrita por Anderson en 1961, es un síndrome de malabsorción lipídico que causa diarrea crónica, falla de medro, hipocolesterolemia y deficiencia de vitaminas liposolubles. Es causada por variantes patogénicas en el gen SAR1B. Hasta la fecha, se han reportado 43 casos.

Objetivo(s): Reportar dos variantes en estado heterocigoto compuesto en el gen SAR1B en un paciente con CRD.

Material(es) y Método(s): Se realizó abordaje del paciente con diarrea crónica. Después de la sospecha de una CRD se solicitó secuenciación de nueva generación de 25 genes asociados a lipidemias.

Resultado(s): Masculino de 1a5m, G2, padres sanos, no consanguíneos, endogamia negativa, hermano 7 años, sano. Nace por cesárea sin complicaciones. Inicia 4 meses con diarrea crónica y desnutrición severa con afectación de talla. Dentro del abordaje mostró elastasa fecal, test de hidrogeniones, anticuerpos para enfermedad celiaca, y tamiz metabólico ampliado normales. A los 10 meses se realizó panendoscopia que reporta bulboduodenitis y colitis izquierda con patrón blanco de mucosa duodenal. Con estos hallazgos se sospechó en alteración en el transporte de lípidos por lo que se solicitó perfil lipídico: colesterol total y VLDL por debajo de límites normales. En la NGS se identificaron dos variantes en estado heterocigoto compuesto en SAR1B (NM_016103.4): c.442C>T(p.Arg148*) y c.116C>T(p.Thr39Ile). Se realizó extensión de estudio a ambos padres y se confirmó estado de portador en ambos.

Conclusión(es): La CRD es una causa rara y subdiagnosticada de diarrea crónica. El estudio molecular es de suma importancia para el asesoramiento genético, pronóstico y seguimiento del paciente, como en este caso en el cual se confirmó el diagnóstico y aportamos una nueva variante no reportada previamente en la literatura. Se debe considerar este diagnóstico en pacientes pediátricos que presenten diarrea crónica asociada con hipocolesterolemia y niveles normales de triglicéridos.



Enfermedad por Retención de Quilomicrón: Reporte de caso con nueva variante en *SAR1B*

Mendizábal Rodríguez María Emilia¹, Del-Castillo Victoria¹, Ignorosa Arellano Karen¹, Imbett Yezpe Sharon¹, Yokoyama Emiy¹.

1. Departamento de Genética Humana, 2. Departamento de Gastroenterología, Instituto Nacional de Pediatría, CDMX.
marie_14_mr@hotmail.com

Introducción

La enfermedad por retención de quilomicrón (ERQ) (*MIM 246700), descrita por Anderson en 1961, es un síndrome de malabsorción lipídico que causa diarrea crónica, falla de medro, hipocolesterolemia y deficiencia de vitaminas liposolubles. Es una enfermedad autosómica recesiva, secundaria a variantes patogénicas en el gen *SAR1B*, que codifica para una GTPasa involucrada en el transporte del retículo endoplásmico al aparato de Golgi. Hasta la fecha se han reportado ~63 casos.¹

Objetivo

Reportar dos variantes en el gen *SAR1B* en estado heterocigoto compuesto, de las cuales 1 es una variante no reportada anteriormente, en un paciente con ERQ.

Material y Métodos

Masculino de 1 año 5 meses de edad, con antecedente de padres sanos, no consanguíneos y no endogámicos, hermano varón de 7 años, sano. Producto de gesta 2, obtenido por cesárea a las 40 semanas de gestación con peso 3,100 g (p15, z-1.03) y talla 49 cm (p17, z -0.96). A los 4 meses inicia con diarrea crónica y desnutrición severa con afectación secundaria de la talla. Laboratorios con elastasa fecal, test de hidrogeniones, anticuerpos para enfermedad celiaca y tamiz metabólico ampliado reportados sin alteraciones. A los 10 meses como parte del abordaje se realizó panendoscopia donde se evidenció un patrón blanco de mucosa duodenal (Fig 1). La biopsia intestinal mostró enterocitos con vacuolización grasa. Con base en los hallazgos endoscópicos e histopatológicos se sospechó en una alteración en el transporte de lípidos, por lo que se solicitó un perfil lipídico que reportó colesterol total, LDL, HDL, VLDL por debajo de límites normales y triglicéridos normales (Tabla 1). Se realizó secuenciación de nueva generación de 25 genes asociados a lipidemias.

Estudio	Rango normal	Paciente	ERQ
Colesterol Total (mg/dl)	125-200	56	↓
Triglicéridos (mg/dl)	40-150	134	Normal
LDL-C (mg/dl)	50-100	0.55	↓
HDL-C (mg/dl)	>45	28	↓
VLDL (mg/dl)	10-40	26.8	↓
CK (U/L)	<190	66	↑ o normal

Tabla 1. Estudios de laboratorio en pacientes con ERQ vs probando.

Resultados

Se identificaron dos variantes en estado heterocigoto compuesto en *SAR1B* (NM_016103.4):c.442C>T (p.Arg148*) y *SAR1B* (NM_016103.4):c.116C>T (p.Thr39Ile). Se realizó estudio de extensión a los padres y se confirmó el estado de portador en ambos. De acuerdo a los criterios del ACMG las variantes se clasifican como patogénica (PVS1, PM2, PP3) y probablemente patogénica (PM1, PM2, PP2, PP3, PM3, PP4), respectivamente. Lo anterior, asociado con el cuadro clínico del paciente, confirma el diagnóstico y las variantes como causales del mismo.

Discusión

La ERQ es una causa poco frecuente y subdiagnosticada de diarrea crónica, hasta ahora existen 63 casos reportados en la literatura.² Se ha descrito poca heterogeneidad clínica y un inicio de sintomatología en los primeros meses de vida caracterizado por diarrea, vómito y distensión abdominal que conduce a falla en el crecimiento. Asimismo, la citólisis hepática y hepatomegalia suelen ser hallazgos frecuentes, este último hasta en el 20% de los pacientes. Sin embargo, estos datos clínicos se encontraban ausentes en el probando. La disminución de más del 50% en el colesterol total, LDL y HDL en presencia de triglicéridos normales es casi patognomónico. Los hallazgos endoscópicos de acumulación de lípidos en los enterocitos apoyan el diagnóstico (Fig 1). Debido a los pocos casos reportados no se ha logrado establecer una correlación genotipo-fenotipo. Con este caso reportamos el primer paciente mexicano con ERQ y una nueva variante probablemente patogénica en el gen *SAR1B*:c.116C>T en estado heterocigoto compuesto. Debido a que se asocia a una deficiencia de vitaminas liposolubles (A, D, E, K) que puede ocasionar complicaciones grave, se debe de llevar un adecuado seguimiento por los servicios de Neurología, Oftalmología y Cardiología. El manejo de estos pacientes está basado en una dieta baja en grasas, así como suplementación con vitaminas liposolubles.³

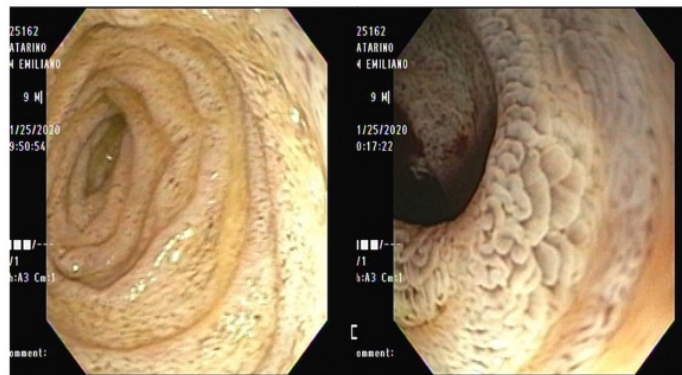


Fig 1. Endoscopia con mucosa duodenal blanca con patrón en "tormenta de nieve".

Conclusiones

Reportamos el primer caso de un paciente mexicano con ERQ y enfatizamos la importancia del estudio molecular, ya que permite un diagnóstico y tratamiento certero que impacta en el pronóstico de los pacientes; así como un adecuado asesoramiento genético para la familia. Por todo lo anterior consideramos la ERQ debe de ser un diagnóstico diferencial en los pacientes pediátricos que presenten diarrea crónica, hipocolesterolemia y niveles normales de triglicéridos.

Bibliografía 1-Woods M, Parkash S, Rashid M. A177 chylomicron retention disease: a case of infant presenting with vomiting and failure to thrive without diarrhea. J Can Assoc Gastroenterol. 2018;1(2):261-6. 2-Doya LJ, Mohammad L, Omran R, Ibrahim AA, Yousef N, Ibrahim A, Houreih MA. Chylomicron retention disease caused by a new pathogenic variant in sar1b protein: a rare case report from Syria. BMC Pediatr. 2021 Oct 11. 3- Levy E, Poinso P, Spahis S. Chylomicron retention disease: genetics, biochemistry, and clinical spectrum. Curr Opin Lipidol. 2019

GEM-32 Evolución y respuesta al tratamiento enzimático de tres pacientes con Enfermedad de Pompe de inicio tardío.

Luz María Sánchez Sánchez, UMAE 25 IMSS | luzsanchez68@hotmail.com

Introducción: La enfermedad de Pompe es una enfermedad lisosomal debido a la deficiencia de la enzima alfa-glucosidasa ácida, causando debilidad muscular progresiva, dificultad respiratoria y afección cardíaca que pone en riesgo la vida. La presentación de inicio tardío o del adulto (LOPD) tiene una clínica heterogénea y progresión mas lenta. Hasta el momento, el único tratamiento es el reemplazo enzimático con alglucosidasa alfa.

Objetivo(s): Evaluar la evolución de tres pacientes con LOPD antes y después del tratamiento enzimático.

Material(es) y Método(s): Previo consentimiento, se incluyeron 3 pacientes adultas con enfermedad de Pompe que recibían terapia de reemplazo enzimático (TRE) con alglucosidasa alfa a las que se les hicieron evaluaciones de función motora con escala de Walton, prueba de caminata de 6 minutos y de escaleras de 3 minutos.

Resultado(s): Las pacientes tenían 31, 32 y 41 años. Homocigotas c.1082c>T. Las tres estaban recibiendo TRE por 6-20 meses. La función motora con la escala de Walton antes de la TRE era de 4 en la paciente 1, de 7 (silla de ruedas) en la paciente 2 y de 10 (confinada a cama) en la paciente 3 y posteriormente fue de 3 (deambula sin ayuda pero utiliza pasamanos para subir escaleras) en todas las pacientes. La caminata de 6 minutos y prueba de subir escaleras antes de la TRE no se realizó (por la funcionalidad limitada de las pacientes), pero posterior a la terapia caminaron entre 210-410 metros y subieron 8-16 escalones con apoyo del pasamanos. Dos pacientes habían requerido traqueostomía y eran dependientes de oxígeno suplementario, actualmente todas tienen saturación mayor de 96% sin aporte. Una paciente tiene hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo.

Conclusión(es): La TRE mejoró la funcionalidad motora y saturación de oxígeno en las pacientes con enfermedad de Pompe tardío atendidas en un hospital del noreste de México.

EVOLUCION Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO ENZIMÁTICO DE TRES PACIENTES CON ENFERMEDAD DE POMPE DE INICIO TARDÍO

Sánchez-Sánchez Luz María, Sepúlveda-Cantú Héctor, Sifuentes-Mendoza Rafael, Martínez-Segovia Rosa Isela
Hospital de Especialidades UMAE 25, en Monterrey, N.L.

Introducción

La enfermedad de Pompe es una enfermedad lisosomal debido a la deficiencia de la enzima alfa-glucosidasa ácida, causando debilidad muscular progresiva, dificultad respiratoria y afección cardíaca que pone en riesgo la vida. La presentación de inicio tardío o del adulto (LOPD) tiene una clínica heterogénea y progresión mas lenta. Hasta el momento, el único tratamiento es el reemplazo enzimático con alglucosidasa alfa.

Objetivo

Evaluar la evolución de tres pacientes con LOPD antes y después del tratamiento enzimático.

Materiales y Métodos

Previo consentimiento, se incluyeron 3 pacientes adultas con enfermedad de Pompe que recibían terapia de reemplazo enzimático (TRE) con alglucosidasa alfa a las que se les hicieron evaluaciones de función motora con escala de Walton, prueba de caminata de 6 minutos y de escaleras de 3 minutos.

Resultados

Las pacientes tenían 31, 32 y 41 años. Homocigotas c.1082c>T. Las tres estaban recibiendo TRE por 6-20 meses. La función motora con la escala de Walton antes de la TRE era de 4 en la paciente 1, de 7 (silla de ruedas) en la paciente 2 y de 10 (confinada a cama) en la paciente 3 y posteriormente fue de 3 (deambula sin ayuda pero utiliza pasamanos para subir escaleras) en todas las pacientes. La caminata de 6 minutos y prueba de subir escaleras antes de la TRE no se realizó (por la funcionalidad limitada de las pacientes), pero posterior a la terapia caminaron entre 210-410 metros y subieron 8-16 escalones con apoyo del pasamanos. Dos pacientes habían requerido traqueostomía y eran dependientes de oxígeno suplementario, actualmente todas tienen saturación mayor de 96% sin aporte. Una paciente tiene hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo.

Tabla 1. Características clínicas, enzimáticas y moleculares de tres pacientes con enfermedad de Pompe atendidas en un hospital de noreste de México.

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3
Edad actual (años)	32	41	31
Edad al inicio (años)	12	16	14
Edad de diagnóstico (años)	30	39	29
Tiempo de tratamiento (meses)	20	20	6
Enzima (µmol/L/h)	0.29	0.47	<0.01
Mutación	Homocigoto c.1082 c>T (p.pro361Leu)	Homocigoto c.1082 c>T (p.pro361Leu)	Homocigoto c.1082 c>T (p.pro361Leu)
Traqueostomía	No	Si	Si
Alteración cardíaca	No	Dilatación auricular y disfunción diastólica tipo 2 pseudonormalizada	Hipertrofia concéntrica de ventrículo izquierdo/disfunción diastólica grado 1

Tabla 2. Funcionalidad, saturación de oxígeno y condiciones cardíacas antes y después del tratamiento con alglucosidasa alfa en tres pacientes con enfermedad de Pompe en un hospital de noreste de México.

	Paciente 1		Paciente 2		Paciente 3	
	Antes	Después	Antes	Después	Antes	Después
Funcionalidad motora ^a	4	3	7*	3	10**	3
Índice cardiotorácico	ND	0.41	ND	0.46	ND	0.68
SaO ₂ (%)	98	98	68	98	66	96
Caminata de 6 minutos	No se realizó	410m en 6'	No se pudo realizar	230m en 4'56"	No se pudo realizar	210m en 4'38"
Escalera de 3 minutos	No se realizó	16 escalones	No se pudo realizar	8 escalones	No se pudo realizar	8 escalones

Conclusiones

La TRE mejoró la funcionalidad motora y saturación de oxígeno en las pacientes con enfermedad de Pompe tardío atendidas en un hospital del noreste de México.

Bibliografía:

1. Alandy-dy J. et al. Variable clinical features and genotype-phenotype correlations in 18 patients with late onset Pompe disease. Ann Transl Med 2019; 7(13): 276-283.
2. Byrne BJ. et al. Pompe disease: design, methodology, and early findings from the Pompe Registry. Mol Genet Metab 2011; 103(1): 1-11.
3. Winkler LP. et al. Enzyme replacement therapy in late-onset Pompe's disease: a three-year follow-up. Ann Neurol 2004; 55:495-502.

GEM-33

Expansión del Fenotipo del Síndrome de NOONAN-LIKE con cabello Anágeno Suelto-1 asociado a la variante p.(S2G) En SHOC2.

Luis Felipe León Madero, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga | Libia Yolanda Andrade Morales, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga | Carlos Alberto Venegas Vega, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Facultad de Medicina, UNAM | luigi_leon_1@hotmail.com

Introducción: El Síndrome de Noonan-like con cabello anágeno suelto-1 (SNL/CAS-1) (MIM#607721) es una entidad genética con herencia autosómica dominante, causada por la variante patogénica heterocigota recurrente c.4A>G:p.(Ser2Gly)/p.(S2G) en el gen SHOC2 (MIM#607721). Los pacientes con SNL/CAS-1 presentan datos clínicos similares a los observados en el Síndrome de Noonan (SN) y Síndrome de Costello (SC); como talla baja, dismorfias faciales características, alteraciones ectodérmicas y defectos de la coagulación. Uno de los rasgos distintivos del SNL-CAS-1 es que el cabello es escaso, delgado y fácilmente desprendible (suelto) en fase anágena. A la fecha, no se han reportado pacientes mexicanos con SNL-CAS-1.

Objetivo(s): Ampliar el fenotipo clínico asociado del SNL-CAS-1 debido a la variante recurrente p.S2G en el gen SHOC2.

Material(es) y Método(s): Paciente femenina de 18 años de edad, referida a nuestro servicio por presentar talla baja y dismorfias faciales características. Sin antecedentes heredo familiares de importancia. Se realizó valoración multidisciplinaria y Panel Multigén basado en Secuenciación de Nueva Generación (Pmb-SNG), que incluye 28 genes relacionados a Rasopatías (Invitae, Corp). Estudio patrocinado bajo consentimiento informado.

Resultado(s): Peso/talla (perc

Conclusión(es): Reportamos la primera paciente mexicana con SNL-CAS-1 con la variante p.S2G que presenta características clínicas atípicas (asimetría facial y trombocitopenia severa), las cuales no han sido previamente reportadas en la literatura.

EXPANSIÓN DEL FENOTIPO DEL SÍNDROME DE NOONAN-LIKE CON CABELLO ANÁGENO SUELTO-1 ASOCIADO A LA VARIANTE p.(S2G) EN SHOC2

León-Madero Luis¹, Andrade-Morales Libia¹, Vénegas-Vega Carlos Alberto¹⁻²

¹Servicio de Genética Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga,

²Facultad de Medicina, UNAM.

luigi_leon_1@hotmail.com, cavene@yahoo.com



Introducción: El Síndrome de Noonan-like con cabello anágenouelto-1 (SNL/CAS-1) (MIM#607721) es una entidad genética con herencia autosómica dominante, causada por la variante patogénica heterocigota recurrente c.4A>G:p.(Ser2Gly)/p.(S2G) en el gen SHOC2 (MIM#607721). Los pacientes con SNL/CAS-1 presentan datos clínicos similares a los observados en el Síndrome de Noonan (SN) y Síndrome de Costello (SC); como talla baja, dismorfias faciales características, alteraciones ectodérmicas y defectos de la coagulación. Uno de los rasgos distintivos del SNL-CAS-1 es que el cabello es escaso, delgado y fácilmente desprendible (suelto) en fase anágena. A la fecha, no se han reportado pacientes mexicanos con SNL-CAS-1.

Objetivo:

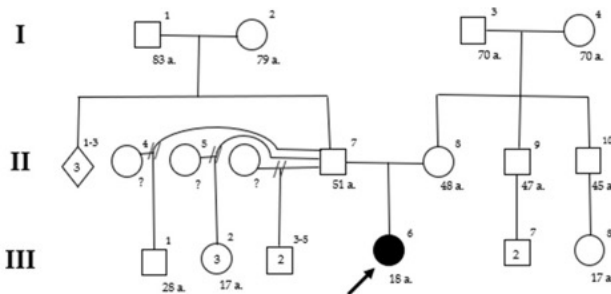
Ampliar el fenotipo clínico asociado del SNL-CAS-1 debido a la variante recurrente p.S2G en el gen SHOC2.

Paciente y Métodos:

Paciente femenina de 18 años de edad, acude a nuestro servicio por presentar talla baja y dismorfias faciales características. Sin antecedentes heredo familiares de importancia. Se realizó valoración multidisciplinaria y Panel Multigén basado en Secuenciación de Nueva Generación (PMB-SNG), que incluye 28 genes relacionados a Rasopatías (Invitae, Corp). Estudio patrocinado bajo consentimiento informado.



Figura 2: Propósito III-6. A)Hiperpigmentación en tronco anterior. B)Asimetría facial. C)Pliegues palmares profundos. D)Pliegues plantares profundos.



●: Síndrome de Noonan-like con cabello anágenouelto-1

Figura 1: Árbol genealógico.

Resultados:

Peso/talla (perc<3) y PC (perc10). A la EF: asimetría facial, cabello esparcido fácilmente desprendible, hipertelorismo, ptosis palpebral, punta nasal ancha, boca grande, labios gruesos, pabellones auriculares displásicos de implantación baja, cuello ancho, lesiones hiperpigmentadas difusas, y pliegues palmares/plantares profundos. Oftalmología reportó miopía/astigmatismo, cardiología concluyó corazón estructuralmente normal y hematología identificó anemia y trombocitopenia con aspirado de médula ósea normocelular con megacariocitos normales.

Si bien, nuestra primera impresión diagnóstica fue SC vs SN. El PMb-SNG reportó una variante heterocigota en SHOC2 (NM_007373.3:p.S2G). Recientemente, nuestra paciente ingresó a urgencias por sangrado multisistémico por trombocitopenia severa con desenlace fatal.

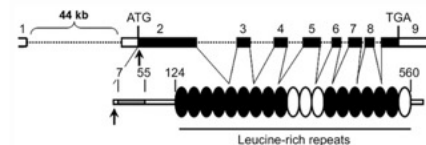


Figura 3: Organización genómica de SHOC2 y estructura proteica.

Conclusiones:

Reportamos la primera paciente mexicana con SNL-CAS-1 con la variante p.S2G que presenta características clínicas atípicas (asimetría facial y trombocitopenia severa), las cuales no han sido previamente reportadas en la literatura.

Referencias:

- Cordeddu V., et al. (2009). Mutation of SHOC2 promotes aberrant protein N-myristoylation and causes Noonan-like syndrome with loose anagen hair. *Nat Genet.* 41(9):1022-6.
- Mazzanti, L., et al. (2003). Noonan-like syndrome with loose anagen hair: A new syndrome?. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 118(3), 279-286.

GEM-34

Genotipo y características clínicas de 7 niños mexicanos con Pompe infantil clásico y no clásico.

Roberto Sandoval Pacheco, *PEMEX* | [Luz María Sánchez Sánchez](#), | Benjamin Torres Octavo, | Valentina Martínez Montoya, | Jaime Asael Lopez Valdez, | Carmen Amor Avila Rejon, | Edgar Ricardez Marcial, | Imelda Vergara Sánchez, | Brenda Diaz Murillo, | Rubicel Diaz Martinez, | Julio Olaiz Urbina, | sandovalneuropediatria@gmail.com

Introducción: La enfermedad de Pompe es una miopatía metabólica rara con espectro clínico heterogéneo. La presentación infantil clásica es la forma mas severa de la enfermedad y fallecen antes del año de vida. El Pompe infantil no clásico tiene una progresión más lenta y pueden sobrevivir más allá del primer año. Estos últimos pueden tener una buena respuesta a la terapia de remplazo enzimático (TRE) temprana.

Objetivo(s): Describir las características clínicas y el genotipo de 7 pacientes mexicanos con enfermedad de Pompe de inicio infantil (IOPD).

Material(es) y Método(s): Se contactó a médicos que habían tratado pacientes con IOPD en México que aceptaron participar enviando información de forma anónima y confidencial, salvaguardando los derechos del paciente. Todos los pacientes tenían determinación enzimática y estudio molecular del gen GAA. Se consultaron las mutaciones en <http://www.pompevariantdatabase.nl>.

Resultado(s): La edad de inicio de síntomas fue de 4 meses (1-12 meses) y la edad de diagnóstico fue de 8 meses (4-16 meses). Todos tenían cardiomiopatía. Cuatro pacientes fallecieron antes del año, ellos tenían mutaciones que predecían una enfermedad muy severa y CRIM (cross reactive immunologic material) negativo (Exon 17 c.2431 dup, Exon 18 c.2560C>T, Exon 14 c.1987delC). Tres pacientes sobrevivieron después del año de edad con TRE; uno casi 5 años, otro 18 meses y otro tiene casi 3 años; estos tienen mutaciones que predicen una enfermedad potencialmente menos severa y CRIM positivo (Exon 19 c.1979G>A, Exon 3 c.655G>A, Exon 10 c.1447G >A).

Conclusión(es): Hubo una buena correlación genotipo-fenotipo, ya que los pacientes con mutaciones que predecían una enfermedad severa fallecieron antes del año, y los pacientes que sobrevivieron después de los 12 meses tenían mutaciones que predicen una enfermedad potencialmente menos severa o Pompe infantil no clásico. El estudio molecular permite orientar el pronóstico y respuesta a la TRE.

GENOTIPO Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE 7 NIÑOS MEXICANOS CON POMPE INFANTIL CLÁSICO Y NO CLÁSICO

Sandoval-Pacheco Roberto, Sánchez-Sánchez Luz María, Torres-Octavo Benjamin, Martínez-Montoya Valentina, Lopez-Valdez Jaime, Avila-Rejon Carmen, Ricardez-Marcial Edgar, Vergara-Sánchez Imelda, Diaz-Murillo Brenda, Olaitz-Urbina Julio, Diaz-Martinez Rubicel.

INTRODUCCION: La enfermedad de Pompe es una miopatía metabólica rara con espectro clínico heterogéneo. La presentación infantil clásica es la forma mas severa de la enfermedad y fallecen antes del año de vida. El Pompe infantil no clásico tiene una progresión más lenta y pueden sobrevivir más allá del primer año. Estos últimos pueden tener una buena respuesta a la terapia de remplazo enzimático (TRE) temprana.

OBJETIVO: Describir las características clínicas y el genotipo de 7 pacientes mexicanos con enfermedad de Pompe de inicio infantil (IOPD).

MATERIALES Y METODOS: Se contactó a médicos que habían tratado pacientes con IOPD en México que aceptaron participar enviando información de forma anónima y confidencial, salvaguardando los derechos del paciente. Todos los pacientes tenían determinación enzimática y estudio molecular del gen GAA. Se consultaron las mutaciones en <http://www.pompevariantdatabase.nl>.

RESULTADOS: La edad de inicio de síntomas fue de 4 meses (1-12 meses) y la edad de diagnóstico fue de 8 meses (4-16 meses). Todos tenían cardiomiopatía. (Tabla 1) Cuatro pacientes fallecieron antes del año, ellos tenían mutaciones que predecían una enfermedad muy severa y CRIM (cross reactive immunologic material) negativo (Exón 17 c.2431dup, Exón 18 c.2560C>T, Exón 14 c.1979G>A). Tres pacientes sobrevivieron después del año de edad con TRE; uno casi 5 años, otro 18 meses y otro tiene casi 3 años; estos tienen mutaciones que predicen una enfermedad potencialmente menos severa y CRIM positivo (Exón 19 c.1979G>A, Exón 3 c.655G>A, Exón 10 c.1447G>A). (Tabla 2)

Tabla 1: Características clínicas de 7 pacientes mexicanos con enfermedad de Pompe infantil.

Paciente	Genero	Edad de inicio de síntomas (meses)	Edad al diagnóstico (meses)	Edad actual (meses)	AHF	Estado actual	CK (basal) UI/L	Cardiomiopatía	Ventilación mecánica	TRE
1	F	1	4	NA	no	Falleció (4 meses)	1830	si	si	no
2	M	3	4	NA	no	Falleció (7 meses)	NR	si	si	(3 dosis)
3	F	2	12	28	no	Vivo	786	si	no	si (ahora está en TRE)
4	M	3	4	NA	si	Falleció (57 meses)	246	si	no	si (4 años)
5	F	4	10	NA	no	Falleció (10 meses)	1924	si	si	(1 dosis)
6	M	12	16	18	no	Vivo	666	si	si	Si (recién inició TRE)
7	F	6	6	NA	no	Falleció (7 meses)	NR	si	si	no

Tabla 2: Mutaciones y predicción de la severidad, fenotipo y CRIM en 7 niños mexicanos con enfermedad de Pompe infantil

Paciente	Enzima (nmol/ml/hr)	Mutación	Mutación	Predicción de severidad	Predicción de fenotipo	Predicción del CRIM
1	0.13	Exón 17 c.2431dup (p.Leu811Profs*73)	Exón 17 c.2431dup (p.Leu811Profs*73)	Muy severa	Infantil clásico	Negativo
2	0.97	Exón 18 c.2560C>T (p.Arg854Ter)	Exón 18 c.2560C>T (p.Arg854Ter)	Muy severa	Infantil clásico	Negativo
3	0.06	Exón 14 c.1979G>A (p.Arg660His)	Exón 19 c.2799G>A (p.Lys933Lys)	Potencialmente menos severa	De la infancia	Positivo
4	0.6	Exón 3 c.655G>A (p.Gly219Arg)	Exón 3 c.655G>A (p.Gly219Arg)	Potencialmente menos severa	Infantil clásico	Positivo
5	0.3	Exón 14 c.1615G>A (p.Glu539Lys)	Exón 14 c.1987delC (p.Gln663Serfs*33)	Muy severa	Infantil clásico	Negativo
6	0.14	Exón 10 c.1447G>A (p.Gly483Arg)	Exón 10 c.1447G>A (p.Gly483Arg)	Potencialmente menos severa	Infantil clásico	Positivo
7	0.06	Exón 14 c.1987del (p.Gln663Serfs*33)	Exón 14 c.1987del (p.Gln663Serfs*33)	Muy severa	Infantil clásico	Negativo

CONCLUSIONES: Hubo una buena correlación genotipo-fenotipo, ya que los pacientes con mutaciones que predecían una enfermedad severa fallecieron antes del año, y los pacientes que sobrevivieron después de los 12 meses tenían mutaciones que predicen una enfermedad potencialmente menos severa o Pompe infantil no clásico. El estudio molecular permite orientar el pronóstico y respuesta a la TRE.

Bibliografía:

1. Slonim AE, Bulone L, Ritz S, Goldberg T, et al. Identification of two subtypes of infantile acid maltase deficiency. *J Pediatr.* 2000;137:283-285.
2. Van den Hout HM, Hop W, van Diggelen OP, Smeitink JA, et al. The natural course of infantile Pompe's disease: 20 original cases compared with 133 cases from the literature. *Pediatrics.* 2003; 112:332-340.
3. Kishnani PS, Hwu WL, Mandel H, Nicolino M, Yong F, Corzo D. Infantile-Onset Pompe Disease Natural History Study Group. A retrospective, multinational, multicenter study on the natural history of infantile-onset Pompe disease. *J Pediatr.* 2006;148(5):671-676.

GEM-35

Hernia diafragmática congénita en el Hospital Universitario de la Universidad Autónoma de Nuevo León.

Claudia Bertylle Gutiérrez López, *Hospital Universitario de la UANL* | Graciela Arelló López Uriarte, *Hospital Universitario de la UANL* | Marisol Ibarra Ramírez, *Hospital Universitario de la UANL* | Beatriz De la Fuente Cortez, *Hospital Universitario de la UANL* | Luis Daniel Campos Acevedo, *Hospital Universitario de la UANL* | Laura Elia Martínez Garza, *Hospital Universitario de la UANL* | claudiabertylle@gmail.com

Introducción: La hernia diafragmática congénita (HDC) es un defecto del desarrollo del diafragma. Afecta 1/3000 recién nacidos. ~85% son posterolateral izquierda (Bochdalek). Su etiología se desconoce en ~80% de los casos. El ~60% se presenta aislada y ~25% de las sindrómicas son producto de una aberración cromosómica.

Objetivo(s): Presentar los casos de HDC estudiados por el Departamento de Genética del Hospital Universitario, identificar factores de riesgo y conocer la supervivencia estimada.

Material(es) y Método(s): Estudio descriptivo y observacional de casos de HDC estudiados de enero 2018 a septiembre de 2021. Se realizó una base de datos con información obtenida del expediente clínico y se estimaron medidas de tendencia central.

Resultado(s): Se incluyeron 13 casos de HDC, con una relación mujer-hombre 5:1. La hernia de Bochdalek fue la más frecuente (84.6%). 53% presentaron HDC aislada. 4 casos (30.7%) nacieron prematuros, y 9 (69.2%) de término. A 7 casos de HDC (53.8%) se les hizo diagnóstico prenatal por ultrasonido obstétrico (mediana a las 25 sdg). A 2 casos de HDC (15.3%) se les identificó una etiología cromosómica (mos 92,XXXX[5]/46,XX[15] y 47,XX,+18). La mediana de edad gestacional al nacimiento fue de 38 sdg. La tasa de supervivencia general fue 38%. La edad paterna >36 años se registró en 6 casos y la materna >30 años en 7. El IMC materno se registró en 6 casos; 5 con IMC>30. Se registró consumo de ácido fólico gestacional en 5 madres, pregestacional en ninguna. En 8 de los padres y 2 de las madres se registraron toxicomanías.

Conclusión(es): La mayoría de los casos de HDC se presenta de manera aislada y etiología desconocida. En nuestra población estimamos una etiología cromosómica en 15.3% de los casos. Así mismo la tasa de supervivencia es baja incluso en pacientes con diagnóstico prenatal, por lo que recomendamos realizar cariotipo a todos los pacientes con HDC no aislada



HERNIA DIAFRAGMÁTICA CONGÉNITA EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LA UANL



DEPARTAMENTO DE GENÉTICA

C. B. Gutiérrez López*, G. A. López Uriarte*, M. Ibarra Ramírez*, B. de la Fuente Cortez*,
L. D. Campos Acevedo*, G. B. García Castañeda, L. E. Martínez de Villarreal*.

*Departamento de Genética Médica de la Facultad de Medicina y Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González", UANL.
e-mail: claudiabertylle@gmail.com

Introducción

La hernia diafrágica congénita (HDC) es un defecto del desarrollo del diafragma, afecta a 1/3000 recién nacidos (1). El 85% son postero-laterales izquierdas (Bochdalek). Su etiología se desconoce en un ~80% de los casos. El ~60% de las HDC se presentan aisladas y 40% sindrómicas. ~25% de las sindrómicas son producto de una aberración cromosómica numérica o estructural (2).

Objetivo

Presentar los casos de HDC estudiados por el Departamento de Genética del Hospital Universitario, identificar factores de riesgo y conocer la supervivencia estimada.

Sujetos y Métodos

Estudio descriptivo y observacional de casos de HDC estudiados de enero de 2018 a septiembre de 2021. Se realizó una base de datos con información obtenida del expediente médico y se estimaron medidas de tendencia central.

Resultados

Se incluyeron 13 casos de HDC, 2 pacientes de sexo masculino y 11 femenino. Relación mujer-hombre 5:1. 9 casos (69.2%) nacieron de término y 4 prematuros.

Tipo de HDC

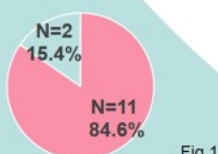


Fig.1

Tipo de Defecto

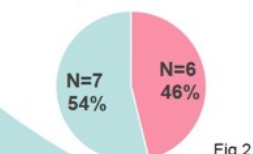


Fig.2

■ Bochdalek □ Morgagni ■ Síndrónico ■ Aislado

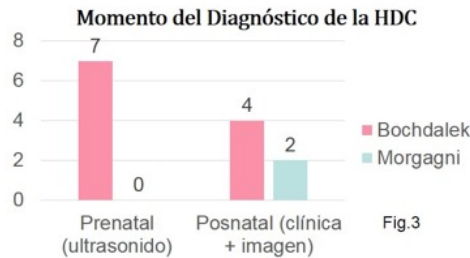


Fig.3

*Mediana de Edad Gestacional al Diagnóstico: 25sdg.

*Mediana de Edad Gestacional al Nacimiento: 38sdg.

Factores de Riesgo para HDC

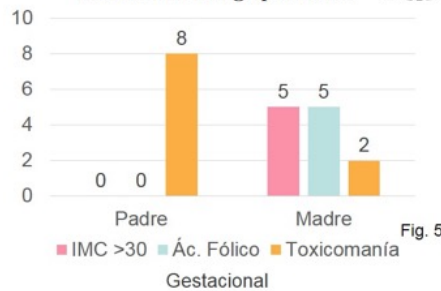


Fig. 5

Edad de los padres

Hombres: >36 años

Mujeres: >30 años

Fig. 6

Conclusión

Estimamos una etiología cromosómica en al menos 15.3% de los casos (Fig.4). Los factores de riesgo identificados fueron IMC >30 en las madres, nulo consumo de ácido fólico pre-gestacional, edad mayor de los padres y toxicomanías (Fig.5 y 6). La tasa de supervivencia fue baja 38% (5 pacientes), incluso en pacientes con diagnóstico prenatal. Se recomienda realizar cariotipo a todos los pacientes con HDC no aislada.

Bibliografía

- 1.-De novo variants in congenital diaphragmatic hernia. PLOS Genetics December 10, 2018.
- 2.-Pre-pregnancy BMI and risk of birth defects. Paediatric and Perinatal Epidemiology, 2013.
- 3.- Genetic causes of congenital diaphragmatic hernia. Semin Fetal Neonatal Med. 2014.
- 4.-Paul A. Romitti. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2010.
- 5.-Hernia diafrágica en pediatría. Neumol Pediatr. 2016.

GEM-36

Heterogeneidad alélica e impronta genómica en el gen GNAS: reporte de un caso con osteodistrofia hereditaria de Albright.

Luis Enrique Mayoral Carrasco, 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 | Gabriela Denisse Mata Salgado, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán | Osvaldo M Mutchinick Baringoltz, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán | Jazmin Arteaga Vázquez, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán | luisito1294mayo@gmail.com

Introducción: El pseudohipoparatiroidismo y los desórdenes relacionados a la inactivación de GNAS (subunidad alfa de la proteína G) se asocian con un espectro de anormalidades físicas, neurocognitivas y endócrinas, resultado de defectos moleculares en la vía de señalización hormonal de la proteína G. Se reconocen 6 fenotipos diferentes. En específico, el tipo 1A/1C presenta características físicas denominadas osteodistrofia de Albright (OHA) y otras anormalidades endócrinas.

Objetivo(s): Describir las características clínicas y bioquímicas de un paciente con antecedente de cáncer en SNC, piel y displasia ósea, sin antecedentes heredofamiliares de interés.

Material(es) y Método(s): Paciente masculino de 54 años con los siguientes diagnósticos: hiperparatiroidismo con hipocalcemia, hipofosfatemia e hipotiroidismo. A la exploración física se observó: talla baja, obesidad grado I, cara redonda, hipoplasia mandibular derecha, pectus excavatum y manos con acortamiento de 4to y 5to metacarpianos.

Resultado(s): Los estudios de laboratorio y gabinete evidenciaron: resistencia periférica a PTH y TSH e hipogonadismo hipogonadotrópico. La serie ósea confirmó braquidactilia tipo E y la presencia de osificaciones ectópicas en tejidos blandos de cráneo, pared costal, columna lumbar, pelvis, antebrazos y manos. Se realizó estudio molecular en sangre periférica, mostrando una variante patogénica (VP) en estado heterocigoto, en el gen GNAS c.1107-1108delTG (p.Asn371Hisfs*10).

Conclusión(es): Las manifestaciones clínicas del paciente corresponden al fenotipo de OHA, cumple 3 criterios mayores y 4 menores, confirmándose con la presencia de la VP en GNAS. La VP se encuentra en un “hot spot” mutacional y sólo se ha descrito en 4 pacientes más con manifestaciones similares. El gen GNAS presenta splicing alternativo e impronta genómica, lo que permite observar diferentes cuadros clínicos según el origen parental. El riesgo de recurrencia para su descendencia es del 50% para la ocurrencia de pseudo-pseudo hipoparatiroidismo, heteroplasia ósea progresiva u osteoma cutis. El presente estudio resalta la importancia de confirmar el diagnóstico presuntivo para poder brindar asesoramiento genético adecuado.



HETEROGENEIDAD ALÉLICA E IMPRONTA GENÓMICA EN EL GEN *GNAS*: REPORTE DE UN CASO CON OSTEODISTROFIA HEREDITARIA DE ALBRIGHT

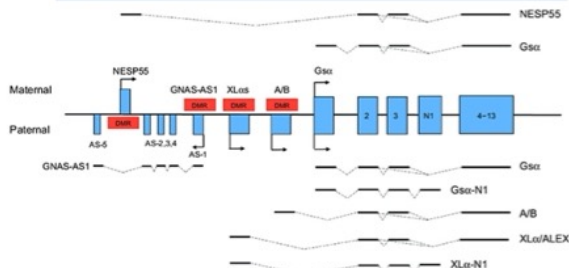
Luis Enrique Mayoral Carrasco, Tamara Kimball de Santiago, Andrea García Rueda, Denisse Mata Salgado, Osvaldo M. Mutchinick, Jazmin Arteaga Vázquez. Departamento de Genética.
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán".

INTRODUCCIÓN

El pseudohipoparatiroidismo y los desórdenes relacionados a la inactivación de *GNAS* (subunidad alfa de la proteína G) son enfermedades raras y altamente heterogéneas, con una prevalencia estimada de 0.79 casos por cada 100,000. Se asocian con un espectro de anomalías físicas, neurocognitivas y endócrinas, resultado de defectos moleculares en la vía de señalización hormonal de la proteína G. Se clasifican en tipo I y II según la respuesta a administración de PTH exógena, presentando el tipo I, elevación de cAMP y fosfatasa, y el tipo II solo elevación de cAMP sin fosfatasa. El locus del gen *GNAS* (20q13) es uno de los más complejos del genoma humano al presentar impronta y ser origen a múltiples transcritos, produciendo diferente cuadros según el origen parental de la mutación. Presenta un modo de herencia autosómico dominante y se reconocen hasta 6 fenotipos diferentes. En específico, el tipo 1A/1C presenta características físicas denominadas osteodistrofia de Albright (OHA) y otras anomalías endócrinas.

Tabla 1. Criterios Diagnósticos del Consorcio Europeo para el estudio del Pseudohipoparatiroidismo.

Criterios diagnósticos	
Mayores	
• Resistencia a PTH	
• Osificaciones ectópicas	
• Braquidactilia tipo E	
Menores	
• Resistencia a TSH	
• Otras resistencias hormonales	
• Discapacidad motora o cognitiva	
• Retardo de crecimiento intrauterino	
• Obesidad o sobrepeso	
• Puente nasal deprimido y/o hipoplasia maxilar y/o cara redonda	



OBJETIVOS

Describir las características clínicas y bioquímicas de un paciente con antecedente de cáncer en SNC, piel y displasia ósea, sin antecedentes hereditarios de interés.

MATERIALES Y METODOS

Paciente masculino de 54 años con los siguientes diagnósticos: hiperparatiroidismo con hipocalcemia, hipofosfatemia e hipotiroidismo. A la exploración física se observó: talla baja: 162 cm (TBF: 179.4 cm), obesidad grado I (IMC: 31.0), cara redonda (facie lunar), hipoplasia mandibular derecha, pectus excavatum y manos con acortamiento de 4to y 5to metacarpianos.



Figura 2. Fotografías de cara. Se aprecia facie lunar.



Figura 3. Fotografía de Manos. Se evidencia braquidactilia tipo E.

RESULTADOS

Los estudios de laboratorio y gabinete evidenciaron: resistencia periférica a PTH (146 pg/ml, rango 12-88) y TSH (7.54 mIU/L, rango 0.5-5) e hipogonadismo hipogonadotrópico (Testosterona 1.7 ng/ml, rango 1.75-7.81, FSH 6.51, rango 1.27-19.26, LH 8.14, rango 1.24-8.62). Otros estudios reportaron: Calcio 8.1-9.7, (8.6-10.3), Magnesio 1.77(1.9-2.7). La serie ósea confirmó braquidactilia tipo E y la presencia de osificaciones ectópicas en tejidos blandos de cráneo, pared costal, columna lumbar, pelvis, antebrazos y manos. Considerando estos hallazgos se realizó estudio molecular en sangre periférica, mediante laboratorio externo, mostrando una variante patogénica (VP) en estado heterocigoto, en el gen *GNAS* c.1107-1108delTG (p.Asn371Hisfs*10), produciendo un cambio de marco de lectura, con consecuente creación de un codón de paro.



Figura 4. Radiografía de manos y tórax. Las flechas señalan calcificaciones ectópicas.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Las manifestaciones clínicas del paciente corresponden al fenotipo de OHA, cumple 3 criterios mayores y 4 menores, confirmando con la presencia de la VP en *GNAS*. La VP se encuentra en un "hot spot" mutacional en el que múltiples variantes de tipo inserción-delección han sido identificadas, y sólo se ha descrito en 4 pacientes más con manifestaciones similares, (3 británicos y 1 neerlandés).

El gen *GNAS* presenta splicing alternativo e impronta genómica, lo que permite observar diferentes cuadros clínicos según el origen parental. El riesgo de recurrencia para su descendencia es del 50% para la ocurrencia de pseudo-pseudo hipoparatiroidismo, heteroplasia ósea progresiva u osteoma cutis.

Como parte del seguimiento de estos pacientes deben ser monitoreados en búsqueda de hipocalcemia, y tratados mediante suplementación de calcio y vitamina D, evitando hipercalcemia. Así mismo debe hacerse seguimiento de TSH y HGH, buscando el tratamiento de hipotiroidismo o la suplementación de hormona de crecimiento oportuna, especialmente en niños, con objetivo de mejorar la talla final. Por último debe asegurarse la evaluación oftalmológica oportuna para detectar cataratas, así como valoración psico-educacional en caso de presentarse alteraciones cognitivas.

El presente estudio resalta la importancia de confirmar el diagnóstico presuntivo para poder brindar asesoramiento genético adecuado.

REFERENCIAS

- Haldeman-Englert, C. R., Hurst, A. C., & Levine, M. A. (2017). Disorders of *GNAS* Inactivation. *GeneReviews*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459117/>
- Mantovan, G. (2011). Pseudohypoparathyroidism: Diagnosis and Treatment. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 93(10). <https://doi.org/10.1210/pc.2011-1648>
- Mantovan, G., Bastaga, M., Monk, D., de Sanctis, L., Thiele, S., Usardi, A., Ahmed, S. F., Boffo, R., Choplin, T., de Filippis, G., Deverio, G., Eggemann, T., Gill, F. M., Fresno, K., Garcia Ramirez, A., Germain-Lee, E. L., Grossini, L., Hamdy, N., Hanna, P., ... Linglart, A. (2018). Diagnosis and management of pseudohypoparathyroidism and related disorders: first international Consensus Statement. *Nature Reviews Endocrinology*, 14(8). <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0042-0>
- Turan, S. (2018). Current Nomenclature of Pseudohypoparathyroidism: Inactivating Parathyroid Hormone/Parathyroid Hormone-Related Protein Signaling Disorder. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*. <https://doi.org/10.4274/jcrpe.2017.5006>

GEM-37

Identificación de dos variantes nuevas en el Gen Phex de Novo en pacientes mexicanas con Hipofosfatemia ligada Al X.

Adriana Carolina Ramírez Riveros, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga | Carlos Alberto Venegas Vega, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga | Alejandro Gaviño Vergara, CRIT Quintana Roo | caroramirezriveros@gmail.com

Introducción: La hipofosfatemia ligada al cromosoma X (HLX) es la forma hereditaria más común de hipofosfatemia y raquitismo, representa ~80% de los casos familiares de hipofosfatemia y es causada por pérdida de función del gen PHEX. El diagnóstico inicial se basa en la asociación de hallazgos clínicos, radiológicos y bioquímicos, y se confirma mediante estudios moleculares.

Objetivo(s): Describir 2 pacientes mexicanas con HLX con dos variantes nuevas en PHEX; identificadas mediante Panel-Multigén basado en Secuenciación de Nueva Generación (Pmb-SNG).

Material(es) y Método(s): Paciente 1: probando II-3 de Familia 1, femenina de 24 años de edad con talla baja, escoliosis, entesopatía y genu valgum. No presenta complicaciones dentales o auditivas. Paciente 2: probando III-2 de Familia 2, femenina de 3 años de edad con talla baja, genu varum y alteraciones del esmalte dental sin complicaciones auditivas. Ambos casos sin antecedentes heredo-familiares. Se efectuaron estudios bioquímicos y radiológicos. Se realizó Pmb-SNG que incluye 17 genes relacionados con hipofosfatemia hereditaria. (Ultragenyx, Pharm/Invitae, Corp) Estudios patrocinados bajo consentimiento informado.

Resultado(s): Las características clínicas (talla baja desproporcionada), radiológicas (metáfisis anchas, irregulares y diáfisis arqueadas) y bioquímicas (calcio normal, fosforo bajo y fosfatasa alcalina alta); fueron compatibles con HLX. Se identificaron dos variantes nuevas heterocigotas patogénicas en PHEX: paciente 1: c.1446_1452del (p.Ile482Metfs*30 /cambio en el marco de lectura que crea un codón de paro prematuro) y paciente 2: c.2071-2_2072del (sitio de splicing), ambas resultan en un producto proteico alterado o ausente. La confirmación diagnóstica mediante Pmb-SNG permitió ofrecer tratamiento con Burosumab (anticuerpo monoclonal contra FGF23) en ambas pacientes.

Conclusión(es): A nuestro conocimiento, este es el primer reporte de dos variantes nuevas patogénicas en PHEX en pacientes con HLX provenientes de familias mexicanas no relacionadas. Este trabajo ilustra la importancia de conocer el espectro de variaciones del gen PHEX en una cohorte de pacientes mexicanos con HLX para su inclusión en bases de datos.

IDENTIFICACION DE DOS VARIANTES NUEVAS EN EL GEN *PHEX* DE *NOVO* EN PACIENTES MEXICANAS CON HIPOFOSFATEMIA LIGADA AL X

Ramírez-Riveros A. Carolina¹, Gaviño-Vergara Alejandro², Venegas-Vega Carlos Alberto^{1,3}
¹Servicio de Genética, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga ²CRIT Quintana Roo ³Facultad de Medicina, UNAM.
caroramirezriveros@gmail.com, cavene@yahoo.com



Introducción. La hipofosfatemia ligada al cromosoma X (HLX) es la forma hereditaria más común de hipofosfatemia y raquitismo, representa ~80% de los casos familiares de hipofosfatemia y es causada por pérdida de función del gen *PHEX*. El diagnóstico inicial se basa en la asociación de hallazgos clínicos, radiológicos y bioquímicos, y se confirma mediante estudios moleculares.

Objetivo. Describir 2 pacientes mexicanas con HLX con dos variantes nuevas en *PHEX*; identificadas mediante Panel-Multigén basado en Secuenciación de Nueva Generación (Pmb-SNG).

Pacientes y Métodos. Paciente 1: probando III-2 de Familia 1, femenina de 3 años de edad con talla baja, genu varum y alteraciones del esmalte dental sin complicaciones auditivas. Paciente 2: probando II-3 de Familia 2, femenina de 24 años de edad con talla baja, escoliosis, entesopatía y genu valgum. No presenta complicaciones dentales o auditivas. Ambos casos sin antecedentes heredo-familiares. Se efectuaron estudios bioquímicos y radiológicos. Se realizó Pmb-SNG que incluye 17 genes relacionados con hipofosfatemia hereditaria. (Ultragenyx, Pharm/Invitae, Corp) Estudios patrocinados bajo consentimiento informado.

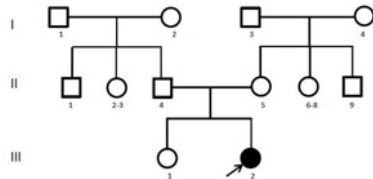


Figura 1. Árbol genealógico familia 1

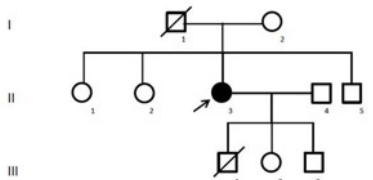


Figura 2. Árbol genealógico familia 2

Resultados. Las características clínicas (talla baja desproporcionada), radiológicas (metáfisis anchas, irregulares y diáfisis arqueadas) y bioquímicas (calcio normal, fosforo bajo y fosfatasa alcalina alta); fueron compatibles con HLX. Se identificaron dos variantes nuevas heterocigotas patogénicas en *PHEX*: paciente 1: c.2071-2_2072del (sitio de splicing), y paciente 2: c.1446_1452del (p.Ile482Metfs*30 /cambio en el marco de lectura que crea un codón de paro prematuro), ambas resultan en un producto proteico alterado o ausente. La confirmación diagnóstica mediante Pmb-SNG permitió ofrecer tratamiento con Burosumab (anticuerpo monoclonal contra FGF23) en ambas pacientes.



Figura 3. Características clínicas y radiológicas paciente 1. (A) frontal prominente, empastes dentales de amalgama, talla baja con metáfisis anchas irregulares, (B) edad ósea retrasada (de 18 meses) y genu varum clínico y radiológico (C)



Figura 4. Características clínicas paciente 2. Talla baja desproporcionada (A-D), escoliosis (B) y corrección quirúrgica de genu valgum (A y B)



Figura 5. Estudios de imagen paciente 2. Radiografías de cráneo normal (A), huesos largos cortos (B), entesopatía y osteofitos articulares 1er metatarsiano (C)

Conclusiones. A nuestro conocimiento, este es el primer reporte de dos variantes nuevas patogénicas en *PHEX* en pacientes con HLX provenientes de familias mexicanas no relacionadas. Este trabajo ilustra la importancia de conocer el espectro de variaciones del gen *PHEX* en una cohorte de pacientes mexicanos con HLX para su inclusión en bases de datos.

Bibliografía.

1. Bitzan M, Goodyer PR. Hypophosphatemic Rickets. *Pediatric clinics of North America.* 2019;66(1).
2. Haffner D, Emma F. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphataemia. *Nature reviews Nephrology.* 2019;15(7).
3. Rothenbuhler A. Diagnosis, treatment-monitoring and follow-up of children and adolescents with X-linked hypophosphatemia (XLH). *Metabolism: clinical and experimental.* 2020;103S.

Identificación de nueva variante patogénica en el gen TGM1, en pacientes con GEM-38 ictiosis laminar en la región de las Altas Montañas de Veracruz: Análisis clínico y molecular.

Juan Carlos Morales Morfín, *Instituto Nacional de Rehabilitación* | eldrmorales08@gmail.com

Introducción: La ictiosis laminar es un subtipo del grupo de las ictiosis congénitas autosómico recesivas (ICAR). Si bien, la prevalencia mundial de la enfermedad es baja, durante la realización de un estudio previo por parte de nuestro equipo de trabajo, se logró detectar un amplio grupo de familias con fenotipo compatible con ICAR, residentes en la región de las Altas Montañas de Veracruz, México. Para estudiar las causas de la alta concentración de pacientes es necesario realizar un análisis molecular, permitiendo identificar el mecanismo subyacente.

Objetivo(s): Identificar la causa molecular subyacente en una muestra de pacientes mexicanos residentes de las Altas Montañas de Veracruz. Realizar el diagnóstico molecular por medio de secuenciación de exoma completo y validación con secuenciación Sanger. Realizar el análisis funcional de la proteína mutada en comparación con la original. Realizar la entrega de resultados de la prueba genética y proporcionar asesoramiento genético a pacientes y familiares.

Material(es) y Método(s): Se realizó secuenciación de exoma completo a partir de DNA genómico obtenido de muestras de 5 ml de sangre (kit Gentra Puregene). La variante homocigota candidata identificada por la secuenciación de exoma se corroboró mediante secuenciación Sanger, evaluando 62 pacientes, 30 familiares y 100 controles sanos. Obtuvimos la estructura tridimensional de TGM1 (I-TASSER) y empleamos PyMOL para construir la forma mutada, la cual consistía en un cambio de alanina por prolina en el residuo 352.

Resultado(s): Se detectó una variante homocigota (Ala352Pro) en todos los individuos clínicamente compatibles con ictiosis laminar. La variante se encontró en estado heterocigoto en los padres de los afectados y no se identificó en los controles sanos.

Conclusión(es): Se identificaron 62 pacientes en la región, lo cual indica que la prevalencia general es de 74 casos por cada 100,000 habitantes (1:1,348). Esto representa, en nuestro conocimiento, la prevalencia más alta de ICAR a nivel mundial.

“IDENTIFICACIÓN DE NUEVA VARIANTE PATOGENÉTICA EN EL GEN TGM1, EN PACIENTES CON ICTIOSIS LAMINAR, EN LA REGIÓN DE LAS ALTAS MONTAÑAS DE VERACRUZ: ANÁLISIS CLÍNICO Y MOLECULAR”

JUAN CARLOS MORALES MORFÍN - NORBERTO LEYVA GARCÍA - HERNÁN CORTÉS CALLEJAS. SERVICIO DE MEDICINA GENÓMICA. INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACIÓN “LUIS GUILLERMO IBARRA IBARRA”



INTRODUCCIÓN

El término **ictiosis** hace referencia a un grupo de trastornos hereditarios y adquiridos, caracterizados por **hiperqueratosis**. El nombre deriva del griego “ἰχθύς” (*ichthys*), que significa pez. La primera descripción de la ictiosis documentada en la literatura médica, fue el trabajo “**On cutaneous diseases**” por **Robert Willan** y colaboradores, en 1908. La principal manifestación clínica es la formación de **escamas cutáneas**. Se han identificado distintas causas genéticas, incluyéndose la ictiosis vulgar, las **ictiosis congénitas autosómicas recesivas (ICAR)**, la hiperqueratosis epidermolítica y la ictiosis ligada al X (XLI), entre otras. En el presente trabajo se describe la detección de una nueva **variante patogénica** en el gen de la transglutaminasa 1 (**TGM1**) (gen perteneciente al grupo de las ICAR), la cual se detectó en un amplio grupo de pacientes, originarios de diversos municipios pertenecientes a la región de las Altas Montañas de Veracruz, México. Se describe igualmente la repercusión molecular de la variante a nivel de la proteína y se reporta un análisis de la repercusión de la enfermedad sobre la calidad de vida en los pacientes afectados.

OBJETIVOS

- Identificar la causa molecular subyacente en una muestra de pacientes mexicanos residentes de la región de las **Altas montañas de Veracruz**, los cuales presentan características clínicas compatibles con **ICAR**, con la finalidad de dilucidar la causa de la alta prevalencia en la región.
- Realizar el diagnóstico molecular por medio de **secuenciación de exoma completo** y validación con **secuenciación Sanger**
 - Realizar el análisis funcional de la proteína mutada en comparación con la original.
 - Realizar la entrega de los resultados de la prueba genética y proporcionar asesoramiento genético a los pacientes y sus familiares.

MÉTODOS

Se detectó un grupo de pacientes con manifestaciones clínicas compatibles de ICAR. Se realizó una revisión clínica exhaustiva para determinar la similitud clínica de los pacientes, en comparación a lo reportado previamente en la literatura. Se calculó la prevalencia de la enfermedad en la región. Se realizó análisis de exoma completo de **7 trios familiares** compuestos por 1 probando y sus 2 padres. Se validó la variante encontrada mediante secuenciación Sanger (Se analizaron 62 pacientes, 30 de sus padres y 100 controles sanos de la región). Se realizaron análisis de dinámica molecular, empleando los softwares USCF Chimera, VMD y Carma.

RESULTADOS

Se analizaron las características clínicas de los pacientes, comparando con la bibliografía previa.

Manifestaciones clínicas observadas	% de afectados que la presentan
Escamas aplanadas color café	100%
Hiperqueratosis palmo-plantar	100%
Membrana colodión al nacimiento	100%
Prurito	88%
Hiperlinealidad palmo-plantar	88%
Hipohidrosis	88%
Ectropión	83.3%
Alopecia	78.5%
Contracturas digitales	63.9%
Hiperqueratosis subungueal	28.5%
Onicogriposis	16.6%
Queratosis pilar	9.5%
Malformación de la nariz y cartilago auricular	9.5%

Tabla 1: Porcentaje de manifestaciones clínicas en los pacientes estudiados.

Figura 1: Fotografías de 2 pacientes, residentes de las comunidades estudiadas.

Se reportó la prevalencia de la enfermedad, la cual representa la prevalencia más alta a nivel mundial reportada hasta la fecha (**74:100,000 habitantes** o **1:1,348 habitantes**). La prevalencia incrementa aún más en comunidades específicas:

Municipios y comunidades	Habitantes	Pacientes	Tasa de prevalencia
Soledad atzompá	23,103	35	151.49
Atzompá	3,964	2	50.45
Mexcala	1,487	4	268.99
Huitzila	1,186	10	843.17
Other communities	16,466	19	115.38
Acultzingo	23,025	7	30.40
Acaltla	1,272	7	550.31
Other communities	21,753	0	0.0
Nogales	37,478	20	53.36
El Campanario	850	20	2,352.94
Other communities	36,628	0	0.0
Total	83,606	62	74.15

Tabla 2: Prevalencia en las diversas comunidades y municipios estudiados.

Figura 2: Región de las Altas Montañas de Veracruz, México.
1) Acultzingo
2) Soledad Atzompá
3) Nogales

Mediante secuenciación de exoma, se identificó la presencia de una variante **c.1054G>C (p.Pro352Ala)** en **exón 7** del gen **TGM1** (tanto en afectados como en sus padres), la cual es compatible con el padecimiento. La variante no estaba reportada en bases de datos, por lo que procedimos a registrarla. Durante la validación mediante secuenciación Sanger se detectó el alelo en **homocigosis** en los pacientes afectados, en **heterocigosis** en los padres de los afectados y no se encontró en ninguno de los controles sanos de la región.

AUTOSOMAL_RECESSIVE Exomiser Score: **0.979**

Variants contributing to score:

MISSENSE chr14:g.24728386G>C [1/1]

Variant score: 1.000 CONTRIBUTING VARIANT

Transcripts:

TGM1:ENST00000206765:c.1054C>G.p.(Pro352Ala)

TGM1:ENST00000559136:c.127C>G.p.(Pro43Ala)

TGM1:ENST00000544573:c.-28-792C>G.p.(*)

Figura 3: Reporte de variante patogénica filtrada por Exomiser

Se determinó la presencia de alteración en la dinámica molecular y en el alineamiento de la proteína mutada en comparación con TGM1wt, mediante diversos softwares.

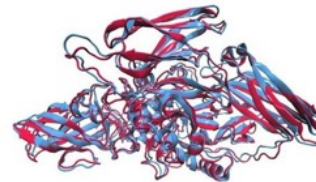


Figura 5: Reconstrucción tridimensional comparativa de TGM1wt (azul) y TGM1mut (rojo)

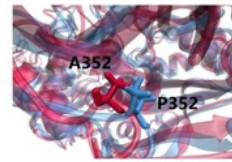


Figura 6: Reconstrucción tridimensional de la sustitución de los aminoácidos presentes en la proteína TGM1wt (azul) y TGM1mut (rojo)

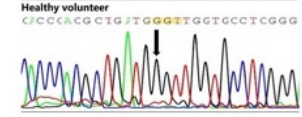
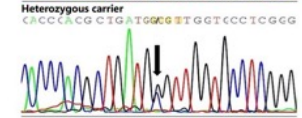
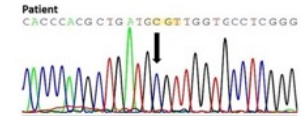


Figura 4: Validación mediante secuenciación Sanger

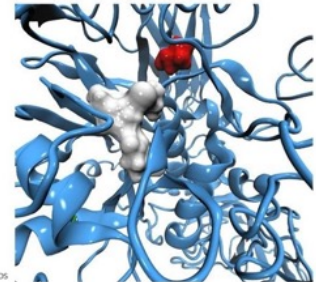
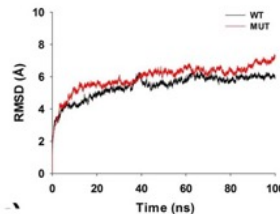
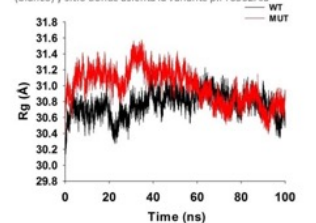


Figura 7: Reconstrucción tridimensional de región catalítica (blanco) y sitio donde asienta la variante p.Pro352Ala (rojo)



Gráficas 1 y 2: Resultados gráficos de los análisis de RMSD (Root-mean-square deviation) y Rg (Radius of gyration), los cuales componen el análisis de la dinámica molecular.



CONCLUSIONES

El análisis epidemiológico reportó la prevalencia más alta de ICAR, a nivel mundial, investigada hasta la fecha. Mediante secuenciación Sanger se corroboró la presencia de la variante patogénica **c.1054G>C (p.Pro352Ala)** en el **exón 7**, tanto en pacientes **homocigotos**, como en sus padres (portadores **heterocigotos**). El análisis de dinámica molecular *in silico*, permitió determinar una función alterada de la enzima, con lo que se predice que efectivamente es patogénica. A pesar de la heterogeneidad clínica en los pacientes, la mutación fue la misma, por lo que se realizará análisis en otros genes que interactúan con TGM1 y se estudiarán las posibles variantes polimórficas. Finalmente, análisis preliminares realizados por nuestro grupo de trabajo, sugieren que los pacientes presentan un grado variable de discapacidad funcional y alteraciones de la salud dental, las cuales deberán ser atendidas por un grupo multidisciplinario.

REFERENCIAS: (1) Cortés H, et al. Arch Dermatol Res. 2020 May;312(4):237-48. (2) Cortés H, et al. Int J Dermatol. 2020 Aug 1;59(8):969-77. (3) Vahlquist A, et al. Am J Clin Dermatol. 2018. (4) Eckert RL, et al. J Invest Dermatol. 2005.

Identificación de trastornos de la N-glicosilación en pacientes adultos con GEM-39 afectación del SNC de etiología desconocida mediante el estudio de Isoelectroenfoque de Transferrina.

Gabriela Denisse Mata Salgado, *INCMNSZ* | Juan José Morales Suárez, *INCMNSZ* | Iván Martínez Duncker, *Centro de investigación de Dinámica Celular* | Osvaldo Máximo Mutchinick B., *INCMNSZ* | María Aurelia López Hernández, *INCMNSZ* | Roberta Salinas Marín, *Centro de investigación de Dinámica Celular* | Carlos Alberto González Domínguez, *Centro de investigación de Dinámica Celular* | Ana María González Jaimes, *Centro de investigación de Dinámica Celular* | denisse.mata.salgado@gmail.com

Introducción: La glicosilación es la modificación postraduccional más común de las proteínas. La unión de glicanos al grupo amida del aminoácido asparagina se denomina N-glicosilación. Alteraciones en este proceso da origen a desórdenes congénitos de la N-glicosilación (N-DCG).

Los N-DCG son enfermedades metabólicas, con manifestaciones clínicas en diversos sistemas, siendo el SNC el más frecuentemente afectado. Un estudio de tamizaje inicial para estos desórdenes se realiza mediante isoelectroenfoque de transferrina.

Objetivo(s): Identificar en pacientes adultos con alteraciones del SNC de etiología desconocida que además presenten alteraciones de otros sistemas, perfiles de glicosilación concordantes con desórdenes congénitos de la N-glicosilación, mediante isoelectroenfoque de transferrina.

Material(es) y Método(s): Se realizó revisión del expediente de pacientes seleccionados de la consulta de genética médica, del 2015 al 2020, que cumplieron con los criterios de inclusión (pacientes entre 18 y 75 años que presenten hipotonía axial y/o retraso global del desarrollo, y/o anomalías congénitas y del desarrollo del SNC y/o convulsiones y que además manifiesten una o más manifestaciones extraneurológicas). El total de la muestra de estudio fue de 40 pacientes. A los seleccionados se les tomó muestra de sangre periférica, para la realización de isoelectroenfoque de transferrina en el centro de investigación de Dinámica Celular (UAEM).

Resultado(s): Hasta el momento contamos con 30 resultados. De estos, dos pacientes no relacionados presentaron patrones de isoelectroenfoque de transferrina alterados, representando el 6.7% de nuestra muestra. Ambos pacientes muestran un modo de herencia sugestivo autosómico recesivo para cirrosis hepática y síndrome cerebeloso.

Conclusión(es): El presente estudio es el primer estudio reportado de búsqueda de desórdenes congénitos de la N-glicosilación mediante isoelectroenfoque de transferrina en pacientes adultos con afectación de SNC. Se debe sospechar N-DCG en pacientes adultos que presenten: • Afección neurovisceral de etiología desconocida • Ataxia cerebelosa autosómica recesiva • Con afección en SNC cirrosis hepática de etiología desconocida.

IDENTIFICACIÓN DE TRASTORNOS DE LA N-GLICOSILACIÓN EN PACIENTES ADULTOS CON AFECTACIÓN DEL SNC DE ETIOLOGÍA DESCONOCIDA MEDIANTE EL ESTUDIO DE ISOELECTROENFOQUE DE TRANSFERRINA.



Autor(es): Gabriela D. Mata-Salgado¹; Juan J. Morales¹; Osvaldo M. Mutchinick B¹; María A. López²; Roberta Salinas M²; Carlos Alberto González D²; Ana María González J² e Iván M. Duncker²

1- Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. 2- Centro de Investigación en Dinámica Celular UAEM.

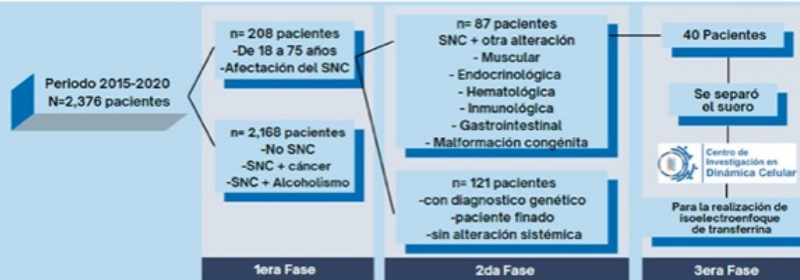
INTRODUCCIÓN

La glicosilación es la modificación postraduccional más común de las proteínas. La unión de glicanos (carbohidratos) al grupo amida del aminoácido asparagina se denomina N-glicosilación. Alteraciones en este proceso da origen a desordenes congénitos de la N-glicosilación (N-DCG); actualmente se han identificados en esta vía 70 genes. Los N-DCG son enfermedades metabólicas, con manifestaciones clínicas en diversos sistemas, siendo el SNC el más frecuentemente afectado. Un estudio de tamizaje inicial para estos desordenes se realiza mediante isoelectroenfoque de transferrina, es un tipo de electroforesis que se emplea para separar a las proteínas por su punto isoelectrico, este método separa a las isoformas de transferrina visualizandolas en un gel de poliacrilamida.

OBJETIVO(S)

Identificar en pacientes adultos con alteraciones del SNC de etiología desconocida que además presenten alteraciones de otros sistemas, perfiles de glicosilación concordantes con desordenes congénitos de la N-glicosilación, mediante isoelectroenfoque de transferrina

MATERIALES(Y) Y MÉTODOS(S)

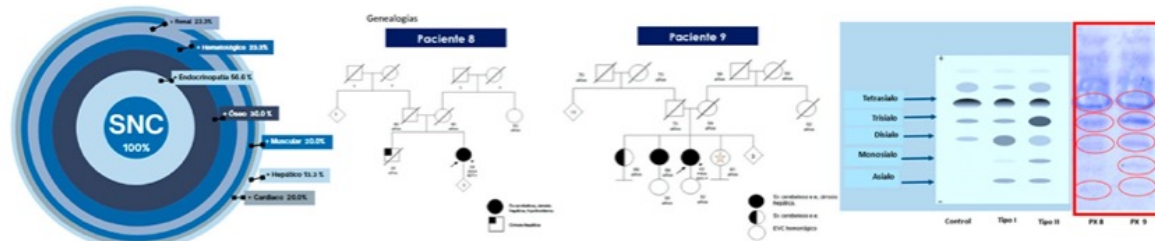


Se realizó isoelectroenfoque de transferrina en los pacientes seleccionados por los criterios de inclusión con la siguiente técnica:

- 1 **Saturación con Fe**
- 2 **Electroforesis**
- 3 **Inmunoprecipitación con anticuerpos policlonales antitransferrina**

RESULTADO(S)

Hasta el momento contamos con 30 resultados. De estos, dos pacientes no relacionados presentaron patrones de isoelectroenfoque de transferrina alterados, representando el 6.7% de nuestra muestra. Ambos pacientes muestran un modo de herencia sugestivo autosómico recesivo para cirrosis hepática y síndrome cerebeloso.



CONCLUSIONES

El presente estudio es el primer estudio reportado de búsqueda de desórdenes congénitos de la N-glicosilación mediante isoelectroenfoque de transferrina en pacientes adultos con afectación de SNC.

Se debe sospechar N-DCG en pacientes adultos que presenten:

- Afección neurovisceral de etiología desconocida
- Ataxia cerebelosa autosómica recesiva
- Con afección en SNC y cirrosis hepática de etiología desconocida.

REFERENCIAS

Houdou, M., & Foulquier, F. (2020). Anomalies congénitales de la glicosylation (CDG)-1980-2020, 40 ans pour comprendre. *médecine/sciences*, 36(8-9), 735-746.
 Ng, B. G., & Freeze, H. H. (2018). Perspectives on glycosylation and its congenital disorders. *Trends in Genetics*, 34(6), 466-476.
 Marques-da-Silva, D. D. R. F. V., Dos Reis Ferreira, V., Monticelli, M., Janeiro, P., Videira, P. A., Witters, P., ... & Cassiman, D. (2017). Liver involvement in congenital disorders of glycosylation (CDG). A systematic review of the literature. *Journal of inherited metabolic disease*, 40(2), 195-207.
 Verheijen, J., Tahata, S., Kozicz, T., Witters, P., & Morava, E. (2020). Therapeutic approaches in Congenital Disorders of Glycosylation (CDG) involving N-linked glycosylation: an update. *Genetics in Medicine*, 22(2), 268-279.

GEM-40

Insulinoma como presentación clínica en una familia con Síndrome de Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 1.

Christian Florely Pérez González, IMSS | christianfpg7@gmail.com

Introducción: El diagnóstico de síndrome MEN1 se sospecha por la presencia de dos tumores endocrinos: paratiroides, hipófisis y tracto gastro-entero-pancreático, causado por variantes heterocigotas en MEN1 con penetrancia del 95% a los 40 años. Reportamos el caso de un varón de 9 años con insulinoma de cuerpo de páncreas e historia familiar materna de pancreatitis en quien se realizó estudio molecular por sospecha de MEN1 familiar

Objetivo(s): Presentar caso de expresividad variable en una familia con síndrome MEN1

Material(es) y Método(s): Análisis en sangre periférica de secuenciación y delección/duplicación de genes relacionados a tumores pancreáticos, laboratorio Invitae: APC, ATM, BMPR1A, BRCA1, BRCA2, CDKN2A, EPCAM, MEN1, MLH1, MSH2, MSH6, NF1, PLAB2, PMS2, SMAD4, STK11, TP53, TSC1, TSC2, VHL.

Resultado(s): Variante patogénica: c.211_212del (p.Pro71Alafs * 45) del gen MEN1, estado heterocigoto en caso índice, en la madre de 32 años y hermana de 3 años asintomáticas. Análisis bioinformático: ClinVar, gnomAD, ClinGen, Franklin (PVS1, PM2, PP5)

Conclusión(es): Se presenta un caso familiar de MEN1 con debut clínico de insulinoma, llama la atención la madre portadora de la variante, dada la penetrancia es esperado que ya hubiera presentado alguna manifestación; considerando que el páncreas es de origen endodérmico y los leucocitos se derivan de mesodermo es importante plantear además de la expresividad variable la posibilidad de mosaicismos somáticos en la madre que pudiera explicar que se mantiene asintomática aun siendo portadora de la variante en sangre, por lo que realizar el estudio molecular en otros tejidos para corroborar o descartar nuestra teoría es relevante. El asesoramiento genético se centra en revelar los riesgos de presentar tumores endocrinos en los miembros con estudio molecular positivo para beneficiarlos con medidas preventivas, manejo oportuno y estrecha vigilancia familiar.



“INSULINOMA COMO PRESENTACIÓN CLÍNICA EN UNA FAMILIA CON SÍNDROME DE NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE TIPO 1”

Christian Florely Pérez-González¹, Mariana Pérez-Coria^{2,3}.

1) Unidad Médica de Alta Especialidad Pediátrica, Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional de Occidente. 2) División de Medicina Molecular, Centro de Investigación Biomédica del Occidente, CMNO, IMSS. 3) Programa de Doctorado en Genética Humana, Campus Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara.

christianfpq7@gmail.com, dra.marianacoria@gmail.com.

Palabras clave: **Síndrome MEN1, Expresividad Variable.**



Introducción. El síndrome MEN1, autosómico dominante, se define por 2 de 3 tumores endocrinos paratiroides, pituitarios o endocrinos bien diferenciados del tracto gastroenteropancreático. Prevalencia 1-3 en 30 000 individuos.¹ El gen **MEN1** codifica la proteína menina que regula la expresión y la inhibición de otras proteínas del ciclo celular, la apoptosis, el mantenimiento de la integridad del ADN y la estabilidad cromosómica². Variantes patogénicas **MEN1** generan expansión clonal y tumorigénesis³. Penetrancia 95% a los 40 años y 100% a los 50 años⁴. Existe un solo reporte de una familia con mosaicismos de línea germinal y somático para MEN1 en la que se explica la variabilidad de la expresión del síndrome por ésta causa⁵.

Objetivo. Presentar caso de expresividad variable en una familia con síndrome MEN1.

Presentación de caso. Niño de 10 años de edad, originario de Tlaquepaque, Jalisco. AHF:

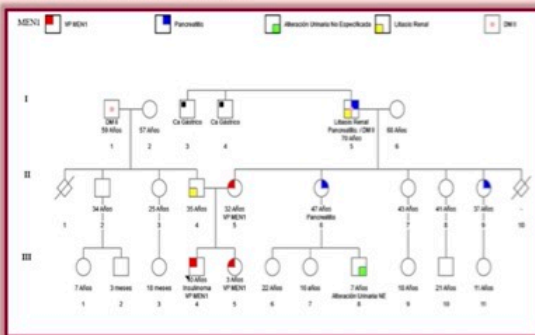


Figura 1. Árbol genealógico.

Antecedentes prenatales, perinatales y desarrollo psicomotor normales. Inicia a los 7 años de edad con debilidad, somnolencia, crisis convulsivas e hipoglucemias. Posteriormente se detecta en IRM abdominal tumor de páncreas y se realiza resección quirúrgica. Laboratorios 07/09/18; Glucosa 27, HbA1c 4.1%. 30/05/19: HbA1c 4.6. Histopatología: Neoplasia neuroendocrina bien diferenciada grado1, sin necrosis.

EF: Peso 27.8 kg (P 49), Talla -2.17 z score, IMC 17.7, PC: 52 cm, ojos simétricos, pupilas normorreflécticas, cara de forma regular. Cuello cilíndrico sin megalias. Tórax simétrico, precordio rítmico. Abdomen con cicatriz de herida quirúrgica. Genitales bien diferenciados. Extremidades íntegras, fuerza 5/5, REM 2/4.

Métodos. Análisis en sangre periférica de secuenciación y detección/duplicación de genes relacionados a tumores pancreáticos: **APC, ATM, BMPR1A, BRCA1, BRCA2, CDKN2A, EPCAM, MEN1, MLH1, MSH2, MSH6, NF1,**

PLAB2, PMS2, SMAD4, STK11, TP53, TSC1, TSC2, VHL, laboratorio Invitae, basado en hibridación y secuenciación con tecnología Illumina, regiones objetivo secuenciadas a una profundidad $\geq 50x$.

Resultados. Variante patogénica: **c.211_212del (p.Pro71Alafs * 45) gen MEN1**, heterocigota, en caso índice, en la madre de 32 años y hermana de 3 años asintomáticas. Análisis bioinformático: ClinVar, gnomAD, ClinGen, Franklin (PVS1, PM2, PP5).

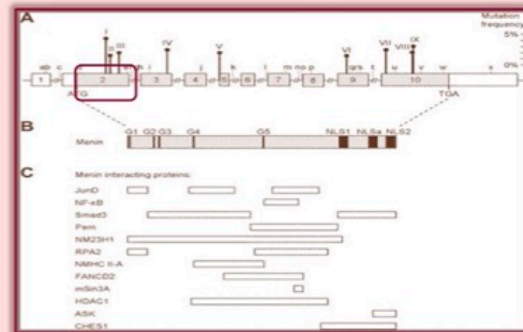


Figura 2. Representación del gen MEN1, la proteína y la interacción con otras proteínas.

Conclusión. Se presenta caso índice con debut clínico de insulinoma, no obstante la madre es asintomática aun siendo portadora de la variante en leucocitos, dada la penetrancia es esperado que ya hubiera presentado alguna manifestación; considerando que el páncreas es de origen endodérmico y los leucocitos se derivan de mesodermo es importante plantear además de la expresividad variable la posibilidad de mosaicismos somáticos en la madre del probando, por lo que realizar el estudio molecular en otros tejidos para corroborar o descartar nuestra teoría es relevante. El asesoramiento genético se centra en revelar los riesgos de presentar tumores endocrinos en los miembros con estudio molecular positivo para beneficiarlos con medidas preventivas, manejo oportuno y estrecha vigilancia familiar.

Bibliografía.

- Multiple Endocrine Neoplasia Type 1, University of Washington, Seattle, Updated: December 14, 2017.
- Menin: a scaffold protein that controls gene expression and cell signaling. Smita Matkar*, Austin Thiel*, and Xianxin Hua. Philadelphia, USA. 2013
- Genetics of Multiple Endocrine Neoplasia Type 1/Multiple Endocrine Neoplasia Type 2 Syndromes. Samuel M. Hyde, MS, CGCa,b, Gilbert J. Cote, PhD, Elizabeth G. Grubbs, MD, MS. Endocrinol Metab Clin N Am - (2017).
- Clinical aspects of multiple endocrine neoplasia type 1. Abdallah Al-Salameh 1,2, Guillaume Cadiot3, Alain Calender4, Pierre Goudet5 and Philippe Chanson. Nature reviews, Endocrinology, 2021.
- Germline and somatic mosaicism in a family with multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) syndrome, Hanneke J B H Beijers1,2, Nike M L Stikkelbroeck2, European Journal of Endocrinology, 2019.

GEM-41

Leucoencefalopatía hereditaria difusa con esferoides axonales y glía pigmentada: presentación de dos casos

Mariana Luna Alvarez, Departamento de Genética, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez" | Renée Barreda Fierro, Departamento de Genética, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez" | Edmar Obed Benitez Alonso, Práctica Privada | David José Dávila Ortiz de Montellano, Departamento de Genética, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez" | Miguel Ángel Ramírez García, Departamento de Genética, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez" | mariana_luna93@hotmail.com

Introducción: La leucoencefalopatía difusa hereditaria con esferoides axonales y glía pigmentada (HDLS) es una patología de la sustancia blanca autosómica dominante, con variabilidad clínica que incluye: deterioro cognitivo (DC), alteraciones neuropsiquiátricas, epilepsia y compromiso motor, así como cambios de la sustancia blanca identificables por resonancia magnética (RM).

Objetivo(s): Describir y comparar dos casos de HDLS, por variantes patogénicas en el gen CSF1R.

Material(es) y Método(s): Casos: Se describen hallazgos clínicos, imagenológicos y moleculares de dos pacientes con HDLS. Paciente 1. Mujer de 37 años con DC rápidamente progresivo (6 meses), síndrome cerebeloso y síndrome piramidal, con antecedente de madre finada tempranamente por aparente DC, padre y abuelo paterno finados por probable esclerosis múltiple; RM con lesiones hiperintensas en T2 y FLAIR a nivel supratentorial y centro semioval simétricas, sin realce con contraste. Paciente 2. Hombre de 45 años con cuadro de 10 años caracterizado por alteraciones del comportamiento, DC de tipo mnésico y alteración autonómica; caso esporádico y en RM lesiones de sustancia blanca con predominio frontal. En ambos pacientes se realizó secuenciación de nueva generación (SNG) para leucoencefalopatías en plataforma Illumina (Illumina).

Resultado(s): Se identificaron variantes patogénicas heterocigotas en el gen CSF1R; los cambios de sentido c.2345G>A (p.Arg782His) y c.2539G>A (p.Glu847Lys), para el paciente 1 y 2, respectivamente.

Conclusión(es): Alrededor del 10% de las leucoencefalopatías del adulto corresponden a HDLS, por lo que debe sospecharse en este grupo etario. La presentación clínica es sumamente heterogénea y la progresión variable desde 2 hasta 30 años con una media de 8. Este trabajo ilustra la heterogeneidad clínica e imagenológica de esta entidad.

Leucoencefalopatía hereditaria difusa con esferoides axonales y glía pigmentada: presentación de dos casos

Mariana Luna Alvarez¹, Renée Barreda Fierro¹, Edmar Obed Benítez Alonso², David José Dávila Ortiz de Montellano¹, Miguel Ángel Ramírez García¹.

¹Departamento de Genética, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez". ²Practica Privada.

Palabras clave: Leucoencefalopatía, deterioro cognitivo, CSF1R



Introducción: La leucoencefalopatía difusa hereditaria con esferoides axonales y glía pigmentada (HDLS) es una patología de la sustancia blanca autosómica dominante, con variabilidad clínica que incluye: deterioro cognitivo (DC), alteraciones neuropsiquiátricas, epilepsia y compromiso motor, así como cambios de la sustancia blanca identificables por resonancia magnética (RM).

Objetivos: Describir y comparar dos casos de HDLS, por variantes patogénicas en el gen CSF1R (Figura 1).



Figura 1. Esquema del gen CSF1R que muestra sus principales dominios y la localización de las variantes encontradas en los pacientes. Tomado y modificado de: Konno T, Kasanuki K, Ikeuchi T, Dickson DW, Wiszolek ZK. CSF1R-related leukoencephalopathy: A major player in primary microgliopathies. *Neurology*. 2018 Dec 11;91(24):11092-11104.

Descripción de los casos: Se describen hallazgos clínicos, imagenológicos y moleculares de dos pacientes con HDLS. Paciente 1. Mujer de 37 años con DC rápidamente progresivo (6 meses), síndrome cerebeloso y síndrome piramidal, con antecedente de madre finada tempranamente por aparente DC, padre y abuelo paterno finados por probable esclerosis múltiple; RM con lesiones hiperintensas en T2 y FLAIR a nivel supratentorial y centro semioval simétricas, sin realce con contraste (Figura 3).

Paciente 2. Hombre de 45 años con cuadro de 10 años caracterizado por alteraciones del comportamiento, DC de tipo mnésico y alteración autonómica; caso esporádico y en RM lesiones de sustancia blanca con predominio frontal (Figura 4). En el primer paciente se realizó exoma clínico mediante secuenciación de nueva generación (SNG) en el Instituto Conde de Valenciana y en el segundo paciente se realizó panel de genes relacionados con leucoencefalopatías mediante SNG en laboratorio externo (Invitae®).

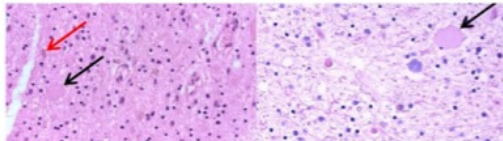


Figura 2. Imágenes de cortes histológicos que muestran esferoides neuroaxonales (flecha negra) y células gliales pigmentadas (flecha roja). Tomado de: Adams SJ et al. Adult-onset leukoencephalopathy with axonal spheroids and pigmented glia (ALSP): Integrating the literature on hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids (HDLS) and pigmentary orthochromatic leukodystrophy (POLD). *J Clin Neurosci* (2017).

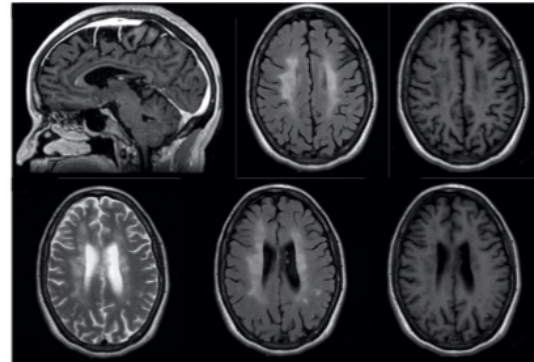


Figura 3. Estudios de imagen de paciente 1.

Resultados: Se identificaron variantes patogénicas heterocigotas en el gen CSF1R; los cambios de sentido c.2345G>A (p.Arg782His) y c.2539G>A (p.Glu847Lys), para el paciente 1 y 2, respectivamente (Figura 1).

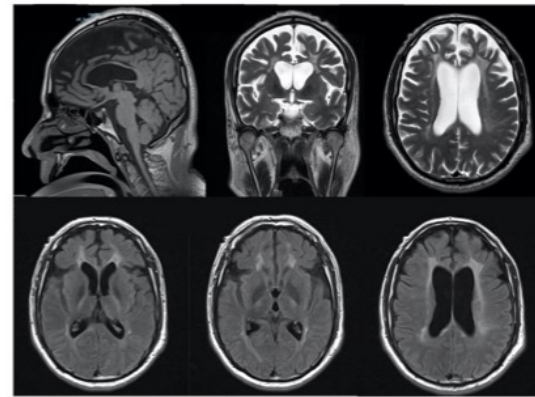


Figura 4. Estudios de imagen de paciente 2.

Conclusión: Alrededor del 10% de las leucoencefalopatías del adulto corresponden a HDLS, por lo que debe sospecharse en este grupo etario. La presentación clínica es sumamente heterogénea y la progresión variable desde 2 hasta 30 años con una media de 8. Este trabajo ilustra la heterogeneidad clínica e imagenológica de esta entidad.

Konno T, Kasanuki K, Ikeuchi T, Dickson DW, Wiszolek ZK. CSF1R-related leukoencephalopathy: A major player in primary microgliopathies. *Neurology*. 2018 Dec 11;91(24):11092-11104.

Adams SJ et al. Adult-onset leukoencephalopathy with axonal spheroids and pigmented glia (ALSP): Integrating the literature on hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids (HDLS) and pigmentary orthochromatic leukodystrophy (POLD). *J Clin Neurosci* (2017).

Chitu V, Gökhan S, Stanley ER. Modeling CSF-1 receptor deficiency diseases - how close are we? *FEBS J*. 2021 Jun 19.

GEM-42 Monosomía parcial 18p y trisomía parcial 17q: segundo caso reportado en la literatura, heredado y con ausencia unilateral de arteria pulmonar derecha

Melissa Calzada Dávila, Hospital Universitario Dr. José E. González | Geovana Calvo Anguiano, Hospital Universitario Dr. José E. González | Silvia Cecilia Britton Robles, Hospital Zambrano Hellion TecSalud | Gabriel Rodríguez Camelo, Hospital Zambrano Hellion TecSalud | Gloria Cristina Aguilar Arredondo, Hospital Zambrano Hellion TecSalud | Olga Judith Santín Saeb, Hospital Zambrano Hellion TecSalud | Gloria García Castañeda, Hospital Universitario Dr. José E. González | Laura Elia Martínez de Villarreal, Hospital Universitario Dr. José E. González | Graciela Arellí López Uriarte, Hospital Universitario Dr. José E. González | calzada_mel@hotmail.com

Introducción: La ausencia unilateral de la arteria pulmonar (UAPA) se presenta en 1 de cada 200,000 adultos. No suele tener asociación sindrómica, sólo ha sido reportada en el síndrome de delección 22q11. Presentamos el caso de un recién nacido con UAPA que desarrolló fibrosis pulmonar severa bilateral, en quien se caracterizó una monosomía parcial en 18p y trisomía parcial en 17q. Es el segundo reporte mundial con dicho rearreglo, con una cardiopatía distinta a lo reportado en el caso previo, y, además, fue un caso heredado.

Objetivo(s): 1. Descripción clínica de la monosomía 18p y trisomía 17q. 2. Especulación sobre los mecanismos genéticos que podrían explicarlo.

Material(es) y Método(s): Cariotipo del padre: 46,XY. Cariotipo de la madre: 46,XX,t(17;18)(q25;p11.2).

Resultado(s): La delección de 93 genes en 18p podría ser la causa de las características clínicas. Principalmente LAMA1, NDUFV2, PTPRM, MYL12A y MYL12B cumplen funciones en la regulación de procesos celulares (proliferación, crecimiento, regulación y desarrollo de músculo cardíaco, vasos sanguíneos y morfogénesis). LAMA1 fue encontrado en un modelo murino como un modificador genético de TGF- β 1 que favorece el desarrollo de fibrosis pulmonar.

Conclusión(es): Además del asesoramiento genético a la familia, estableciendo riesgos de recurrencia y planear el PGT-SR específico, es posible indagar profundamente sobre posibles causas del cuadro clínico gracias a la información disponible en fuentes en línea.



Monosomía parcial 18p y trisomía parcial 17q: segundo caso reportado en la literatura, heredado y con ausencia unilateral de arteria pulmonar derecha.



Calzada Dávila, Melissa (1); Calvo Anguiano, Geovana (1); Britton Robles, Silvia Cecilia (2); Rodríguez Camelo, Gabriel (3); Aguilar Arredondo, Gloria Cristina (2); Santín Saeb, Olga Judith (2); García Castañeda, Gloria (1); Martínez de Villarreal, Laura E. (1); López Uriarte, Graciela Arelí (1)

(1) Hospital Universitario "Dr. José E. González", Departamento de Genética (2) Hospital Zambrano Hellion, Cardiología pediátrica y hemodinamia (3) Hospital Zambrano Hellion, Departamento de Neonatología

Correo electrónico: calzada_mel@hotmail.com

Palabras clave: traslocación desbalanceada heredada, monosomía 18p, trisomía 17q, ausencia unilateral de arteria pulmonar derecha

INTRODUCCIÓN

La ausencia unilateral de arteria pulmonar (UAPA) se presenta en 1 de cada 200 000 individuos (1), no suele tener asociación sindrómica y solo ha sido descrita en el síndrome de delección 22q11 (2,3). Presentamos el caso de un recién nacido con UAPA y en quien fue posible caracterizar una monosomía parcial en 18p y una trisomía parcial 17q. Este es el segundo reporte mundial de un paciente con dicho arreglo. Se realiza descripción clínica y especulación sobre los posibles genes candidatos y mecanismos involucrados en este caso.

MATERIAL Y MÉTODOS

Recién nacido masculino producto de la segunda gesta de padres sanos con antecedente de aborto previo. Nació de 36 semanas de gestación, con peso, talla y perímetro cefálico adecuados para la edad gestacional; con antecedente prenatal de aumento de translucencia nucal (7mm) en semana 13 y DNA libre fetal normal. Al nacimiento presentó dificultad respiratoria severa. Ecocardiograma reveló UAPA, comunicación interauricular y persistencia del conducto arterioso. En exploración física dismorfología destacó telecaneto, punta nasal bulbosa, cuello corto, con pliegue nucal redundante, tetelotelia y pliegues plantares aberrantes (Fig. 1). Se realizó análisis de microarreglos: monosomía 18p11.21-pter y trisomía 17q25.1-qter (tabla 1 y fig. 2). Posteriormente se solicitó cariotipo a los padres. Fórmula cromosómica del padre: 46,XY. Fórmula cromosómica de la madre: 46,XX,t(17;18)(q25;p11.2). (Fig. 3 y 4). El paciente se sometió a aortoplastia con balón y cateterismo. Falleció a los 4 meses de vida al desarrollar hipertensión pulmonar severa bilateral y fibrosis pulmonar.

Se realizó búsqueda bibliográfica en bases de datos online para dilucidar los posibles genes candidatos y mecanismos implicados en la producción de los defectos congénitos y la generación de fibrosis pulmonar en este paciente.



Figura 1. Características dismórficas incluyendo telecaneto, puente nasal ancho, punta nasal bulbosa, comisuras bucales orientadas hacia abajo, labio superior delgado, pabellones auriculares de baja implantación y rotados hacia atrás, microrretrognatia, cuello corto y ancho y pliegue nucal redundante.

DESCRIPCIÓN DE LA VARIANTE DEL NÚMERO DE COPIAS	TAMAÑO EN KB	NÚMERO DE GENES	INTERPRETACIÓN	FENOTIPO RELEVANTE PARA EL PACIENTE
Arr[GRCh37]18p11.32p11.21(136227_13271319)del	13135	93	Patogénica	Monosomía 18p
Arr[GRCh37]17q25.1q25.3(73259233_81041823)trn3	7883	280	Patogénica	Trisomía 17q

Tabla 1. Resumen de los resultados

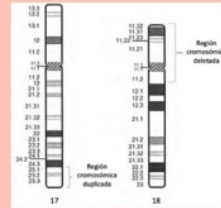


Figura 2. Ideograma que señala la región cromosómica duplicada y la región cromosómica deletada en el paciente.



Figura 3. Cariotipo del padre: 46,XY.



Figura 4. Cariotipo de la madre: 46,XX,t(17;18)(q25;p11.2).

RESULTADOS Y CONCLUSIONES

En 2003 se reportó el primer caso de monosomía parcial 18p y trisomía parcial 17q. Describieron a una niña con características físicas muy similares a nuestro caso (4). Existe muy poca información sobre UAPA y no hay reportes de fibrosis pulmonar severa asociada con dicha cardiopatía. De acuerdo al reporte de microarreglos hubo una pérdida de 93 genes en la región 18p y una ganancia de 280 genes en 17q (tabla 1). Pensamos que la delección de 93 genes en 18p podría ser la causa de las características clínicas (5, 6 y 7). Se realizó un filtrado y análisis de plausibilidad con los defectos que presentaba el paciente (Fig. 5).

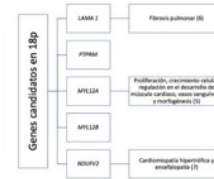


Figura 5. Se presentan los genes candidatos y su involucro en la producción del fenotipo, principalmente para cardiopatía congénita y fibrosis pulmonar.

Principalmente LAMA1 fue identificado en un modelo murino como un modificador genético de TGF-β1 que significativamente afecta el desarrollo de fibrosis pulmonar.

Se describe el primer caso heredado con monosomía parcial 18p y trisomía parcial 17q. Además del asesoramiento genético familiar y planeación de PGT-SR específico para futuras gestas, es posible, con la información disponible actual, indagar profundamente sobre la etiología de un cuadro clínico.

1. Boren D, Pave P, Panagou P, Tanioti K, Stefanou N. The varied manifestation of pulmonary artery agenesis in adulthood. *Chest*. 1995 Sep;108(5):679-6. doi: 10.1378/chea.108.5.679. PMID: 7656464.
 2. Christou E, Bouamris E, Senouf C, Natipali M, Kadiri AG, Dels D, Vassero A. Unilateral pulmonary artery agenesis in an infant with 22q11.2 deletion syndrome. *Pediatr Pulmonol*. 2020 Sep;50(9):2184-2186. doi: 10.1002/ppul.24867. Epub 2020 Jun 12. PMID: 3253007.
 3. McIlwray DR, Clark BJ, Wu W, Wang PM, Kanton M, McDonnell M, Gier D, Driscoll DA, Zucko D, Goldmann E. Association of chromosome 22q11.2 deletion with isolated anomalies of aortic arch laterality and branching. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Jun 23;45(25):2314-9. doi: 10.1016/j.jacc.2005.04.064. PMID: 16149696.
 4. Hladikoff SP, Zaid DA, Hladikoff IC, Kuan TY, Nichols JL, Lucifora LP. Molecular cytogenetic characterization of a de novo subtelomeric translocation leading to trisomy 17q25-pter and monosomy 18p11.2-qter in a girl with dysmorphic features. *Cytogenet Cell Dev*. 2003;122(2):9-13.
 5. Bross ID, Poth JC, Fox D, Houchens A, Boudier C, Chaffinover K, Wilkerson D, Prappag S, Gilman-Kaufman G, Weisler RS, Engler H. Towards mapping phenotypic traits in 18p: application by array based comparative genomic hybridization and fluorescence in situ hybridization. *Eur J Hum Genet*. 2007 Jun;15(6):615-44. doi: 10.1038/eu.2007.178. Epub 2006 Oct 4. PMID: 17024034.
 6. Lee CH, Cho SI, Cho WK, Park NK, Lee JH, Choi AM, Hwang JD, Zhang H, Park S, Lee CG, Ehm JH, Lerman M. A genetic modifier of TGF-β1 stimulated pulmonary fibrosis. *JCI Insight*. 2018 Sep 20;3(9):e99574. doi: 10.1172/jci.insight.99574. PMID: 30232270. PMCID: PMC6227225.
 7. Bittel P, Baugnot R, Christen D, Giorgio L, De Lony-Delbony P, Isard JF, Corral Odoabadi M, Kancher S, Rautin P, Ritzig A, Murekci A. Mutant NDUFB2 subunit of mitochondrial complex I causes early-onset hypertrophic cardiomyopathy and encephalopathy. *Hum Mutat*. 2003 Jun;23(6):562-6. doi: 10.1002/humu.10225. PMID: 12754703.

GEM-43

Mosaicismo cromosómico y su implicación en la caracterización clínica de pacientes con mosaico pigmentario

Ilse Gabriela Ochoa Mellado, *Instituto Nacional de Pediatría* | Consuelo Salas Labadía, *Instituto Nacional de Pediatría* | Victoria Del Castillo Ruíz, *Instituto Nacional de Pediatría* | Emiy Yokoyama Rebollar, *Instituto Nacional de Pediatría* | ilsegabriela359@hotmail.com

Introducción: En un contexto clínico, la presencia de mosaicismo cromosómico (MC) involucrando marcadores cromosómicos supernumerarios (sSMC) o trisomía de cromosomas completos junto con una línea celular normal, se asocian frecuentemente con mosaico pigmentario (MP). En este trabajo se reportan dos pacientes con MP y diversas manifestaciones extra-cutáneas asociado con MC en sangre periférica (SP), piel clara (PC) y piel oscura (PO).

Objetivo(s): Asociar el hallazgo citogenético de MC con el fenotipo de pacientes con MP.

Material(es) y Método(s): Análisis citogenético en SP, PC y PO, para descartar MC con base en los criterios de Hook, y utilizando los criterios del ISCN 2020.

Resultado(s): Caso 1. Femenino de 6a años 11m, obtenida por parto vaginal a las 36SDG. RGND. EF: peso z-4.7, talla: z-5.9, pc :z-4.75, microcefalia y plagiocefalia, fisuras palpebrales oblicuas hacia arriba, coloboma de iris izquierdo, micrognatia, microsomía hemifacial izquierda, paladar alto, pabellones auriculares de implantación baja, microtia grado I bilateral, pectum carinatum, clinodactilia del 5to dedo bilateral en miembros superiores, MP siguiendo patrón de líneas de Blaschko. Análisis citogenético. SP: mos 47,XX,+mar [22]/46,XX [3]; PC: 46,XX; PO: 46,XX Caso 2. Femenino de 5a, sin complicaciones al nacimiento. EF: peso z -2.69, talla p6, PC: z-3.2, microcefalia, quiste dermoide en tercio externo de la ceja derecha, narinas hipoplásicas, mentón prominente, y MP siguiendo patrón de líneas de Blaschko. Análisis Citogenético: SP: mos 47,XX,+14 [9]/46,XX [16]; PC: mos 47,XX,+14 [1]/46,XX [19]; PO: mos 47,XX,+14 [2]/46,XX [23]

Conclusión(es): Considerando que aún está en proceso la caracterización a nivel molecular de los sSMC, es importante mencionar que las manifestaciones clínicas que se presentan en los pacientes dependerán del nivel de mosaicismo, cromosoma involucrado, tejidos afectados y presencia de disomía uniparental. Esta asociación permitirá delinear a nivel clínico la entidad y comparar con los casos reportados en la literatura.



MOSAICISMO CROMOSÓMICO Y SU IMPLICACIÓN EN LA CARACTERIZACIÓN CLÍNICA DE PACIENTES CON MOSAICO PIGMENTARIO



Ilse Gabriela Ochoa Mellado¹, Victoria Del Castillo Ruiz², Emy Yokoyama Rebolgar², Consuelo Salas Labadía².

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, eyr75@hotmail.com

Palabras clave: mosaicismo, marcadores cromosómicos.

INTRODUCCIÓN: El mosaicismo cromosómico (MC) asociado con marcadores cromosómicos supernumerarios (sSMC) o trisomía de cromosomas completos junto con una línea celular normal, se asocian frecuentemente con mosaico pigmentario (MP) y otras manifestaciones extra cutáneas. En este trabajo se reportan dos pacientes con MP y otras manifestaciones clínicas asociado a MC en sangre periférica (SP), y/o piel clara (PC) y piel oscura (PO). **OBJETIVO:** Asociar el hallazgo citogenético de MC con el fenotipo de pacientes con MP. **METODOLOGÍA:** Análisis citogenómico en SP, PC y PO para descartar MC, e intentar caracterizar de manera certera la alteración. **RESULTADOS:**

Análisis clínico.

Paciente 1. Femenino de 6a años 11m. RGND. A la EF con peso Z-4.7, talla Z-5.9, pc Z-4.75, microcefalia y plagiocefalia, fisuras palpebrales oblicuas hacia arriba, coloboma de iris izquierdo (Fig. 1A), micrognatia, microsomía hemifacial izquierda, paladar alto, pabellones auriculares de implantación baja (Fig. 1B), microtia grado I bilateral, *pectus carinatum*, clinodactilia del 5to dedo bilateral en miembros superiores, **mosaico pigmentario** siguiendo patrón de líneas de Blaschko (LB) (Fig. 1C).



Figura 1. Fenotipo paciente 1: A) Coloboma de iris izquierdo, microsomía hemifacial izquierda, punta nasal hacia abajo. B) Pabellones auriculares de implantación baja, microtia, micrognatia. C) Dermatosis diseminada en miembros inferiores que sigue LB.

Paciente 2. Femenino de 5a, sin complicaciones al nacimiento. A la EF con peso Z-2.69, talla Z-1.54, PC Z-3.2, microcefalia, quiste dermoide en tercio externo de la ceja derecha, narinas hipoplásicas, mentón prominente, y **mosaico pigmentario** siguiendo patrón de líneas de Blaschko (LB) (Fig. 2).



Figura 2. Dermatosis localizada que sigue LB

Análisis citogenético.

Paciente 1. SP: mos 47,XX,+14 [9]/46,XX [16] (Fig. 3A); PC: mos 47,XX,+14 [1]/46,XX [19]; PO: mos 47,XX,+14 [2]/46,XX [23]

Paciente 2. SP: mos 47,XX,+mar [22]/46,XX [3] (Fig. 3B); PC: 46,XX; PO: 46,XX

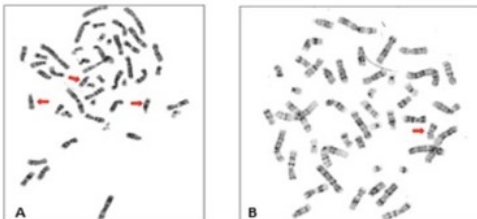


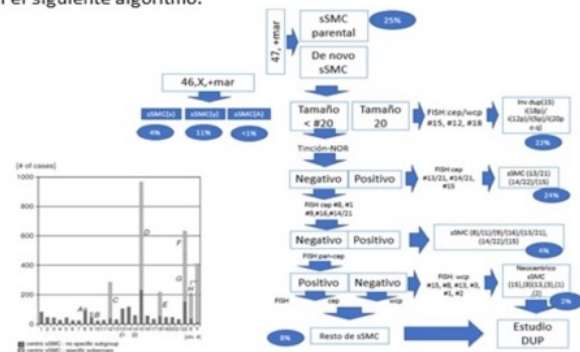
Figura 3. Análisis citogenético. A) Metafase de SP mostrando T14. B) Metafase de SP con un marcador cromosómico supernumerario

Bibliografía: Tesner et. al, Molecular Cytogenetic Diagnostics of Marker Chromosomes: Analysis in Four Prenatal Cases and Long-Term Clinical Evaluation of Carriers, 2018.
Salas-Labadía, C. et al, Partial and complete trisomy 14 mosaicism: clinical follow-up, cytogenetic and molecular analysis, 2014.

Paciente 1. La T14 en mosaico es una anomalía cromosómica rara con solo 40 casos previos y se asocia con múltiples anomalías congénitas (Salas-Labadía, 2014). En la Tabla 1 se muestran los rasgos clínicos más comunes reportados y se relacionan con los que presenta nuestro paciente.

Fenotipos clínicos reportados en la literatura Trisomía 14	Nuestro paciente
Retraso en el crecimiento	+
Retraso del neurodesarrollo	+
Microcefalia	+
Pabellones auriculares de implantación baja	+
Anormalidades de los ojos	+
Paladar hendido	-
Micrognatia	+
Defectos cardiacos	-
Clinodactilia del 5to dedo	+
Defectos genitourinarios	-
Lesiones pigmentarias en la piel	+

Paciente 2. El riesgo de un fenotipo anormal de un paciente con un sSMC es del 13% (Tesner,2018). El fenotipo clínico del paciente es leve y hasta el momento no se ha podido determinar el origen del marcador para su correlación. La caracterización de un sSMC se realiza con el siguiente algoritmo:



PERSPECTIVAS: Los pacientes se encuentra aún en abordaje por lo que es de suma importancia realizar cariotipo a los padres e identificar si el sSMC es de novo o heredado, esto nos llevará a un adecuado asesoramiento. Para una mejor caracterización se debe continuar con el algoritmo por lo que se requiere la realización de M-FISH o microarreglos que nos permitirán hacer una adecuada correlación genotipo-fenotipo que impactará en el seguimiento multidisciplinario de los pacientes.

CONCLUSIONES: Considerando que aún está en proceso la caracterización a nivel molecular de los sSMC, es importante mencionar que las manifestaciones clínicas que se presentan en los pacientes dependerán del nivel de mosaicismo, cromosoma involucrado, tejidos afectados y presencia de disomía uniparental. Esta asociación permitirá delinear a nivel clínico la entidad y comparar con los casos reportados en la literatura.

GEM-44

Paciente del Norte de México con Síndrome de Weiss-Kruzka por delección 9q31.2q-31.3

Carolina Galaz Montoya, *ISSSTESON* | Joel Cota Castro, *UNISON* | Claudia Gonzaga Jauregui, *UNAM* | carolina.galazm@gmail.com

Introducción: La identificación de condiciones monogénicas por microarreglos es un hallazgo ampliamente conocido. En este caso reportamos el caso de un paciente de 9 años con Síndrome de Weiss-Kruzka secundario a una microdelección 3 Mb en la región cromosómica 9q31.2q31.3 que afecta 624 marcadores y abarca 12 genes, dentro de ellos el gen ZNF462.

Objetivo(s): Reportar el primer caso clínico de Síndrome de Weiss-Kruzka en un paciente de Latinoamérica.

Material(es) y Método(s): Historia clínica, estudio de microarreglos de resolución de 750Kb.

Resultado(s): Estudio de microarreglos con reporte de microdelección 3 Mb en la región cromosómica 9q31.2q31.3 que afecta 624 marcadores y abarca 12 genes, dentro de ellos el gen ZNF462. Se realizó cariotipo al paciente y a ambos padres para descartar rearrreglos cromosómicos balanceados e estos últimos que pudieran estar asociados con la delección del paciente, el resultado de los 3 fue normal.

Conclusión(es): La delección abarca al gen ZNF462 el cual codifica para un factor de transcripción que participa en el desarrollo embrionario y en la remodelación de la cromatina. La haploinsuficiencia de este gen causa el Síndrome de Weiss-Kruszka (MIM # 618619) que se manifiesta de una forma variable con dismorfismo facial (metópica prominente o craneosinostosis, cejas arqueadas, ptosis, fisuras palpebrales descendentes, filtrum amplio), retraso en el desarrollo, trastorno del espectro autista y cardiopatía congénita entre otras manifestaciones. Se ha reportado variabilidad clínica intrafamiliar. En el 5% de los casos, es heredado por alguno de los padres por lo que se recomienda descartar esta alteración en los progenitores. El cuadro clínico del paciente es compatible con lo reportado en casos previos, este estudio denota la importancia de realizar estudios de citogenética con el fin de determinar la etiología de los casos clínicos y poder mediar manejo y seguimiento, así como asesoramiento genético. .



Paciente del Norte de México con Síndrome de Weiss-Kruzka por delección 9q31.2q-31.3

Carolina Isabel Galaz Montoya¹, Joel Cota Castro², Claudia Gonzaga Jauregui³

1. Centro Médico Dr. Ignacio Chávez ISSSTESON, 2. Escuela de Ciencias de la Salud, Universidad de Sonora, 3. Laboratorio Internacional de Investigación sobre el Genoma Humano, UNAM.

carolina.galazm@gmail.com

Palabras clave: Weiss-Kruzka, microarreglos, escoliosis



Introducción: El síndrome de Weiss-Kruszka (WSKA) es un trastorno poco común causado por mutaciones en el gen ZNF462 o delección de la región del cromosoma 9p31.2, que involucra a ZNF462. Se desconoce la prevalencia de WSKA ya que solo se han descrito 24 individuos afectados. Este síndrome debe sospecharse en individuos que presentan un retraso leve del desarrollo global y anomalías craneofaciales comunes. (1)

Objetivo: Reportar un caso de Weiss-Kruzka en pacientes Mexicanos y aportar información sobre las bases citogenéticas de este padecimiento.

Material y Métodos: Se revisa en servicio de consulta externa de Genética Médica, a paciente masculino, referido por Neurología Pediátrica por retraso global del desarrollo y múltiples dismorfias. se realiza historia clínica a los padres, se solicitó cariotipo y de forma escalonada microarreglos de 750kb de resolución. Posteriormente se realizó cariotipo a ambos padres.

Resultados: Se revisó en consulta externa a paciente masculino de 9 años de edad, hijo de padres sanos, no consanguíneos. A la exploración física se identificó talla baja, cejas descendentes, ptosis palpebral, fisuras palpebrales descendentes, nariz con dorso convexo, boca pequeña. Se realizó estudio de cariotipo en el probando, identificándose un resultado normal (46,XY). Posteriormente se realizó microarreglos de 750Kb, en este último resultado se detectó una microdelección de 3 Mb en la región cromosómica 9q31.2q31.3 que abarca 12 genes, dentro de ellos el gen ZNF462. Se realizó cariotipo a ambos padres para descartar rearrreglos cromosómicos que pudieron haber ocasionado la microdelección, el resultado de ambos fue normal. Se realizó IRM de SNC ya que en la literatura está reportado alteraciones del cuerpo caloso en pacientes con el mismo diagnóstico, no se identificaron alteraciones en SNC. También se realizaron pruebas de audición y ecocardiograma, sin encontrar patología a este nivel. En la radiografía AP de columna completa se identificó escoliosis de bajo grado.



Figura 1. Fotografías clínicas del paciente. A- Imagen frontal del rostro del paciente donde se evidencian facies dismórfica. B- Imagen dorsal de cuerpo completo del paciente, donde se evidencia asimetría de escápulas y aparente escoliosis dorso-lumbar.

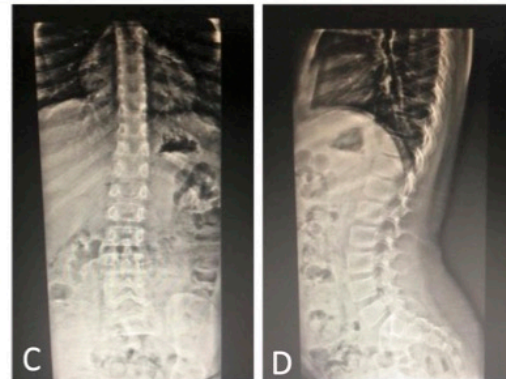


Figura 2. Radiografías de columna. C- AP de columna, con evidencia de escoliosis dorso-lumbar. D-Lateral de columna con evidencia de hiperlorsis lumbo-sacra.

Discusión y Conclusiones: La delección abarca al gen ZNF462 el cual codifica para un factor de transcripción que participa en el desarrollo embrionario y en la remodelación de la cromatina. La haploinsuficiencia de este gen causa el Síndrome de Weiss-Kruszka (MIM # 618619) que se manifiesta de una forma variable con dismorfismo facial (sutura metópica prominente o craneosinostosis, cejas arqueadas, ptosis palpebral, fisuras palpebrales descendentes, filtrum amplio), retraso en el desarrollo, trastorno del espectro autista y cardiopatía congénita entre otras manifestaciones. Se ha reportado variabilidad clínica intrafamiliar. En el 5% de los casos es heredado por alguno de los padres por lo que se recomienda descartar esta alteración en los progenitores. El cuadro clínico del paciente es compatible con lo reportado en casos previos, este estudio denota la importancia de realizar estudios de citogenética con el fin de determinar la etiología de los casos clínicos y poder mediar manejo y seguimiento, así como asesoramiento genético (2,3).

Bibliografía:

1. Kruszka P, Hu T, Hong S, Signer R, Cogné B, Isidor B. 2019. Am J Med Genet A. (10):2075-2082.
2. Gonzalez-Tarancon R, Salvador-Ruperez E, Miramar-Gallart M, Barroso E, Díez García-Prieto I, Pérez-Delgado R. 2020. Acta Clin Belg. Jun 16;1-4.
3. Weiss K, Wigby K, Fannemel M, Henderson LB, Beck N, Ghali N, Study DDD. 2017. Eur J Hum Genet. Aug;25(8):946-951.

GEM-45

Perfil de la consulta de genética en un hospital de tercer nivel

David Asael Rodríguez Torres, Hospital Universitario Dr. José E. González | Alejandro Acosta Zamarrón, Hospital Universitario Dr. José E. González | Mayra Alejandra Montesinos Morales, Hospital Universitario Dr. José E. González | Luis Daniel Campos Acevedo, Hospital Universitario Dr. José E. González | Beatriz De la Fuente Cortez, Hospital Universitario Dr. José E. González | Marisol Ibarra Ramírez, Hospital Universitario Dr. José E. González | Graciela Arellí López Uriarte, Hospital Universitario Dr. José E. González | Laura E. Martínez de Villarreal, Hospital Universitario Dr. José E. González | david_t_95@live.com.mx

Introducción: El desciframiento del Genoma Humano y su aplicación en la identificación de la etiología de un gran número de enfermedades ha convertido a la Genética Médica en una especialidad clave en el diagnóstico, tratamiento, asesoramiento y pronóstico de múltiples patologías. Tradicionalmente se ha asociado a la pediatría, por ser los defectos congénitos una importante causa de morbilidad y mortalidad, actualmente, el Genetista participa de manera interdisciplinaria, por lo que la referencia de pacientes a su consulta es muy diversa.

Objetivo(s): Conocer los datos demográficos, motivos de referencia más frecuentes y estudios especializados realizados en la consulta de Genética en un hospital de tercer nivel.

Material(es) y Método(s): Estudio descriptivo, retrospectivo mediante revisión de bases de datos del Departamento de Genética del Hospital Universitario Dr. José E. González, de pacientes que acudieron por primera vez de enero 2018 a diciembre 2019. Se hizo un registro de: edad, género, motivo de consulta, diagnóstico y estudio que se realizó para su confirmación. Se utilizó la codificación Human Phenotype Ontology, para la clasificación de las malformaciones y se agruparon por aparatos y sistemas.

Resultado(s): Se atendieron 1160 pacientes, en igual proporción de género. Los neonatos constituyeron el grupo etario más frecuente, siendo el principal motivo de consulta las malformaciones aisladas seguidas por asesoramiento, patologías del sistema musculoesquelético y relacionadas a diabetes materna. Se obtuvo un diagnóstico en el 58% de los casos de los cuales el 60% fue por laboratorio (30% estudios moleculares, 25% citogenéticos, 5% otros). En la mitad de los pacientes sin diagnóstico se perdió el seguimiento.

Conclusión(es): Las malformaciones congénitas y el asesoramiento fueron los principales motivos de consulta, surgiendo la diabetes materna como una importante causa de referencia. El acceso a estudios moleculares permitió el diagnóstico en un tercio de los pacientes, sin embargo, existe un importante número que no puede acceder por su alto costo.

GEM-45

Perfil De La Consulta De Genética En Un Hospital De Tercer Nivel

David Asael Rodríguez Torres, Alejandro Acosta Zamarrón, Mayra Alejandra Montesinos Morales, Luis Daniel Campos Acevedo, Beatriz De la Fuente Cortez, Marisol Ibarra Ramírez, Graciela Arell López Uriarte, Laura E. Martínez de Villarreal. Departamento de Genética, Facultad de Medicina y Hospital Universitario "José E. González", Universidad Autónoma de Nuevo León. david_t_95@live.com.mx



Introducción:

El desciframiento del Genoma Humano y su aplicación en la identificación de la etiología de un gran número de enfermedades ha convertido a la Genética Médica en una especialidad clave en el diagnóstico, tratamiento, asesoramiento y pronóstico de múltiples patologías. Tradicionalmente se ha asociado a la pediatría, por ser los defectos congénitos una importante causa de morbilidad y mortalidad, actualmente, el Genetista participa de manera interdisciplinaria, por lo que la referencia de pacientes a su consulta es muy diversa.

Objetivo:

Conocer los datos demográficos, motivos de referencia más frecuentes y estudios especializados realizados en la consulta de Genética en un hospital de tercer nivel.

Metodología:

Estudio descriptivo, retrospectivo mediante revisión de bases de datos del Departamento de Genética del Hospital Universitario Dr. José E. González, de pacientes que acudieron por primera vez de enero 2018 a diciembre 2019.

Se hizo un registro de: edad, género, motivo de consulta, diagnóstico y estudio que se realizó para su confirmación. Se utilizó la codificación Human Phenotype Ontology, para la clasificación de las malformaciones y se agruparon por aparatos y sistemas.

Resultados:

Figura 1: Género más frecuente de pacientes entre 2018-2019

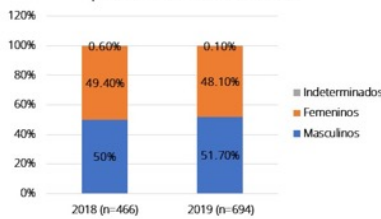


Figura 2: Grupos etarios más frecuentes entre 2018-2019 (n=1160)

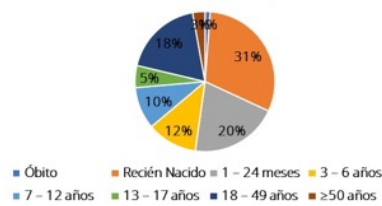


Figura 3: Principales motivos de consulta en el periodo de 2018-2019 (n=1160)

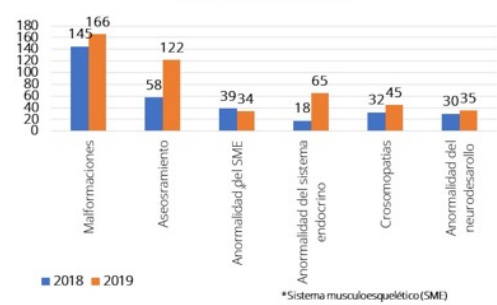


Figura 3.1 Grupo de malformaciones afectadas en el periodo 2018-2019 (n=1160)

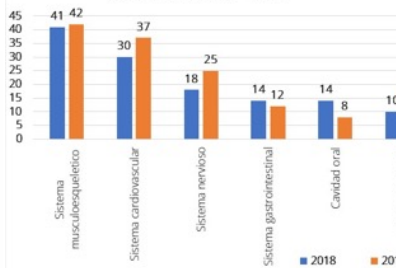


Figura 3.1.1 Malformaciones más frecuentes entre 2018-2019

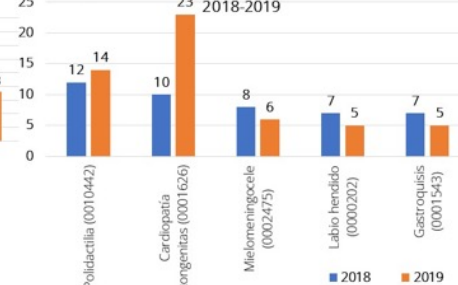
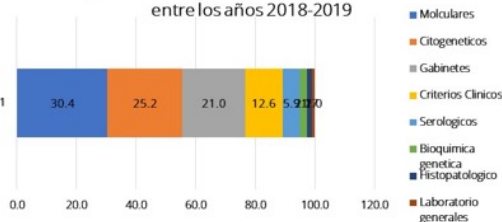


Figura 4: Métodos diagnósticos más frecuentes entre los años 2018-2019



Conclusión:

Las malformaciones congénitas y el asesoramiento fueron los principales motivos de consulta, surgiendo la diabetes materna como una importante causa de referencia. El acceso a estudios moleculares permitió el diagnóstico en un tercio de los pacientes, sin embargo, existe un importante número que no puede acceder por su alto costo.

Tabla 1: Pacientes que recibieron diagnósticos en los años 2018-2019

Pacientes Diagnosticados (n=1160)		
	n	%
Confirmado	674	58.1
No confirmado	486	41.9
Pacientes que recibieron diagnóstico (n=674)		
Diagnóstico por laboratorio/ criterios	407	60.4
Malformaciones aisladas	267	39.6
Pacientes que no recibieron diagnóstico (n=486)		
No regreso	239	49.2
No se confirmó	190	39.1
Se descartó	57	11.7

Bibliografía

- Diamantstein, C., Stevens, B., Shahnah Hashmi, S., Refuerzo, J., Sullivan, C., & Hoskovec, J. (2018). Physicians' Awareness and Utilization of Genetic Services in Texas. *Journal of genetic counseling*, 27(4), 968-977.
- Buato, D., Ormond, K. E., Hernandez, D., Bustamante, C. D., & Lopez Pineda, A. (2019). A genetic counseling needs assessment of Mexico. *Molecular genetics & genomic medicine*, 7(5), e168.
- Stoll, K., Kubendran, S., & Cohen, S. A. (2018). The past, present and future of service delivery in genetic counseling: Keeping up in the era of precision medicine. *American journal of medical genetics, Part C: Seminars in medical genetics*, 178(1), 24-37.
- Forci, K. H. E. N. A. T. A., Alami, M. H., Bouatti, E., Slaoui, M. E. R. I. E. M., Mdaghi Alaoui, A., & Thimou Izgou, A. (2020). Prevalence of congenital malformations at the "les Orangers" maternity and reproductive health Hospital of Rabat: descriptive study of 470 anomalies. *BMC pediatrics*, 20, 1-10.

GEM-46

Primera familia de origen Hispano con mutación germinal en el gen PDGFRA y fenotipo asociado.

Tamara Nicole Kimball De Santiago, Instituto Nacional De Ciencias Medicas y Nutrición Salvador Zubiran | Andrea G. Garcia Rueda, Instituto Nacional De Ciencias Medicas y Nutrición Salvador Zubiran | Luis E. Mayoral Carrasco, Instituto Nacional De Ciencias Medicas y Nutrición Salvador Zubiran | Denisse Mata Salgado, Instituto Nacional De Ciencias Medicas y Nutrición Salvador Zubiran | María A. López Hernández, Instituto Nacional De Ciencias Medicas y Nutrición Salvador Zubiran | Oswaldo M. Mutchinick Baringoltz, Instituto Nacional De Ciencias Medicas y Nutrición Salvador Zubiran | Jazmín Artreaga Vázquez, Instituto Nacional De Ciencias Medicas y Nutrición Salvador Zubiran | kimballtamara@gmail.com

Introducción: El síndrome GIST Plus es un trastorno autosómico dominante de penetrancia incompleta, caracterizado por tumores del estroma gastrointestinal (GISTs), pólipos fibroides, fascies tosca y/o manos y pies grandes. Hasta el momento solo se han reportado 7 casos con mutación germinal. Mutaciones somáticas en el receptor-alfa del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFRA) se han reportado en cerca del 70% de los casos de pólipos fibroides y en 30-40% de los casos de GIST gástrico.

Objetivo(s): Caracterización clínica y molecular de una familia con antecedente de cuadros de intususcepción asociados a polipos fibroides.

Material(es) y Método(s): Femenino de 47 años de edad, antecedente de 4 cuadros de intususcepción secundarios a polipos fibroides que requirieron resección. A la exploración física: fascies tosca, mentón cuadrado, protrusión medio-facial, manos y pies >percentila 97, clinodactilia bilateral del quinto dedo, hipermovilidad (9/9 criterios de Beighton) e hiperelasticidad cutánea. Se realizó panel de 84 genes asociados a cáncer por NGS (Invitae™).

Resultado(s): Se identificó una variante patógena: (VP) c.1664A>G (Y555C) en estado heterocigoto, en el exón 12 del gen PDGFRA en el caso índice, el padre asintomático, en un hermano mayor con intususcepción y en un hermano menor con fenotipo similar. La VP ocasiona una ganancia de función constitutiva lo que conlleva a disminución de la apoptosis celular y un aumento de la proliferación celular.

Conclusión(es): El exón 12 de PDGFRA es un posible hot spot para esta entidad ya que se ha descrito en 5/8 familias. El genotipo Y555C de PDGFRA, se asocia a fenotipo sin GIST. La hiperlaxitud de piel y articulaciones podrían ser manifestaciones del fenotipo no descritas previamente, ya que la proteína participa en el desarrollo del tejido conectivo. GIST plus debe de considerarse como diagnóstico diferencial en pacientes adultos con intususcepción y polipos fibroides.

Primera familia de origen Hispano con mutación germinal en el gen *PDGFRA* y fenotipo asociado.



Tamara Nicole Kimball De Santiago, Andrea Gabriela Garcia Rueda, Luis Enrique Mayoral Carrasco, Denisse Mata Salgado, Javier Valencia, Fernando Canadeno, Maria Lopez, Osvaldo M. Mutchinick, Jazmín Arteaga Vázquez.

INTRODUCCIÓN

El síndrome GIST Plus es un trastorno autosómico dominante de penetrancia incompleta, caracterizado por tumores del estroma gastrointestinal (GISTs) pólipos fibroides, fascias tosca y manos/pies grandes. Se han reportado mutaciones somáticas en el receptor-alfa del factor de crecimiento derivado de plaquetas (*PDGFRA*), en un 70% de los casos de pólipos fibroides y en 30-40% de los casos de GIST gástrico. *PDGFRA* participa en la regulación del desarrollo embrionario, la proliferación celular, la supervivencia celular y la quimiotaxis, el desarrollo óseo, de cráneo y tejido conectivo durante el periodo embrionario y en la formación de la mucosa y vellosidades intestinales. Las mutaciones provocan una activación por autofosforilación lo que lleva a una desregulación de las vías de señalización de las enzimas tirocina-kinasas.

OBJETIVOS

Caracterización clínica y molecular de una familia con antecedente de cuadros de intususcepción asociados a pólipos fibroides.

MATERIAL Y MÉTODOS

Femenino de 47 años de edad con antecedentes familiares consignados en la figura 1. Historia personal de 4 cuadros de intususcepción secundarios a pólipos fibroides que requirieron resección. A la exploración física destacó: fascias tosca, mentón cuadrado, protrusión medio-facial, manos y pies >percentila 97, clinodactilia bilateral del quinto dedo, hipermovilidad ARTICULAR (9/9 criterios de Beighton) e hiperelasticidad cutánea (figura 2). Se realizó panel de 84 genes asociados a cáncer por NGS (Invitae™) una vez obtenida la confirmación molecular se realizó estudio de extensión en 5 familiares.

RESULTADOS

Los estudios de anatomía patológica demostraron a nivel macroscópico pólipo fibroide en intestino delgado 8.5x4.6cm. Por análisis histopatológico se confirmó la presencia de esta lesión polipode que muestra todos los cambios inmunohistológicos característicos. (figura 3).

En el caso índice se identificó la variante patogénica: (VP) c.1664A>G (Y555C) en estado heterocigoto, en el exón 12 del gen *PDGFRA* NM_006206.4. El estudio de extensión reveló que el padre asintomático de la paciente, un hermano mayor con antecedente de intususcepción y un hermano menor con fenotipo similar al caso índice, son portadores de la misma VP. La variante ocasiona una ganancia de función constitutiva, lo que conlleva a disminución de la apoptosis celular y un aumento de la proliferación celular.

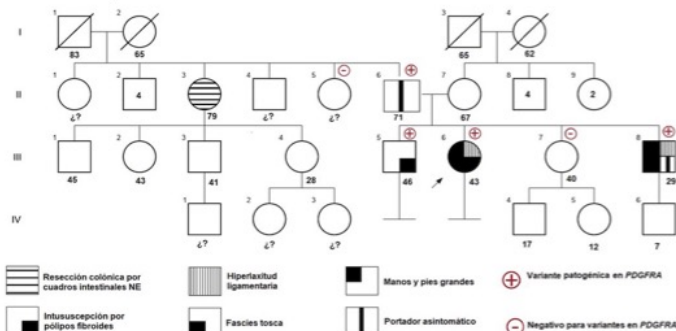


Figura 1. Genealogía de la paciente.



Figura 2.
A-D, Propósito y hermano con facies tosca, nariz prominente, labios gruesos, protrusión mandibular y mentón cuadrado.
E-F, Manos > percentila 97, con clinodactilia bilateral del quinto dedo.



Figura 3.
A → Polipo ID 8.5x 4.6 cm.
B → Tumor submucoso nodular, con infiltración adiposa
C y d → Tumor hipocelular, proliferación de células fusiformes a estrelladas.
E → Infiltrado inflamatorio crónico (mastocitos y eosinófilos).
F → IHQ, positivas para CD34.

CONCLUSIONES

Hay 8 familias reportadas hasta el momento con síndrome GIST Plus. La mutación de nuestra familia se ha reportado en 2 familias previas sin la presencia de tumores GIST. Destaca que todas estas mutaciones han sido en los exones 18, 14 y 12. Todas las familias han presentado pólipos fibroides en intestino (sitio menos frecuente). Las otras manifestaciones que presenta nuestra familia son similares a las previamente reportadas a excepción de la hiperlaxitud articular y piel delgada. Esta es la primera familia en México y otros países de habla hispana identificada con confirmación molecular. La identificación de mutaciones germinales en *PDGFRA* permite establecer un plan diagnóstico apropiado para detección oportuna de GIST y pólipos fibroides que si bien son benignos, tienen riesgo de intususcepción que aumenta la morbimortalidad de los pacientes. El genotipo Y555C, se asocia a un fenotipo de pólipos fibroides sin presentación de GIST. El 70% de los pólipos fibroides y 30% de los GIST gástricos presentan mutaciones somáticas en *PDGFRA* y la mayoría de los estudios realizan únicamente búsqueda en el tumor probable subestimación de Síndrome GIST PLUS. La hiperlaxitud de piel y articulaciones puede ser parte del fenotipo, el resto de los portadores serán estudiados en búsqueda de las mismas características ya que, de encontrarse, estaríamos ampliando el espectro fenotípico de la enfermedad. Se resaltan los exones 12, 14 y 18 como posibles hot spots para esta entidad. Se sugiere sospechar síndrome de GIST PLUS como diagnóstico diferencial en pacientes con pólipos fibroides y cuadros de intususcepción.

REFERENCIAS: Manley P, Abu-Abed S, Kirsch R, Hawrysh A, Perrier N, Feilotter H et al. Familial *PDGFRA* -mutation syndrome: somatic and gastrointestinal phenotype. Human Pathology. 2018;76:52-57. Hodan R, Charville G, Ladabaum U. Hereditary inflammatory fibroid polyps caused by germline pathogenic variants in *PDGFRA*: Refining *PDGFRA*-mutation syndrome. Cancer Genetics. 2021;256-257:106-109. Romano-Munive A, Barreto-Zuñiga PP. Pólipo fibroide inflamatorio del tracto gastrointestinal: 10 años de experiencia del INCMNSZ. Revista de Gastroenterología de México. 2016;81(3):134-140.

Reporte de dos pacientes con displasia ósea, afectación renal y variantes nuevas GEM-47 en los genes ciliares IFT142 e IFT140 en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Alejandra Alcantar Aranda, Hospital Infantil de México Federico Gómez | Nidia Anaíd Huerta Bolfeta, Hospital Infantil de México Federico Gómez | Yanen Zaneli Ríos Lozano, Hospital Infantil de México Federico Gómez | Rogrigo Moreno Salgado, Hospital Infantil de México Federico Gómez | Mirena C. Astiazarán Osornio, Hospital Infantil de México Federico Gómez | alcantar.aranda@gmail.com

Introducción: Las ciliopatías son trastornos que afectan al cilio primario.¹ Los genes de transporte intraflagelar (IFT) forman parte de un complejo proteico implicado en la biogénesis del cilio² y el desarrollo embrionario en general. Las variantes patogénicas en estos genes causan los síndromes de Jeune y Mainzer-Saldino, entre otros³. Presentamos dos pacientes con sospecha clínica de ciliopatía y posterior estudio molecular reportando variantes nuevas en IFT172 e IFT140.

Objetivo(s): Describir el cuadro clínico de dos pacientes con clínica de ciliopatía. Presentar las variantes nuevas en IFT172 e IFT140. Enfatizar la importancia del diagnóstico oportuno y el asesoramiento genético.

Material(es) y Método(s): Revisión extensa del fenotipo con estudios de gabinete y valoración genética. Estudio de secuenciación de nueva generación con panel de 293 genes de ciliopatías (Invitae). El DNA se enriquece para las regiones objetivo mediante un protocolo basado en la hibridación y se secuencia mediante Tecnología Illumina. Todas las regiones tienen una profundidad $\geq 50x$. Las lecturas se alinean y se toma como referencia (GRCh37).

Resultado(s): Paciente 1: Masculino de 2 años con craneosinostosis, costillas cortas, patrón restrictivo pulmonar, poliquistosis renal y retraso global del desarrollo (RGD). Heterocigoto compuesto en IFT172, c.2078del (p.Lys693Argfs*8) y c.4300G>C (p.Ala1434Pro). Paciente 2: Femenino de 2 meses presenta dolicocefalia, nistagmo, dextrocardia, costillas cortas, situs inversus abdominal, hidronefrosis bilateral, acortamiento rizomérico y RGD. Homocigota para c.3770T>C (p.Leu1257Pro) en IFT140.

Conclusión(es): La sospecha clínica de las ciliopatías se puede hacer en pacientes con enfermedad renal de inicio temprano, alteraciones esqueléticas y/o retinianas, como fue en el caso de nuestros pacientes. El diagnóstico se confirmó molecularmente en ambos, con variantes no reportadas previamente en genes IFT. El manejo en ambos se modificó con el resultado y permitió brindar asesoramiento genético a las familias.



Reporte de dos pacientes con displasia ósea, afectación renal y variantes nuevas en los genes ciliares *IFT142* e *IFT140* en el Hospital Infantil de México Federico Gómez

Alejandra Alcantar Aranda, Nidia Huerta Bolfeta, Yanen Ríos Lozano, Rodrigo Moreno Salgado, Mirena Astiazarán Osornio.

Palabras clave: ciliopatía, displasia ósea, enfermedad renal crónica.



INTRODUCCIÓN

Las ciliopatías son trastornos que afectan al cilio primario.¹ Los genes de transporte intraflagelar (*IFT*) forman parte de un complejo proteico implicado en la biogénesis del cilio² y el desarrollo embrionario en general. Las variantes patogénicas en estos genes causan los síndromes de Sensenbrenner, Mainzer-Saldino, distrofias de retina, entre otros³. Presentamos dos pacientes con sospecha clínica de ciliopatía por displasia ósea y afectación renal con estudio molecular reportando variantes nuevas en *IFT172* e *IFT140*.⁴

OBJETIVO

Describir el cuadro clínico de dos pacientes con clínica de ciliopatía. Presentar las variantes nuevas en *IFT172* e *IFT140*. Enfatizar la importancia del diagnóstico oportuno y el asesoramiento genético.

MATERIAL Y MÉTODOS

Revisión extensa del fenotipo con estudios de gabinete y valoración genética. Estudio de secuenciación de nueva generación con panel de 293 genes de ciliopatías (Invitae). El DNA se enriquece para las regiones objetivo mediante un protocolo basado en la hibridación y se secuencia mediante Tecnología Illumina. Todas las regiones tienen una profundidad $\geq 50x$. Las lecturas se alinean y se toma como referencia (GRCh37).

RESULTADOS

Paciente 1: Masculino de 2 años, padres no consanguíneos, se presenta con craneosinostosis (escafocefalia) e hidrocefalia detectada de forma prenatal, canal cervical estrecho, perfil facial plano (figura 1b), retraso global del desarrollo, hipotonía, tórax estrecho, costillas cortas (figura 1c), patrón restrictivo pulmonar, quiste en colédoco, poliquistosis renal bilateral, enfermedad renal crónica KDOQI V, acortamiento rizomélico y alteraciones en serie ósea (1d). Con variantes en *IFT172* que participa en transporte ciliar anterógrado, heterocigoto compuesto.

Tabla 1. Resultados de estudio molecular

Gen	Variante	Cigocidad
<i>IFT172</i>	c.2078del (p.Lys693Argfsc*8)	Heterocigoto
<i>IFT172</i>	c.4300G>C (p.Ala1434Pro)	Heterocigoto Variante nueva



Figura 1. a) Paciente con perfil facial plano, tórax estrecho y acortamiento de extremidades. b) Radiografía de tórax: costillas cortas. c) Tomografía de cráneo con reconstrucción ósea: se evidencia craneosinostosis con sutura sagital y metópica fusionada. d) Huesos largos con epifisis bulbosas y disminución de la densidad ósea.

REFERENCIAS:

1. Reiter JF, et al., Genes y vías moleculares que sustentan las ciliopatías. 2017, Nat Rev Mol Cell Biol. doi: 10.1038/nrm.2017.60. 2. Shamseldin, H., et al., El genoma mórbido de las ciliopatías: una actualización. 2020, Genet Med 22, doi-org.pbiid.unam.mx:2443/10.1038/41436-020-0761-1. 3. Schmidt M, et al., Los enfoques combinados de NGS identifican mutaciones en el gen de transporte intraflagelar *IFT140* en ciliopatías esqueléticas con enfermedad renal progresiva temprana. Hum Mut 2013; doi: 10.1002/humu.22294. 4. Perrault I, et al., El síndrome de Mainzer-Saldino es una ciliopatía causada por mutaciones *IFT140*. J Hum Genet. 2012. doi: 10.1016/j.jhg.2012.03.006. 5. Zhang J, et al., Clinical Interpretation of Sequence Variants. Curr Protoc Hum Genet. 2020. doi: 10.1002/cphg.98. PMID: 32176464; PMCID: PMC7431429. 6. Dominique J. McCoichaine, Ciliopatías y riñón, 2020, American Journal of Kidne. 7. Handa A, et al., Skeletal ciliopathies: a pattern recognition approach. Jpn J Radiol. 2020; doi: 10.1007/s11604-020-00920-w.

RESULTADOS

Paciente 2: femenino de 6 meses, padres no consanguíneos, se presenta con dolicocefalia, hipotonía, retraso global del desarrollo, nistagmo, dextrocardia, foramen oval permeable, costillas cortas (figura 2b), *situs inversus abdominalis*, hidronefrosis bilateral, enfermedad renal crónica KDOQI V en diálisis peritoneal, acortamiento rizomélico (Figuras 2a y 2c), epifisis de falanges en cono (figura 2d y 2e).

Tabla 2. Resultados de estudio molecular

Gen	Variante	Cigocidad
<i>IFT140</i>	c.3770T>C (p.Leu1257Pro)	Homocigoto Variante nueva



Figura 2. a) Paciente con estrechamiento bitemporal y acortamiento de extremidades. b) Radiografía de tórax: costillas cortas y horizontalizadas. c) Radiografía de extremidad superior con acortamiento rizomélico. d y e) Epifisis de falanges en cono.

DISCUSIÓN

La clasificación de las variantes se basa en los criterios de el Colegio Americano de Genética y Genómica Humana, las nuevas variantes son clasificadas como Variante de Significado Incierto, los datos poblacionales reportan una frecuencia extremadamente baja, lo que indica patogenicidad moderada y predicción in silico probablemente deletérea. No hay datos funcionales y tenemos pendiente realizar segregación a los padres para sustentar aún más la patogenicidad.⁵

En las ciliopatías, se observa pleiotropismo, heterogeneidad alélica, de locus y una variabilidad de manifestaciones con fenotipos que se sobrelapan por lo que, en ocasiones, resulta todo un reto clasificarlas en un síndrome específico.⁶ El diagnóstico molecular es necesario para confirmar diagnóstico, asesoramiento genético y riesgo de recurrencia⁷. Ambos pacientes fueron evaluados por Oftalmología, en este momento no han desarrollado distrofia de retina, sin embargo, no se descarta, ameritan seguimiento o electroretinograma.⁶

CONCLUSIONES

La sospecha clínica de las ciliopatías se puede hacer en pacientes con enfermedad renal de inicio temprano, alteraciones esqueléticas y/o retinianas, como fue en el caso de nuestros pacientes. El diagnóstico se confirmó molecularmente en ambos con variantes no reportadas previamente en genes del transporte intraflagelar (*IFT*). El manejo en ambos se modificó con el resultado y permitió brindar asesoramiento genético a las familias.

GEM-48

Reporte de un paciente con fenotipo severo del Síndrome MOWAT-WILSON.

Maria Luisa Rivera Montellano, Hospital Civil de Guadalajara “Dr. Juan I. Menchaca” | Diana Karen Pérez Alfaro, Servicio de Genética, Hospital Civil de Guadalajara “Dr. Juan I. Menchaca”, Centro Universitario de | Guadalupe Elena Morales Domínguez, Servicio de Genética, Hospital Civil de Guadalajara “Dr. Juan I. Menchaca”, Centro Universitario de | Christian Peña Padilla, Servicio de Genética, Hospital Civil de Guadalajara “Dr. Juan I. Menchaca”, Centro Universitario de | Lucina Bobadilla Morales, Hospital Civil de Guadalajara “Dr. Juan I. Menchaca”/Instituto de Genética Humana “Dr. Enrique Coron | Jorge Román Corona Rivera, Hospital Civil de Guadalajara “Dr. Juan I. Menchaca”/Instituto de Genética Humana “Dr. Enrique Coron | mal.rivmon@gmail.com

Introducción: El síndrome Mowat-Wilson (SMW, OMIM 235730) se caracteriza por rasgos faciales distintivos (telecanto, cejas anchas con remolino medial, columnella baja colgante, apertostoma, mentón prominente y lóbulos en “pasta orecchiette”), restricción del crecimiento, microcefalia, discapacidad intelectual, lenguaje ausente, convulsiones, cardiopatía, anomalías genitourinarias y constipación crónica o enfermedad de Hirschsprung. Es causado por una mutaciones o deleciones heterocigotas del gen ZEB2, localizado en 2q22.3.

Objetivo(s): Presentar un paciente con un fenotipo severo del SMW confirmado molecularmente.

Material(es) y Método(s): Revisión de caso clínico.

Resultado(s): El propositus es producto de 9ª gesta, padres consanguíneos, sanos. Hermana mayor con himen imperforado e hipoacusia. Nació al término, peso 2,800 g (P10), talla 50 cm (P50). Presenta discapacidad intelectual severa, lenguaje ausente, autoagresividad, risa espontánea, constipación crónica, epilepsia difícil control (inicial) y no se sienta, ni camina. A los 9 años: peso 15 kg (-3.8 DE), talla 112 cm (-3.7 DE), perímetro cefálico 47 cm (-3.8 DE), dolicocefalia, occipucio prominente, frente abombada, enoftalmos, telecanto, escleróticas azules, exoforia OI, cejas con remolino medial, puente nasal ancho, columnella baja, comisuras labiales hacia abajo, mentón prominente, pabellones en copa, lóbulos espatulados, pectus excavatum, hipospadias coronal, pene angulado, ortijos cabalgados, hiperlaxitud articular, clinodactilia y pliegue único en V dedos bilateral. PEATC: hipoacusia neurosensorial profunda. EEG: descargas mioclónicas. Colon por enema: colon redundante. Ecocardiograma: comunicación interauricular ostium secundum. USG: renal normal. MRI de cerebro: agenesia parcial del cuerpo calloso. Cariotipo: 46,XY. El panel de NGS identificó una deleción heterocigota de abarca toda la secuencia codificadora del gen ZEB2.

Conclusión(es): Los hallazgos en el propositus corresponden a un fenotipo severo del SMW. Aunque el estudio de NGS no delimitó la extensión de la deleción, estudios previos indican que cuando son grandes, correlacionan con la afectación de los hitos del desarrollo, atribuible a la afectación de genes contiguos, como los lncRNAs, o el transcrito antisentido de ZEB2.



REPORTE DE UN PACIENTE CON FENOTIPO SEVERO DEL SÍNDROME MOWAT-WILSON

María Luisa Rivera-Montellano¹, Diana Karen Pérez-Alfaro¹, Guadalupe Elena Morales Domínguez¹, Christian Peña-Padilla¹, Lucina Bobadilla-Morales^{1,2}, Jorge Román Corona-Rivera^{1,2}

¹Servicio de Genética, Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca", Centro Universitario de Ciencias de la Salud (CUCS), Universidad de Guadalajara (UdG); ²Instituto de Genética Humana "Dr. Enrique Corona Rivera", CUCS, UdG, Guadalajara, Jalisco, México
rocorona@cucs.udg.mx



INTRODUCCIÓN:

- El síndrome Mowat-Wilson (SMW, OMIM 235730) se caracteriza por rasgos faciales distintivos (telecanto, cejas anchas con remolino medial, columnella baja colgante, apertostoma, mentón prominente y lóbulos en "pasta orecchiette"), restricción del crecimiento, microcefalia, discapacidad intelectual, lenguaje ausente, convulsiones, cardiopatía, anomalías genitourinarias y constipación crónica o enfermedad de Hirschsprung (Ver Tabla 1). Es causado por una mutaciones o deleciones heterocigotas del gen *ZEB2*, localizado en 2q22.3.

OBJETIVO:

- Presentar un paciente con un fenotipo severo del SMW confirmado molecularmente.

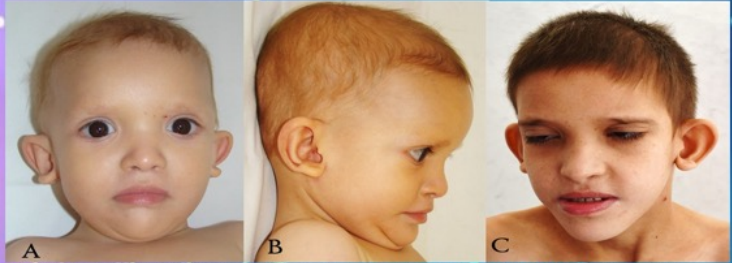


Figura 1. Características faciales del propositus. A y B, al año de edad; C a los 9 años. (Fotos tomadas con autorización de los padres).

RESULTADOS:

- El propositus (presentado en la Figura 1) es producto de 9^a gesta, padres consanguíneos, sanos. Hermana mayor con himen imperforado e hipoacusia. Nació al término, peso 2,800 g (P10), talla 50 cm (P50). Presenta discapacidad intelectual severa, lenguaje ausente, autoagresividad, risa espontánea, constipación crónica, epilepsia difícil control (inicial) y no se sienta, ni camina. A los 9 años: peso 15 kg (-3.8 DE), talla 112 cm (-3.7 DE), perímetro cefálico 47 cm (-3.8 DE) (crecimiento ilustrado en Figura 2), dolicocefalia, occipucio prominente, frente abombada, enoftalmos, telecanto, escleróticas azules, exoforia OI, cejas con remolino medial, puente nasal ancho, columnella baja, comisuras labiales hacia abajo, mentón prominente, pabellones en copa, lóbulos espatulados, (Ver Figura 1) pectus excavatum, hipospadias coronal, pene angulado, ortejos cabalgados, hiperlaxitud articular, clinodactilia y pliegue único en V dedos bilateral. PEATC: hipoacusia neurosensorial profunda. MRI de cerebro: agenesia parcial del cuerpo caloso (Figura 3A), EEG: descargas mioclónicas. Colon por enema: colon redundante (Figura 3B). ECG: comunicación interauricular ostium secundum, USG renal normal. Cariotipo: 46,XY. El panel de NGS identificó una deleción heterocigota de abarca toda la secuencia codificadora del gen *ZEB2*.

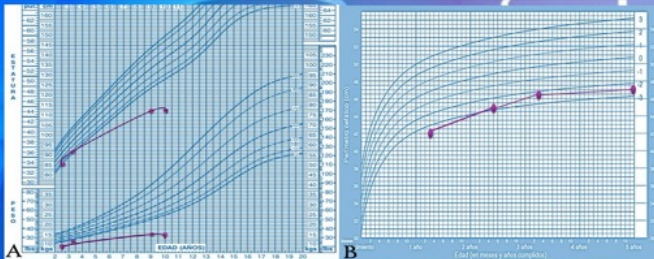


Figura 2. Curvas de crecimiento del propositus. A. Peso y talla; B. perímetro cefálico.

Tabla 1. Características más frecuentes en el Síndrome Mowat Wilson.

Características clínicas	Ivanovski ^a et al.	Yamada ^a et al.	Frecuencia total	Propositus
Facies típica	87/87 (100%)	25/25 (100%)	100%	+
Discapacidad intelectual severa	87/87 (100%)	24/25 (96%)	99%	+
Convulsiones	241/307 (79%)	18/25 (72%)	78%	+
Microcefalia	244/314 (78%)	16/25 (64%)	77%	+
Hipospadias	71/119 (60%)	2/12 (17%)	56%	+
Defectos cardíacos congénitos	193/332 (58%)	16/25 (64%)	58%	+
Talla baja	70/151 (46%)	-	46%	+
Enfermedad de Hirschsprung	148/335 (44%)	10/25 (40%)	44%	+
Criptorquidia	51/123 (41%)	1/12 (8%)	38%	-
Constipación	90/310 (29%)	10/25 (40%)	29%	+
Anomalías renales	59/233 (25%)	3/25 (12%)	24%	-
Anomalías oculares estructurales	22/221 (10%)	2/25 (8%)	10%	+

Modificado de Ivanovski et al., 2018.

^a Datos obtenidos de revisión de literatura, solo excluyeron pacientes con mutaciones misense.

^b Solo se consideraron casos por deleción de *ZEB2*.

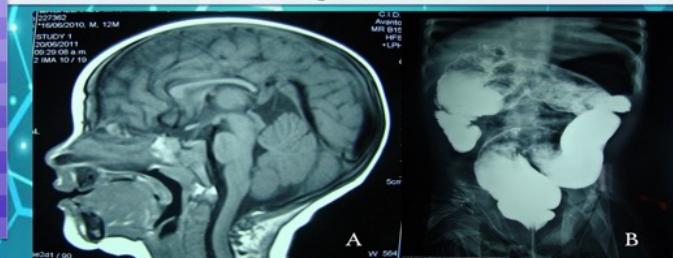


Figura 3. A. RMN de cráneo con agenesia parcial de cuerpo caloso; B, colon por enema con datos de colon redundante.

CONCLUSIONES:

- Los hallazgos en el propositus corresponden a un fenotipo severo del SMW. Aunque el estudio de NGS no delimitó la extensión de la deleción, se han reportado casos similares al propositus, en los que existe una deleción completa del gen *ZEB2*, detectada por aCGH, y que incluye deleción de genes contiguos como *VCRL2*, *MBD5* y *KIF5C*, los cuales también se han relacionado con discapacidad intelectual severa, lenguaje ausente y malformaciones cerebrales, lo que podría explicar la severidad del fenotipo en nuestro paciente.

1. Adam MP, Connor J, Beari LH. GeneReviews®; 1993-2021.
2. Ivanovski I, Djuric O, Giuseppe S, et al. GENETICS in MEDICINE. 2018.
3. Yamada et al. American Journal of medical genetics. 2014.
4. Refaai K, et al. Mol Syndromol. 2021.

Agradecimientos. Al apoyo del Programa PROINPEP de la Universidad de Guadalajara

GEM-49

Reporte de un paciente con síndrome de Johanson-Blizzard y síndrome colestásico: una asociación poco frecuente

Nidia Anaid Huerta Bolfeta, Hospital Infantil de México Federico Gómez | Ana Carolina Tamayo Palacio, Hospital Infantil de México Federico Gómez | Juan Rafael Murillo Eliosa, Hospital Infantil de México Federico Gómez | Pedro Francisco Valencia Mayoral, Hospital Infantil de México Federico Gómez | Martin Zenker, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg | Alejandra del Pilar Reyes de la Rosa, Hospital Infantil de México Federico Gómez | nidia.hee10@gmail.com

Introducción: El síndrome de Johanson Blizzard (SJB) es una entidad con herencia autosómica recesiva y expresividad variable, causada por variantes patogénicas en UBR1. Tiene una frecuencia de 1 en 250,000 recién nacidos. Se caracteriza por aplasia cutis, aplasia o hipoplasia de alas nasales e insuficiencia pancreática exocrina.

Objetivo(s): Describir a un paciente con manifestaciones clínicas de SJB y síndrome colestásico.

Material(es) y Método(s): Se realizó secuenciación Sanger en sangre periférica en padres y paciente. En el paciente se analizaron los 47 exones incluyendo las regiones intrónicas flanqueadas. En los padres se analizó solo el exón 2 y sus regiones intrónicas flanqueadas. Se hizo revisión de la literatura en cuanto a la asociación de SJB y síndrome colestásico.

Resultado(s): Femenina conocida a los 5 días de vida por vólvulo intestinal y colestasis. Padres no consanguíneos. Braquicefalia, aplasia cutis piel cabelluda, frente alta, alas nasales hipoplásicas, filtrum largo y borrado, labios delgados, micrognatia. Insuficiencia pancreática confirmada a los 2 meses de edad. Biopsia hepática: hepatitis neonatal de células gigantes, colestasis intracelular extensa e intracanalicular focal. Se identificó en UBR1 una variante homocigota en el exón 2 (c.86G>A; p.(Trp29*)). Los padres son portadores de esta variante. Al revisar la literatura, se encontró un paciente masculino, hijo de padres consanguíneos, con ictericia a los 7 días. Presentaba dismorfias compatibles con SJB, hepatomegalia y ano imperforado. Biopsia hepática: colestasis intrahepática y canalicular, hepatocitos gigantes, disminución de conductos biliares y fibrosis. Se identificó en sangre periférica una variante homocigota en UBR1 (c.1440-1G>A) que corre el marco de lectura provocando un codón de paro prematuro.

Conclusión(es): Hasta el momento, se han reportado, con este caso, 71 pacientes con SJB, de los cuales 2 (0.028%) tuvieron síndrome colestásico de presentación grave. UBR1 tiene expresión hepática durante la organogénesis, por lo que, estos casos podrían aportar información sobre una función adicional de este gen.



REPORTE DE UN PACIENTE CON SÍNDROME DE JOHANSON-BLIZZARD Y SÍNDROME COLESTÁSICO: UNA ASOCIACIÓN POCO FRECUENTE

Autor(es): Nidia Anaid Huerta Bolfeta¹, Ana Carolina Tamayo Palacio¹, Pedro Francisco Valencia Mayoral², Juan Rafael Murillo Eliosa², Alejandra del Pilar Reyes De la Rosa¹, Hospital Infantil de México Federico Gómez. Martín Zenker³, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg. Departamento de Genética¹, Departamento de Patología², Instituto de Genética humana³



Introducción

El síndrome de Johanson Blizzard (SJB) es una entidad con herencia autosómica recesiva y expresividad variable. Causada por variantes patogénicas en *UBR1*. Tiene una frecuencia de 1 en 250,000 recién nacidos. La triada característica es: aplasia cutis, aplasia o hipoplasia de alas nasales e insuficiencia pancreática exocrina (1,2). El objetivo de este trabajo es presentar a una paciente con manifestaciones clínicas de SJB y síndrome colestásico agregado.

Presentación del caso

Se trató de una paciente femenina sin antecedentes heredo-familiares ni patológicos de importancia para el padecimiento actual. Ingresó a nuestro hospital a los cinco días de vida por vólvulo intestinal y síndrome dismórfico.

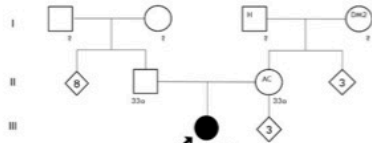


Figura 1. Árbol genealógico del propositus. Aplasia cutis (AC). Diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Hipertensión arterial sistémica (H).

A los 18 días inició con hiperbilirrubinemia e ictericia. USG: vesícula con lodo biliar. A los 2 meses se diagnosticó insuficiencia pancreática exocrina. Persistió con colestasis a expensas de bilirrubina directa. Se descartaron causas metabólicas e infecciosas de la misma.

A los 5 meses se realizó una colecistectomía y biopsia hepática. Los resultados de la biopsia hepática se presentan en la figura; la vesícula biliar no presentó alteraciones. Falleció a los 8 meses.

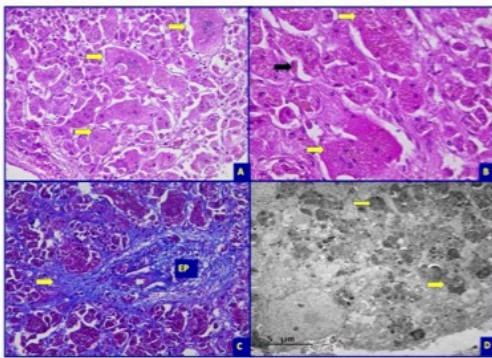


Figura 2. Panel A: transformación gigante celular de los hepatocitos (flechas) los cuales están aumentados de tamaño y muestran múltiples núcleos (Hematoxilina-Eosina x40). Panel B: se muestra pigmento biliar café (flechas) granular en el citoplasma de los hepatocitos y en las células de Kupffer señalados con la flecha negra. (H-E x40). Panel C: delgadas bandas de colágena que se extienden desde el espacio porta (EP) y colapso focal del parénquima como lo señala la flecha (Tricromico de Masson x40). Panel D: fotografía de microscopía electrónica donde se pueden apreciar múltiples lisosomas que contienen material electrodensito, en ocasiones laminar, que corresponden a retención de pigmentos biliares (ME aumento original x2000).

Referencias

- Almashraki, N. (2011). World Journal Of Gastroenterology, 17(37), 4247. <https://doi.org/10.3748/wjg.v17.i37.4247>
- Zenker, M. et al. (2005). Nature Genetics, 37(12), 1345-1350. <https://doi.org/10.1038/ng1681>
- Al-Dosari, M. et al. (2008). American Journal Of Medical Genetics Part A, 146A(14), 1875-1879. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32401>
- Singh, A. et al. (2013). Indian Journal Of Gastroenterology, 33(1), 82-84. <https://doi.org/10.1007/s12664-013-0391-5>



Figura 3.

Exploración física:

Braquicefalia, frente alta con hipertriosis, hipertelorismo, hipoplasia de alas nasales, filtrum largo, labios delgados, micrognatia (Figura 3 A y B). Aplasia cutis en piel cabelluda (Figura 3 C) Hernia umbilical, ictericia (Figura 3 D). Ano imperforado.

Secuenciación Sanger

Se analizaron los 47 exones de *UBR1* incluyendo las regiones intrónicas flanqueadas. En los padres se analizó solo el exón 2 y sus regiones intrónicas flanqueadas

	Variante	Exón	Cambio en la proteína	Cigotidad	Clasificación de la variante de acuerdo al ACMG
Propositus	c.86G>A	2	p.(Trp29*)	Homocigoto	Patogénica
Madre	c.86G>A	2	p.(Trp29*)	Heterocigoto	Patogénica
Padre	c.86G>A	2	p.(Trp29*)	Heterocigoto	Patogénica

Discusión

En la revisión de la literatura se encontraron 2 pacientes masculinos, con ictericia y dismorfias compatibles con SJB, en quienes se descartaron causas infecciosas y metabólicas de colestasis (3,4), en ambos casos la presentación del síndrome colestásico fue similar al de nuestro propositus.



Figura 4. Caso reportado por Al-Dosari en 2008 (A y B). Caso reportado por Singh et al. En 2013 (C).

Comparación de casos: SJB y colestasis

	Propositus	Caso 1 Al Dosari, et al. 2008	Caso 2 Singh A, et al. 2013
Escleras ictericas	■	■	■
Aplasia cutis	■	■	■
Hipoplasia de alas nasales	■	■	■
Insuficiencia pancreática	■	■	■
Sx colestásico	Ictericia, ↑BD, ↑ moderado enzimas hepaticas	Ictericia, ↑BD, ↑ moderado enzimas hepaticas	Ictericia, ↑BD, ↑ moderado enzimas hepaticas
Biopsia hepática	Colestasis intracelular e intracanalicular; hepatocitos gigantes; fibrosis	Colestasis intrahepática y canalicular; hepatocitos gigantes; conductos biliares; fibrosis	No se realizó
Variante	c.86G>A	c.1440-1G>A	c.4981G>A
Localización	Exón 2	Intrón 12	Exón 45

Conclusiones

Hasta el momento, se han reportado, con este caso, 71 pacientes con SJB, de los cuales 3 (4.22%) tuvieron síndrome colestásico de presentación grave.

UBR1 tiene expresión hepática durante la organogénesis, por lo que, estos casos podrían aportar información sobre una función adicional de este gen. Con los casos reportados no es posible establecer una correlación genotipo-fenotipo de acuerdo a la localización de variante ni por tipo de variante.

GEM-50

Reporte de una familia mexicana con diagnóstico de exostosis múltiple e hipoacusia.

Dorian Karitina Olmos Morfin, *CRIT Michoacán* | María de los Ángeles Silva López, *CRIT Michoacán* | degasjoy@hotmail.com

Introducción: La Exostosis Múltiple Hereditaria o Encondromatosis es una enfermedad monogénica causada por mutaciones en los genes EXT1 y EXT2, de herencia autosómica dominante. Se caracteriza por la presencia de tumores benignos llamados osteocondromas y deformidades esqueléticas. Tiene una incidencia de 1 en 50,000. El diagnóstico se realiza clínica y radiográficamente. Existe poca evidencia en la literatura de familias con exostosis e hipoacusia.

Objetivo(s): La descripción clínica de una familia con exostosis múltiple e hipoacusia.

Material(es) y Método(s): El diagnóstico de la exostosis es clínico con revisión de radiografías. La valoración de la hipoacusia se realizó Timpanometría y Audiometría vía tonal y ósea por la Especialista en Comunicación Humana. Genealogía:

Resultado(s): La familia muestra un patrón de herencia autosómico dominante (AD) para la exostosis múltiple, la madre y dos hijos afectados. Ambos hijos con hipoacusia conductiva media bilateral. Los estudios radiográficos mostraron las exostosis distales en huesos largos (húmero, radio, cúbito, fémur, tibia y peroné bilateralmente) en ambos hijos. Radiografías de individuo III-4.

Conclusión(es): La osteocondromatosis es una enfermedad monogénica que afecta los huesos largos, pero no ha sido relacionada con hipoacusia, en esta familia tenemos dos condiciones distintas, ambas con herencia autosómica dominante por genealogía. Como parte de complementar el caso relacionado a la hipoacusia conductiva presente en la hermandad es realizar el estudio de imagen para descartar alteraciones morfológicas en el oído y concluir si hay algo en común en ambos hermanos, considerando que la madre afectada con osteocondromatosis no presenta hipoacusia.

REPORTE DE EXOSTOSIS MÚLTIPLE HEREDITARIA E HIPOACUSIA EN UN FAMILIA MEXICANA

Dorian Karitina Olmos Morfín*. María de los Ángeles Silva López**.

*Genética. **Comunicación Humana. Centro de Rehabilitación e Inclusión

Infantil Teletón Michoacán. olmos@teleton-mich.org.mx



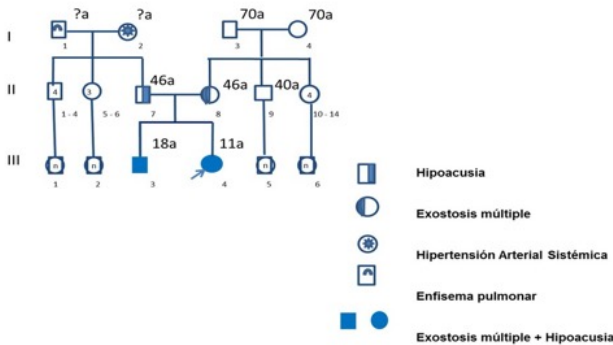
Introducción: La exostosis múltiple hereditaria (EMH) o encondromatosis es un padecimiento monogénico causado por mutaciones en los genes *EXT1* y *EXT2* y es de herencia autosómico dominante. Sus características son: presencia de tumores benignos óseos (ostecondromas) y deformidades esqueléticas. Se ha reportado incidencia de 1 en 50,000 nacidos vivos. El diagnóstico se realiza clínicamente y radiográficamente. Existe poca evidencia en la literatura de familias con exostosis e hipoacusia.

Objetivo: Describir clínicamente el caso de una familia mexicana con exostosis múltiple e hipoacusia.

Material y Método: El diagnóstico de la exostosis múltiple fue clínico y paraclínico con la revisión de radiografías. La valoración de la hipoacusia se realizó mediante timpanometría y audiometría vía tonal y ósea por la especialista en Comunicación Humana.

Antecedentes heredofamiliares: Padres originarios de Quiroga. Madre con exostosis múltiple hereditaria. Padre con hipoacusia bilateral. Consanguinidad: Negada.

Figura 1. Genealogía



Resultados: La familia muestra un patrón de herencia autosómico dominante (AD) para la exostosis múltiple, la madre y dos hijos afectados. Ambos hijos con hipoacusia conductiva media bilateral.

Estudios de Audición:

Individuo III-3.- 2014. Audiometría vía tonal y ósea, con resultados de hipoacusia superficial a media bilateral de predominio izquierdo.

2019. OD Hipoacusia superficial a severa, descendente hacia agudos, mixta. OD Hipoacusia superficial a severa, predominio conductivo.- Descendente hacia agudos.

Auxiliar auditivo Ol Hit Pro Power.- Adecuado funcionamiento.- Adecuada oclusión de molde.-

Individuo III-4.- 2017. Audiometría tonal vía aérea y ósea. OD Con hipoacusia media conductiva, con amplio gap aéreo óseo. OI Hipoacusia media a superficial, ascendente hacia agudos, francamente conductiva.

Individuo II-7.- Audiometría.- Hipoacusia mixta.

Individuo II-8.- Audiometría tonal vía aérea y ósea.- Normoacusia bilateral.

Los estudios radiográficos mostraron las exostosis distales en huesos largos (húmero, radio, cúbito, fémur, tibia y peroné bilateralmente) en ambos hijos.

Fotos 1. Radiografías Individuo III-4:



Tabla 1. Clasificación clínica de la EHM

Clasificación clínica de la Osteocondromatosis	Hereditaria Múltiple
I Sin deformidades y sin limitaciones funcionales	A < o = 5 sitios con osteocondromas B > 5 sitios con osteocondromas
II Deformidades y sin limitaciones funcionales	A < o = 5 sitios con deformidades B > 5 sitios con deformidades
III Deformidades y limitaciones funcionales	A Limitación funcional en 1 sitio B Limitación funcional en > 1 sitio

Tabla 2. Características clínicas individuos III-3 y III-4

	Individuo III-3	Individuo III-4
Talla	162 cm (<p5)	124 cm (<p5)
Clasificación clínica	III-A	II-B
Escoliosis	Sí	No
Hiperlordosis lumbar	Sí	Sí

Conclusiones: La osteocondromatosis es una enfermedad monogénica que afecta a huesos largos, pero no ha sido relacionada con hipoacusia. En esta familia tenemos dos condiciones de herencia autosómica dominante por la genealogía. Es importante complementar el caso con una resonancia de oído para descartar alteraciones morfológicas y concluir si existe algún otro diagnóstico en común en los hermanos, considerando que la madre afectado con osteocondromatosis no presenta hipoacusia.

Referencias

- Hereditary Multiple Exostoses: a review of clinical appearance and metabolic pattern.** Beltrami, et al. *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism* 2016; 13(2):110-118.
- Hereditary Multiple Exostoses: New Insights into Pathogenesis, Clinical Complications and Potential Treatments.** Pacifici, Maurizio. *Curr Osteoporos Rep.* 2017 June ; 15(3): 142-152.

GEM-51

Síndrome aurículo condilar reporte de caso.

Angelica Castañeda de la Fuente, Instituto Nacional de Rehabilitación | Rodrigo Armando Gimenez Carrillo, Instituto Nacional de Rehabilitación | María de la Luz Arenas Sordo, Instituto Nacional de Rehabilitación | angiecast.95@gmail.com

Introducción: Síndrome aurículo condilar, o también síndrome de pabellones auriculares en forma de signo de interrogación, es un síndrome de herencia autosómico dominante, con penetrancia y expresividad variable. Ultra raro, con una incidencia de 1 por cada 1,000,000. Es una malformación secundaria a defectos del desarrollo del primero y segundo arcos faríngeos.

Objetivo(s): Describir las características clínicas de una paciente y aquellas características del síndrome aurículo-condilar. Esta patología tiene muy poca incidencia reportada en la literatura.

Material(es) y Método(s): Presentación del caso de una paciente de 5 años con síndrome aurículo-condilar

Resultado(s): Femenino 5 años con características clínicas compatibles con síndrome aurículo-condilar. Sin antecedentes heredofamiliares, caso aislado. APN. G:1 C:1 obtenido a las 36 sdg, embarazo normoevolutivo, niega exposición a teratógenos, Talla. 50 cm Peso 3550, APGAR9/9 Egresada: Rn con microtia bilateral. CyD: Hitos motores sin alteraciones, balbuceo 1 año, monosílabos 5 años. PA: Congénita: microtia. A los 5 meses acude con audióloga, detectando hipoacusia, le recetan diadema vibratoria a los 8 meses. Derivado a genética para valoración. A la exploración se encuentra; TALLA 1.07cm (P.50) PC 48cm (P 10) normocéfalo, líneas de implantación capilar anterior y posterior regulares, pabellón auricular derecho en signo de interrogación con hipoplasia de rama inferior del hélix y pérdida de morfología (GII-III), izquierdo con restos cartilagosos irregulares (GIII), cara ovalada, asimetría de cara media e inferior, mejillas llenas, microstomía, paladar alto, úvula central, lengua pequeña con adecuados movimientos, dientes en primera dentición, microretrognatia.

Conclusión(es): Dentro de las manifestaciones clínicas presentan la tríada de pabellones auriculares en forma de signo de interrogación (question mark ears), micrognatia e hipoplasia cóndilo-auricular, además se describen mejillas prominentes, microstomía, alteraciones en la articulación temporo-mandibular, asimetría facial, apéndices preauriculares e hipoacusia, de los anteriores, la paciente presenta microstomía, micrognatia, pabellones auriculares en forma de signo de interrogación, mejillas prominentes y ligera asimetría facial.

Síndrome auriculo condilar reporte de caso .

Castañeda de la Fuente Angelica. Arenas Sordo María de la Luz

angiecast.95@gmail.com mlarenassordo@hotmail.com
INRL Gil Genética y Medicina Genómica

Introducción.

El síndrome auriculo condilar es un trastorno que pertenece a un grupo de malformaciones que surgen de los defectos del desarrollo del primero y segundo arcos faríngeos.

Tiene patrón de herencia autosómico dominante y/o recesivo, penetrancia incompleta, expresividad variable.

La incidencia es menor 1 por cada 1,000,000. ¹

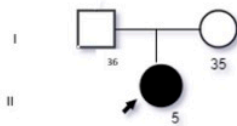
Objetivo

Identificar las características clínicas que involucran el síndrome auriculo-condilar y relacionarlas con los 3 tipos existentes.

Caso clínico

Se presenta el caso de femenino de 5 años de edad.

● SINDROME AURICULO -CONDILAR



APN. G:1 C:1 obtenido a las 36 sdg, embarazo normoevolutivo, edad materna 28 años y paterna 30 años, niega exposición a teratógenos, Talla. 50 cm Peso 3550, APGAR9/9 Egres: Rn con microtia bilateral. Hitos motores sin alteraciones, balbuceo 1 año, monosílabos 5 años.

EF: Talla 1.07cm (P.50) PC 48cm (P 10) Normocéfalo, pabellón auricular derecho en signo de interrogación con hipoplasia de rama inferior del hélix y pérdida de morfología (GII-III), izquierdo con restos cartilagosos irregulares (GIII), cara ovalada, asimetría de cara media e inferior, mejillas llenas, microstomía, paladar alto, úvula central, lengua pequeña, microretrognatia.

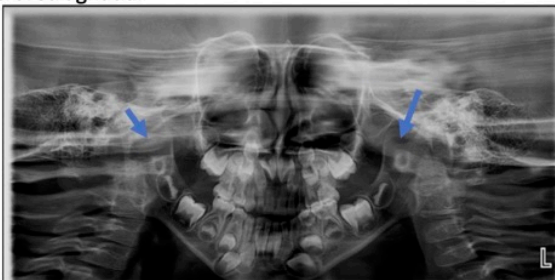


Imagen I. Ortopantomografía con regular nitidez en cóndilo mandibular derecha y ligera asimetría con relación a la línea oblicua interna derecha.



Imagen II. Paciente femenino de 5 años. A. Perfil izquierdo pabellón auricular con restos cartilagosos irregulares GIII. B. Perfil derecho, pabellón auricular en signo de interrogación con hipoplasia de rama inferior del hélix y pérdida de morfología (GII-III) C. Se observa cara ovalada, mejillas llenas, microstomía, microretrognatia. D. Se observa mordida clase II asimetría derecha.

Manifestaciones	Probando	Síndrome auriculocondilar 1	Síndrome auriculocondilar 2	Síndrome auriculocondilar 3
Craneofaciales				
Macrocefalia		+	+	+
Micrognatia	+	+	+	+
Facie redonda		+	+	+
Mejillas prominentes	+	+	+	+
Pabellones auriculares				
Hendidura en la unión del lóbulo y la hélice	+	+	+	+
Hendidura en la porción superior del pabellón auricular	+	+	+	+
Boca				
Microstomia	+	+	+	Úvula bifida
Glosoptosis		+	+	+
Dificultad articulación palabras	+	+	+	
Cardiovascular				
	-	-	-	+
Esquelético				
Hipoplasia del cóndilo mandibular	+	+	+	+
Mandibula asimétrica	+	+	+	+
Anomalías de la articulación temporomandibular	+	+	+	
Herencia		AD	AD/ AR	AR
GEN		GNAI3	EDN1	PLCB4

Conclusiones

La paciente presenta microstomía, micrognatia, pabellones auriculares en forma de signo de interrogación, mejillas prominentes y ligera asimetría facial. De acuerdo a la clínica podría corresponder a los tipos 1 o 2.

• **Bibliografía:** 1.- Bukowska-Olech E, et al. Further phenotypic delineation of the AURICULOCONDYLAR syndrome type 2 with literature review. Journal of Applied Genetics. 2020;62(1):107-13. 2.- Romanelli et al Targeted molecular investigation in patients within the clinical spectrum of Auriculocondylar syndrome. Am J Med Genet A. 2017 Apr;173(4):938-945.

GEM-52

Síndrome Bannayan-Riley-Ruvalcaba. Reporte de un caso y revisión de la literatura.

Diana Karen Perez Alfaro, Servicio de Genética, Hospital civil de Guadalajara “Dr. Juan I. Menchaca”, CUCS, Guadalajara, Jal. | María Luisa Rivera Montellano, Servicio de Genética, Hospital civil de Guadalajara “Dr. Juan I. Menchaca”, CUCS, Guadalajara, Jal. | Christian Peña Padilla, Servicio de Genética, Hospital civil de Guadalajara “Dr. Juan I. Menchaca”, CUCS, Guadalajara, Jal. | Jorge Román Corona Rivera, Hospital civil de Guadalajara “Dr. Juan I. Menchaca”; Instituto de Genética Humana, CUCS. | diana.kapa13@gmail.com

Introducción: Los síndromes Bannayan-Riley-Ruvalcaba (SBRR), Cowden (SC) y Proteus o tipo Proteus relacionados a PTEN, son entidades alélicas causadas por mutaciones del gen PTEN, agrupadas como síndrome tumor-hamartoma PTEN (T-H-PTEN, OMIM 158350). El SBRR se caracteriza por macrocefalia, poliposis intestinal, lipomas, máculas en el glande del pene, además de peso alto al nacimiento, retraso del desarrollo, discapacidad intelectual, miopatía proximal, hiperextensibilidad articular, pectus excavatum y escoliosis.

Objetivo(s): Presentar un paciente con SBRR confirmado molecularmente y revisión de la literatura.

Material(es) y Método(s): Material. Artículos de revisión, reportes de casos, cámara fotográfica, equipo de exploración, computadora, equipo para toma de muestra. Métodos. Se compara clínicamente el caso de nuestro paciente con los síndromes relacionados a PTEN, y se decide junto con los padres dar una confirmación molecular.

Resultado(s): Propositus producto de G3 de padres sanos de 40 años. Nació a las 37 semanas, peso: 4270 g (>P90), talla: 54cm (P25), perímetro cefálico (PC): 35 cm (P90). Su desarrollo psicomotor y del lenguaje fue retrasado y su coeficiente intelectual es de 60 puntos. Notan lipomas en tórax, espalda y pulgar izquierdo antes de los 5 años. Exploración a los 19 años: peso: 77.4 kg, talla: 175 cm (0.3 DE), PC: 62 cm (3.4 DE), macrocefalia, hipertriosis de cejas, tricomegalia de pestañas, puente nasal deprimido, nariz de base ancha, papilomas en ala nasal, apertognacia, labios gruesos, diastemas dentales, hipertrofia gingival, hipertrofia de papilas, acantosis nigricans, verrugas en cuello, pectus excavatum, ginecomastia bilateral, nevi múltiples, xifosis, lipoma pulgar derecho, hiperlaxitud articular y manchas melánicas en glande. Adicionalmente en el panel resultó la variante patogénica c.801+1G>T (Donante de empalme) en estado heterocigoto en el gen PTEN.

Conclusión(es): Nuestro paciente presenta síndrome tumor hamartoma PTEN, si bien molecularmente no se puede diferenciar entre los síndromes que incluye este espectro, por clínica podemos concluir que se trata de un SBRR.



Síndrome Bannayan-Riley-Ruvalcaba

Reporte de un caso y revisión de la literatura

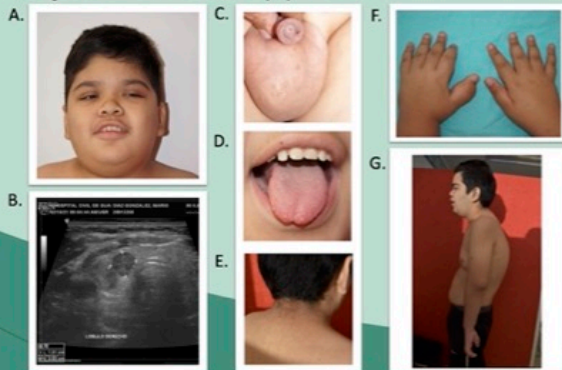
Diana Karen Pérez-Alfaro¹, María Luisa Rivera-Montellano², Christian Peña-Padilla³, Jorge Román Corona-Rivera^{1,2}

¹Servicio de Genética, Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca", Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara; ²Instituto de Genética Humana "Dr. Enrique Corona Rivera", CUCS, Universidad de Guadalajara.

torcorona@cucs.udg.mx

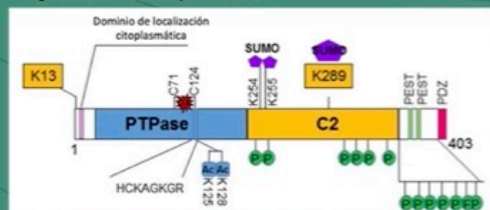
Palabras clave: Bannayan-Riley-Ruvalcaba, Tumor hamartoma PTEN.

Figura 1. Características clínicas en el propositus



A: Macrocefalia, facies tosca. B: Tumor tiroideo 10mm x 0.9mm. C: Manchas melánicas en glande y escroto. D: Lengua bífida, hipertrofia papilar. E: Acanthosis nigricans, verrugas múltiples. F: Lipoma en pulgar derecho con dedos anchos. G: Macrocefalia, escoliosis. Fotos tomadas en el Hospital Civil nuevo de Guadalajara "Juan I. Menchaca" previa firma de consentimiento informado.

Figura 2. Estructura de la proteína PTEN



Estructura y regulación de la proteína del gen PTEN encontrado en el cromosoma 10. La PTEN es una proteína de 403 aminoácidos que comparte una secuencia homóloga con la tensina y la ausina en su amino terminal.

El dominio de la fosfatasa (PTPase) contiene la estructura de bucle p característica de las fosfatasas CSXR (HCKAGKGR). El dominio C2 contiene la afinidad por los fosfolípidos. PTEN también contiene dos dominios PEST y un dominio POZ que pueden regular su estabilidad y localización subcelular, respectivamente. Se han descubierto varios sitios de modificación postraduccional en el PTEN. Dos sitios de lisina (K13 y K289) se encuentran ubiquitinados y afectan a la localización y estabilidad de PTEN. K289 también está sumoiledado. Se identifican dos sitios adicionales de sumoiledación (K254 y K255) que facilitan la unión de PTEN a la membrana. El PTEN también está acetilado en K125y K126 que disminuye la capacidad de PTEN para inhibir la actividad de PI3K/AKT. La oxidación del PTEN puede conducir a la formación de un enlace disulfuro entre C71 y C124, lo que resulta en una reducción de la actividad del PTEN. En el PTEN se encuentran grupos de sitios de fosforilación. La fosforilación del PTEN en general aumenta su estabilidad pero reduce su actividad.

Tomada y modificada de Chen et al., (2018).

Discusión

Sólo utilizando la clínica se logró ubicar a nuestro paciente dentro de las patologías relacionadas con PTEN, sin embargo, las máculas peneanas fue lo que nos llevó a pensar en SBRR, se confirmó molecularmente una variante patogénica en el gen.

Referencias

1. Bannayan MB, Riley DK, Ruvalcaba AB, et al. (1975) Hamman-Richardson syndrome: a new entity. *Am J Surg* 70:100-104.
2. Cowden SE, et al. (2001) The PTEN hamman-riehman syndrome: a new entity. *Am J Surg* 182:100-104.
3. Liaw D, et al. (1997) Identification of the PTEN gene in the Cowden disease and Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome. *Am J Hum Genet* 61:1217-1221.
4. Chen H, et al. (2018) PTEN protein structure and regulation. *Protein* 2018:1-12.

Introducción

Los síndromes Bannayan-Riley-Ruvalcaba (SBRR), Cowden (SC) y Proteus o tipo Proteus relacionados a PTEN, son entidades alélicas causadas por mutaciones del gen PTEN, agrupadas como síndrome tumor-hamartoma PTEN (T-H-PTEN, OMIM 158350) cuyas características se describen en la tabla 1.

Tabla 1. Datos clínicos diferenciales en síndromes relacionados a PTEN

Síndrome	Manifestaciones clínicas principales
Cowden	Criterios mayores: Neoplasia de mama, neoplasia tiroidea no medular, macrocefalia, carcinoma endometrial Criterios menores: Lesiones tiroideas, DI, Polipos hamartomatosos intestinales, Fibroquistes en mama, lipomas, fibromas, tumores o malformaciones GU, fibroides uterinos
SBRR	Macrocefalia, poliposis hamartomatosas intestinales, lipomas, malformaciones vasculares, maculas pigmentadas en glánde.
Proteus	Caracterizado por una variante patogénica heterocigota en PTEN germinal y otra somática adquirida dando distribución en mosaico de las lesiones.

Tomada de: Yehia L. et al., (2021)

Objetivo

Presentar un paciente con SBRR confirmado molecularmente y revisión de la literatura.

Resultados

Propositus producto de G3 de padres sanos de 40 años. Nació a las 37 semanas, peso: 4270 g (>P90), talla: 54cm (P25), perímetro cefálico (PC): 35 cm (P90). Exploración a los 19 años: peso: 77.4 cm, talla: 175 cm (0.3 DE), PC: 62 cm (3.4 DE), hipertrichosis de cejas, tricomegalia de pestañas, puente nasal deprimido, nariz de base ancha, papilomas en ala nasal, apertognacia, labios gruesos, diastemas dentales, hipertrofia gingival, pectus excavatum, ginecomastia bilateral, nevi múltiples, xifosis, y demás características clínicas mostradas en la figura 1 y enunciadas en la tabla 2.

Adicionalmente en el panel resultó la variante patogénica c.801+1G>T (Donante de empalme) en estado heterocigoto en el gen PTEN (Figura 2).

Tabla 2. Características clínicas presentes en el propositus Contrastados con reportes en la literatura

Manifestaciones Clínicas	Cowden	SBRR	Paciente
Macrocefalia	20/20	20/21	+
Máculas peneanas	0/20	7/16	+
Hamartomas			
-Lipomas	20/20	5/21	+
-Hemangiomas		5/21	
-Ganglioneuromas		5/21	
Cáncer de seno	15/20	0/21	-
Endometrio	14/20	0/21	-
Folicular de tiroides	14/20	0/21	-
Enfermedad de Lhermitte-Duclos	0/20	0/21	-
Lesiones mucocutáneas (Triquemomas, pits palmoplantares, papulas acrales hiperqueratósicas, papilomas orales o neuromas mucocutáneos)	20/20	2/21	-
Discapacidad intelectual	-	17/21	+
Anormalidades en tiroides	14/20	8/20	+
Poliposis intestinal	0/20	4/20	-
Hiperlaxitud articular	0/20	9/19	+
Pulgares anchos y grandes	0/20	3/19	+
Escoliosis	0/20	1/21	+
Sobrecrecimiento	0/20	9/20	+

Tomada y modificada de: Parisi et al., (2001). Liaw et al., (1997).

Conclusiones

Nuestro paciente presenta síndrome tumor hamartoma PTEN, si bien molecularmente no se puede diferenciar entre los síndromes que incluye este espectro, por clínica podemos concluir que se trata de un SBRR.

GEM-54

Síndrome de Duplicación distal 4q: Reporte de caso

Hector Gerardo Avalos Gomez, *IMSS* | Eduardo Esparza Garcia, *IMSS* | Ma. Guadalupe Dominguez Quezada, *CIBO IMSS* | Sergio Ruvalcaba Lopez, *CIBO IMSS* | jerryavaloz3@gmail.com

Introducción: Las duplicaciones distales del brazo largo del cromosoma 4 son poco frecuentes, hasta el momento se han publicado alrededor de 30 casos. La mayoría de las veces es resultado de una translocación balanceada familiar y, en ocasiones, por un reordenamiento de novo. El síndrome de duplicación 4q se caracteriza por retraso global en el desarrollo, discapacidad intelectual leve-severa, talla baja, microcefalia; puente nasal ancho/prominente; pabellones auriculares prominentes/de baja implantación; epicanto/hipertelorismo, anomalías congénitas cardíacas/renales, hernia umbilical, etc2.

Objetivo(s): Reportar un caso de Síndrome de Duplicación 4q.

Material(es) y Método(s): Niña de 8 años, sin antecedentes familiares de importancia. Antecedente de hernioplastia umbilical y retraso del desarrollo. A los 4 años se detectó estenosis de venas pulmonares derechas e hipertensión pulmonar. A la exploración se encuentra talla-baja, microcefalia, fisuras palpebrales hacia arriba, hipertelorismo, malar poco desarrollado, puente nasal prominente, base nasal ancha, micrognatia, pabellones auriculares de baja implantación, tórax excavado. Se realizó cariotipo con tinción de bandas GTG con resolución de 550 bandas a la probando y los padres.

Resultado(s): El complemento cromosómico de la paciente fue 46,XX,dup(4)(q31q34)dn[16].ish dup(4)(q31q34)(wcp4+)[4] El análisis en los progenitores fue normal.

Conclusión(es): Se ha propuesto a 4q33-q34 como región crítica para el desarrollo del síndrome de duplicación 4q. Se sugieren como genes candidatos a GLRA3 y GMP6A involucrados en la neurogénesis; HAND2 que participa en el desarrollo craneofacial. La extensión precisa de la duplicación intersticial no pudo ser determinada, pero el patrón de bandeado indica que la región crítica está involucrada, corroborado con FISH, y el fenotipo es compatible con un síndrome de duplicación distal 4q. En nuestro conocimiento este es el primer caso reportado en México de un síndrome de duplicación 4q. La estenosis de venas pulmonares no había sido descrita previamente, lo cual amplía el espectro fenotípico y la información clínica sobre esta condición.



Síndrome de Duplicación 4q: Reporte de Caso.

Avalos-Gomez Hector Gerardo, Esparza-García Eduardo, Domínguez-Quezada Ma. Guadalupe, Ruvalcaba-Lopez Sergio.
Unidad Médica de Alta Especialidad Pediátrica, Centro Medico Nacional De Occidente, Centro de Investigación Biomedica de Occidente (CIBO),
Instituto Mexicano Del Seguro Social.
avalosgomez@gmail.com eduardoesparzagenetica@gmail.com madq67@yahoo.com.mx



Palabras clave: 4q, Síndrome de duplicación, duplicación distal 4q.

Introducción.

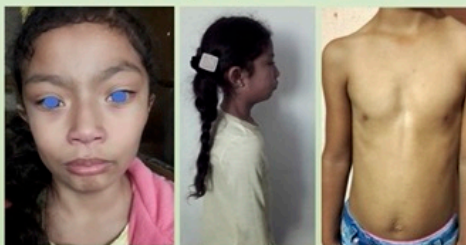
- Las duplicaciones distales del brazo largo del cromosoma 4 son poco frecuentes, hasta el momento se han publicado alrededor de 30 casos. La mayoría de las veces es resultado de una translocación balanceada familiar y, en ocasiones, por un reordenamiento de novo¹. El síndrome de duplicación 4q se caracteriza por retraso global en el desarrollo, discapacidad intelectual leve-severa, talla baja, microcefalia; puente nasal ancho/prominente; pabellones auriculares prominentes/de baja implantación; epicanto/hipertelorismo, anomalías congénitas cardíacas/renales, hernia umbilical, etc².

Objetivo.

- Reportar un caso de Síndrome de Duplicación 4q.

Presentación de caso.

- Niña de 8 años, sin antecedentes familiares de importancia. Antecedente de hernioplastia umbilical y retraso del desarrollo. A los 4 años se detectó estenosis de venas pulmonares derechas e hipertensión pulmonar. A la exploración se encuentra talla-baja, microcefalia, fisuras palpebrales hacia arriba, hipertelorismo, malar poco desarrollado, puente nasal prominente, base nasal ancha, micrognatia, pabellones auriculares de baja implantación, tórax excavado.

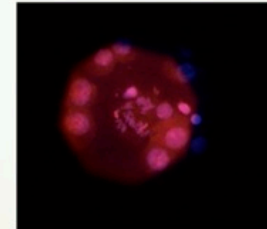
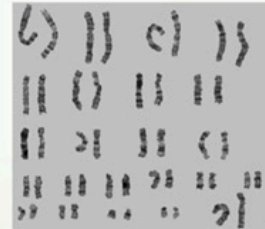


Métodos.

Se realizó cariotipo con tinción de bandas GTG con resolución de 550 bandas a la probando y los padres. Posteriormente se corroboró la duplicación con la técnica de hibridación fluorescente in situ (FISH) utilizando una sonda whole chromosome painting de Cytocell.

Resultados.

El complemento cromosómico de la paciente fue 46,XX,dup(4)(q31q34)dn[16].ish dup(4)(q31q34)(wcp4+)[4]
El análisis en los progenitores fue normal.



Discusión.

- Se ha propuesto a 4q33-q34 como región crítica para el desarrollo del síndrome de duplicación 4q. Se sugieren como genes candidatos a GLRA3 y GMP6A involucrados en la neurogénesis; HAND2 que participa en el desarrollo craneofacial². La extensión precisa de la duplicación intersticial no pudo ser determinada, pero el patrón de bandeado indica que la región crítica está involucrada, corroborado con FISH, y el fenotipo es compatible con un síndrome de duplicación distal 4q.

Problema clínico/Findings	Lin et al. (2004)	Rigdon et al. (2004)	Egitar et al. (2004)	Malley et al. (2006)	Present study	Prasad et al. (2008)
Ageless	2.5M	5M	15F	10F	5F	2.5M
Duplicated region	Aq29.3-q31	Aq27.3-q34	Aq27.3-q34	Aq27.3-q37	Aq27.3-q37.2	Aq27.3-q34.3
Intellectual disability	+	+	+	+	+	9/9 (100%)
Psychomotor, cognitive delay	+	+	+	+	+	9/9 (100%)
Behavioral dist.	-	-	Microcephaly	-	-	9/9 (100%)
Microphthalmia/microphthalmia	-	-	-	-	Trigeminothalamic (trans-synaptic)	9/9 (100%)
Prominent nasal bridge	-	+	+	-	+	9/9
Diastemata alveolar	-	+	+	-	+	9/9
epigynae fissures	-	+	+	-	+	9/9
epigynae fissures	-	+	+	-	+	9/9
Prominent/low set ears	-	+	+	-	+	9/9
Epigynae fissures	-	+	+	-	+	9/9
Micrognathia	-	+	+	-	+	9/9
Others	Diastemata alveolar	-	-	Speech delay/ hearing loss	-	-

- Características clínicas del síndrome de duplicación 4q que involucran la región 4q32.2-q34.3 reportadas previamente en la literatura (tabla tomada de ²).

Conclusiones.

En nuestro conocimiento este es el primer caso reportado en México de un síndrome de duplicación 4q. La estenosis de venas pulmonares no había sido descrita previamente, lo cual amplía el espectro fenotípico y la información clínica sobre esta condición.

Bibliografía.

- Lundén et al. (2002). Trisomy 4q syndrome: presentation of a new case and review of the literature. *Annales de Génétique*, 45(2), 53-57. doi:10.1016/s0003-3995(02)01117-6
- Thapa et al. (2014). Molecular characterization of distal 4q duplication in two patients using oligonucleotide array-based comparative genomic hybridization (aCGH) analysis. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 164(4), 2069-2074. doi:10.1002/ajmg.a.36396

GEM-55 Síndrome de duplicación/delección de 21q por cromosoma en anillo: Descripción clínica y caracterización de la estructura del anillo mediante FISH.

Ana Lucía Yáñez Félix, Departamento de Genética Humana, Instituto Nacional de Pediatría | Daniel Alejandro Martínez Anaya, Laboratorio de Genética y Cáncer, Instituto Nacional de Pediatría | Victoria Del Castillo Ruiz, Departamento de Genética Humana, Instituto Nacional de Pediatría | Emiy Yokoyama Rebollar, Departamento de Genética Humana, Instituto Nacional de Pediatría | draanaluciayanezfelix@gmail.com

Introducción: El cromosoma 21 en anillo [r(21)] es una anomalía cromosómica rara caracterizada por pérdidas y ganancias variables de material genético y diferentes grados de mosaicismo por inestabilidad mitótica del anillo. Resulta en un espectro clínico amplio, desde pacientes aparentemente sanos hasta retraso global del neurodesarrollo (RGND) y múltiples malformaciones congénitas.

Objetivo(s): Describir hallazgos clínicos y citogenéticos de un paciente con síndrome de duplicación/delección de 21q por cromosoma en anillo.

Material(es) y Método(s): Valoración clínica. Citogenética en sangre periférica: cariotipo del paciente y madre. FISH con sondas: alfa satélite 13/21, subtelómero 21q, LSI RUNX1 y LSI 21q22.13-q22.2 en paciente.

Resultado(s): Masculino 9 meses, producto G1, madre 28 años, sana y padre 42 años, hipertenso (pareja disuelta). Embarazo normoevolutivo, nace vía abdominal a las 37 SDG, presentación pélvica. EF: peso y talla pq?:)[5]/45,XY,-21[9]/46,XY, idic r(21;21)::q22.3⇆q22.3::q22.3⇆q22.3::)[3] 450-550BG. Cariotipo en madre normal, padre en estudio. FISH en metafase: ish r(21;21)::q22.3⇆q22.3::)(D13Z1/D21Z1+,RUNX1++, LSI21++,VIJyRM20219-)[15], tratándose de cromosoma monocéntrico con duplicación de región crítica de Down y pérdida de subtelómeros; FISH en interfase: nuc ish (LSI21X1)[10/100]/(LSI21X2)[5/100]/(LSI21X3)[77/100]/(LSI21X4)[5/100](LSI21X5)[3/100].

Conclusión(es): Nuestro paciente presenta monosomía parcial/completa, trisomía, tetrasomía y pentasomía parciales de 21q asociadas a mosaico dinámico. El síndrome de r(21) tipo III presenta un fenotipo síndrome de Down-like con inestabilidad mitótica variable, y la monosomía 21q parcial se presenta con talla baja, dismorfias faciales, RGND, alteraciones cerebrales y esqueléticas, datos clínicos compatibles con nuestro paciente. Ampliar el estudio con microarreglos de SNPs ayudaría a determinar puntos de ruptura y genes asociados al fenotipo.



SÍNDROME DE DUPLICACIÓN/DELECCIÓN DE 21q POR CROMOSOMA EN ANILLO: DESCRIPCIÓN CLÍNICA Y CARACTERIZACIÓN DE LA ESTRUCTURA DEL ANILLO MEDIANTE FISH

Ana Lucía Yáñez-Félix¹, Daniel Alejandro Martínez-Anaya², Emi Yokoyama-Rebollar¹, Victoria Del Castillo-Ruiz¹

¹Departamento de Genética Humana, Instituto Nacional de Pediatría, ²Laboratorio de Genética y Cáncer, Instituto Nacional de Pediatría.
Correo electrónico: draanalucianyanezfelix@gmail.com dalejandro.bad@gmail.com ey75@hotmail.com



INTRODUCCIÓN: El cromosoma 21 en anillo [r(21)] es una anomalía cromosómica rara caracterizada por pérdidas y ganancias variables de material genético y diferentes grados de mosaicismo por inestabilidad mitótica del anillo. Resulta en un espectro clínico amplio, desde pacientes aparentemente sanos hasta retraso global del neurodesarrollo (RGND) y múltiples malformaciones congénitas^{1,2}.

OBJETIVOS: Describir hallazgos clínicos y citogenéticos de un paciente con síndrome de duplicación/delección de 21q por cromosoma en anillo.

MATERIALES Y MÉTODOS: Valoración clínica. Citogenética en sangre periférica: cariotipo del paciente y progenitores. FISH con sondas alfa satélite 13/21, subtelómero 21q, LSI RUNX1 y LSI 21q22.13-q22.2 (Región crítica Sx Down) en paciente.

RESULTADOS: Masculino 9 meses, producto G1, madre 28 años, sana y padre 42 años, hipertenso (pareja disuelta). Embarazo normo-evolutivo, nace vía abdominal a las 37 SDG, presentación pélvica. EF: peso y talla p<3, RGND, hipotonía generalizada, fisuras palpebrales oblicuas hacia arriba, epicantero bilateral, paladar alto, pabellones auriculares redondeados, manos pequeñas con aberrantes palmares, clinodactilia del 5º dedo y gap entre 1º y 2º orjeos. APP: CIA tipo OS, crisis convulsivas, PO estenosis ileal y divertículo de Meckel (Figura 1). El análisis citogenético de ambos padres fue normal. Los resultados del paciente sintetizan en la Tabla 1 y Figura 2.



Figura 1. Fenotipo clínico de síndrome de Down-like.

Tabla 1. Caracterización citogenética del mosaico dinámico asociado al anillo r(21:21) en metafases e interfases de sangre periférica del paciente.

Clonas detectadas en metafases y/o interfases Fórmula ISCN 2020	Proporción en 100 células analizadas				Desbalances genómicos
	Bandas G	FISH (metafase/interfase)		Subtelómeros 21q	
		Centrómero 13/21 y LSI RUNX1	LSI Región crítica Sx Down		
MD-a1: 46,XY,+21,der(21)t(21:21)(q22.3p11.1;q11.1q22.3) Jsh r(21:21)(D13Z1/D21Z1+),RUNX1+,LSI21+,VIJyRM2029-	82%	78%	84%	86%	Monosomía y trisomía parciales de 21q
MD-a2: 46,XY,+21,der(21)(q22.3p11.1;q11.1q22.3) Jsh der(21:21)(D13Z1/D21Z1+),RUNX1+,LSI21+,VIJyRM2029-	5%	2%	2%	0%	
MD-a1, a2: nuc ish (D13Z1/D21Z1 X4,LSI21X3, RUNX1X3)	n.a.	86%	71%	n.a.	
MD-b: 45,XY,-21, ish 21 (D13Z1/D21Z1+),RUNX1+,LSI21+,VIJyRM2029+	9%	16%	12%	14%	Monosomía completa del cromosoma 21
MD-b: nuc ish (D13Z1/D21Z1 X3,LSI21X1, RUNX1X1)	n.a.	2%	10%	n.a.	
MD-c: 46,XY,+21,der(21)t(21:21)(q22.3p11.1;q11.1q22.3) Jsh r(21:21)(D13Z1/D21Z1+),RUNX1+,LSI21+,VIJyRM2029-	2%	2%	2%	n.a.	Monosomía parcial de 21q
MD-c: nuc ish (D13Z1/D21Z1 X4,LSI21X2, RUNX1X2)	n.a.	4%	11%	n.a.	
MD-d: 46,XY,+21,der(21)idic r(21:21:21:21)(q22.3p11.1;q11.1q22.3q22.3p11.1;q11.1q22.3) Jsh idic r(21:21:21:21)(D13Z1/D21Z1+),RUNX1++++,LSI21++++,VIJyRM2029-	2%	2%	2%	n.a.	Monosomía y pentasomía parciales de 21q.
MD-d: nuc ish (D13Z1/D21Z1 X5,LSI21X5, RUNX1X5)	n.a.	3%	2%	n.a.	
MD-e: nuc ish (D13Z1/D21Z1 X4,LSI21X4, RUNX1X4)	n.a.	5%	6%	n.a.	Tetrasomía parcial de 21q

MD: Mosaico dinámico, n.a.: no analizable mediante esta metodología.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES: Nuestro paciente presenta mosaico dinámico con múltiples desbalances de 21q asociados a inestabilidad mitótica del anillo (Figura 2E), con un fenotipo síndrome de Down-like y características clínicas de monosomía 21q como retraso en el crecimiento, RGND, dismorfias faciales, crisis convulsivas¹⁻⁴. El FISH permitió conocer la estructura de los anillos, sin embargo, los microarreglos de SNPs permitirían determinar con precisión los puntos de ruptura, los genes involucrados y el grado de mosaico.

BIBLIOGRAFÍA

- Zhang H, Li M. 3D genome structure and distinct mitotic behavior of chromosome 21 in two unrelated cases. *Cytogenet Genome Res*. 2012;136(3):180-7.
- Spreafico N, Capovilla A, Trivisano M, Casapellati S, Diglio C, Cappato R, et al. Ring 21 chromosome presenting with epilepsy and intellectual disability. *Clinical report and review of the literature*. *Am J Med Genet Part A*. 2011;155(4):911-4.
- Crombie EA, Dippe KM, Schimmekni LA, Rao N. Duplication of the Down syndrome critical region does not predict facial phenotype in a baby with a ring chromosome 21. *Clin Dysmorphol*. 2005;14(4):185-7.
- Chen CH, Lin YH, Chou SJ, Su YH, Chen SR, Chen H, et al. Karyotyping chromosome 21, monosomy 21, and isodicentric chromosome 21: Perinatal diagnosis, molecular cytogenetic characterization, and association with 2-Mb deletion of 21q21.1-q21.1 and 5-Mb deletion of 21q22.3. *Taiwan J Obstet Gynecol [Internet]*. 2012;51(1):71-4.

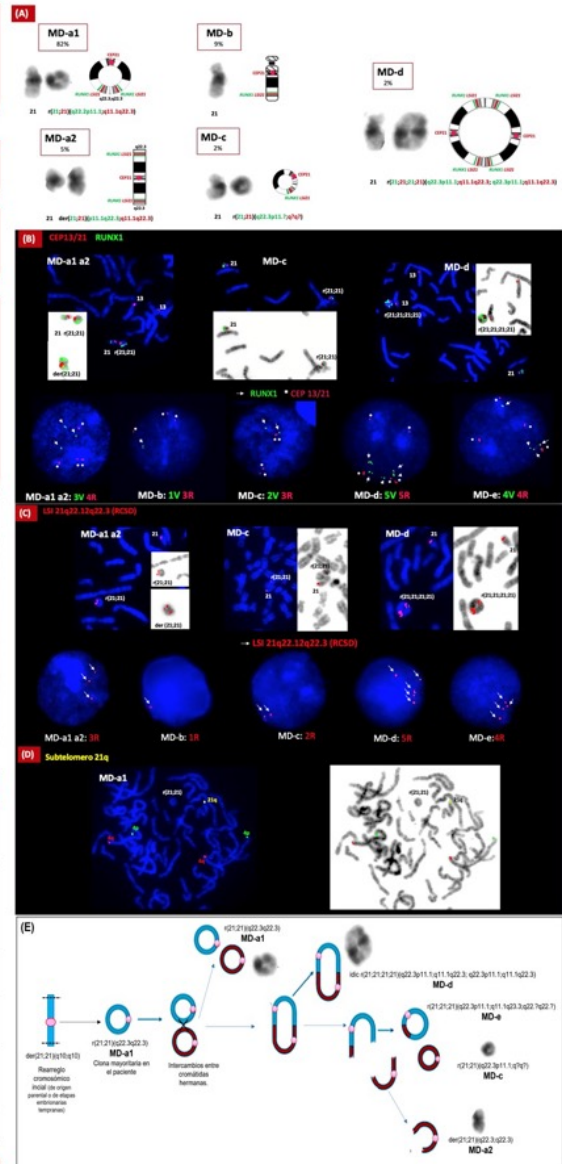


Figura 2. Caracterización del mosaico dinámico (MD) y de la estructura de los cromosomas 21 en anillo: (A) Cariotipo parcial de las 5 clonas detectadas por bandas G y FISH en metafase. (B y C) FISH con sondas alfa satélite 13/21 y LSI RUNX1 (señales rojas y verdes respectivamente) y FISH con sonda LSI 21 Región crítica de Sx Down (RCSD) (señales rojas). Se muestran metafases representativas de las clonas portadoras de anillos del cromosoma 21 e interfases con diferentes patrones de hibridación derivados del mosaico dinámico. (D) FISH con sonda para subtelómeros de 21q (señal amarilla). Se muestra una metafase representativa en donde se observa la pérdida de subtelómeros en el anillo de la clona mayoritaria. (E) Posible mecanismo de formación de los anillos del cromosoma 21 presentes en el paciente.

GEM-56

Síndrome de Ehlers-Danlos Vascular, reporte de caso y revisión de la literatura.

Francisco Gabino Zúñiga Rodríguez, Hospital Regional de Alta Especialidad Ciudad Salud | José Lozano Orozco, Hospital Regional de Alta Especialidad Ciudad Salud | Verónica Coutiño Escobar, Hospital Regional de Alta Especialidad Ciudad Salud | Tania Leticia Diestel Bautista, Hospital Regional de Alta Especialidad Ciudad Salud | José Roberto Galván Becerril, Hospital Regional de Alta Especialidad Ciudad Salud | Karla Gutiérrez Vargas, Hospital Regional de Alta Especialidad Ciudad Salud | Erick Jair Fuentes Malo, Hospital Regional de Alta Especialidad Ciudad Salud | Damián Schmeling Oland Arrazate, Hospital Regional de Alta Especialidad Ciudad Salud | Prisma Yufani López Robledo, Hospital Regional de Alta Especialidad Ciudad Salud | Karen Stacy Martínez Serrano, Hospital Regional de Alta Especialidad Ciudad Salud | Ricardo Arturo Gómez Cruz, Hospital Regional de Alta Especialidad Ciudad Salud | tanner_66@hotmail.com

Introducción: El Síndrome de Ehlers-Danlos vascular (OMIM#130050) está caracterizado por alteraciones vasculares, fragilidad arterial que conlleva a disecciones, aneurismas y rupturas espontáneas, fascies característica, piel delgada y translúcida, acrogeria, fragilidad uterina e intestinal, está ocasionado por mutaciones en el gen COL3A1, tiene una frecuencia de 1 en 150,000, es autosómico dominante.

Objetivo(s): Describir las características clínicas y moleculares de un caso de Síndrome de Ehlers-Danlos vascular (vEDS), atendido en el Hospital Regional de Alta Especialidad Ciudad Salud.

Material(es) y Método(s): Masculino de 32 años de edad, antecedente de producto de la gesta 1 de embarazo gemelar monocigoto, padres no consanguíneos, jóvenes al momento de la concepción, normoevolutivo, antecedente familiar destaca hermano gemelo finado por hemorragia masiva súbita a los 31 años, quien presentaba pie equinovaro aducto bilateral e hiperlaxitud articular, padre vivo con hipertensión arterial sistémica. Tiene antecedentes de múltiples luxaciones y subluxaciones de hombros, codos, muñeca, tobillos, hipertensión arterial sistémica diagnosticada a los 17 años manejado con nifedipino hasta los 22 años. PA: Hospitalizado a los 32 años por tinnitus derecho, cefalea, documentándose disección de aorta abdominal, ambas arterias renales e ilíacas y femoral derecha, exploración física: edad aparente mayor, piel translúcida con múltiples escoriaciones, acrogeria, mentón puntiagudo, cardiopulmonar normal, latido epigástrico, rodillas en recorvatum, pie cavo, dedos en martillo, puntaje de Beighton de 8, neurológico intacto, con base en ello se diagnosticó vEDS.

Resultado(s): AngioTAC de cráneo, toracoabdominal: Disección aórtica de Backey III, Stanford A, fistula carótido cavernoso derecha, aneurisma de 3.5mm de la porción clinoidea de la arteria carótida interna. Se realizó análisis molecular del gen COL3A1 de forma particular con resultado: c.2051G>A p.(Gly684Glu) en estado heterocigosis, clasificada como variante patogénica.

Conclusión(es): El presente trabajo resalta la importancia del diagnóstico temprano y manejo oportuno interdisciplinario del Síndrome de Ehlers-Danlos vascular, así como el asesoramiento genético.



HOSPITAL REGIONAL
ALTA ESPECIALIDAD
CIUDAD SALUD

SINDROME DE EHLERS-DANLOS VASCULAR, REPORTE DE CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA.

Francisco Gabino Zúñiga Rodríguez, José Lozano Orozco, Verónica Coutiño Escobar, Tania Leticia Diestel Bautista, José Roberto Galván Becerril, Karla Gutiérrez Vargas, Erick Jair Fuentes Malo, Damián Schmeling Oland Arrazate, Prisma Yufani López Robledo, Karen Stacy Martínez Serrano, Ricardo Arturo Gómez Cruz.
Hospital Regional de Alta Especialidad Ciudad Salud
tanner_66@hotmail.com

Palabras clave: Ehlers-Danlos, aneurisma, disección

Introducción: El Síndrome de Ehlers-Danlos vascular (OMIM#130050) está caracterizado por alteraciones vasculares, fragilidad arterial que conlleva a disecciones, aneurismas y rupturas espontáneas, fascias característica, piel delgada y traslucida, acrogeria, fragilidad uterina e intestinal, está ocasionado por mutaciones en el gen COL3A1, tiene una frecuencia de 1 en 150,000, es autosómica dominante

Objetivo: Describir las características clínicas y moleculares de un caso de Síndrome de Ehlers-Danlos vascular (vEDS), atendido en el Hospital Regional de Alta Especialidad Ciudad Salud. (Tabla 1)

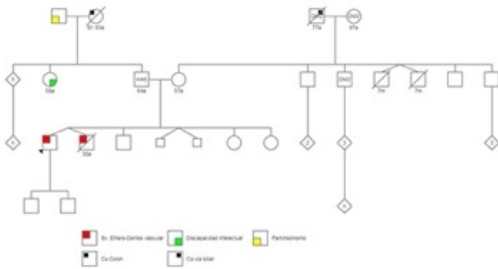


Figura 1. Árbol genealógico

Material y métodos. Masculino de 32 años de edad, antecedente de producto de la gesta 1 de embarazo gemelar monocigoto, padres no consanguíneos (Fig.1), jóvenes al momento de la concepción, normoevolutivo, antecedente familiar destaca hermano gemelo finado por hemorragia masiva súbita a los 31 años, quien presentaba pie equinovaro aducto bilateral e hiperlaxitud articular, padre vivo con hipertensión arterial sistémica. Tiene antecedentes de múltiples luxaciones y subluxaciones de hombros, codos, muñeca, tobillos, hipertensión arterial sistémica diagnosticada a los 17 años manejado con nifedipino hasta los 22 años. PA: Hospitalizado a los 32 años por tinnitus derecho, cefalea holocranena, documentándose disección de aorta abdominal, ambas arterias renales e ilíacas y femoral derecha, exploración física: edad aparente mayor a la cronológica, piel traslucida con múltiples escoriaciones, acrogeria, trayectos vasculares evidentes en tronco y miembros inferiores, mentón puntiagudo, cardiopulmonar normal, latido epigástrico, rodillas en recurvatum, pie cavo, dedos en martillo, puntaje de Beighton de 8, neurológico íntegro. Durante su hospitalización desarrolló síndrome de seno cavernoso por una fístula carótido-cavernosa derecha, por lo que se protocolizó para corrección quirúrgica de ambas patologías.

Resultados. AngioTAC de cráneo, toracoabdominal: Disección aórtica de Backey III, Stanford A, fístula carótido cavernoso derecha, aneurisma de 3.5mm de la porción clinoidea de la arteria carótida interna (fig. 2, 3 y4). Se realizó análisis molecular del gen COL3A1 de forma particular con resultado: (COL3A1-NM_000090.3) c.2051G>A p.(Gly684Glu) en estado heterocigosis, clasificada como variante patogénica.



Figuras 2, 3 y 4. AngioTAC de cráneo, toracoabdominal y reconstrucción 3D donde se observan la disección y aneurismas vasculares.

	Piel	Vascular	Gastrointestinal	Ocular	Músculo esquelético	Molecular
Caso	Escoriaciones, traslucida	Aneurisma / Disección aórtica	-	Fístula	Múltiples luxaciones y subluxaciones	c.2051G>A p.(Gly684Glu)
Cevallos et al	Laxa y traslucida	Disección carótida	-	-	Displasia de cadera, Luxaciones	No disponible
Guy et al	Traslucida	Disección arteria ilíaca	-	-	Hernia inguinal, hiper movilidad articular	c.2932G>C (p. Gly978Arg)
Ryder et al	Escoriaciones, laxa	Aneurisma	Perforación colon	-	Múltiples luxaciones	c.2996G>A (p. Gly999Asp)
Abrahamson et al	Traslucida, acrogeria	Aneurisma	-	Exoftalmos	Hipermovilidad articular	c.2896G>T (p. Gly966Cys)

Tabla 1. Revisión de las características clínicas y moleculares de vEDS en la literatura

Conclusiones. El presente trabajo resalta la importancia del diagnóstico temprano y manejo oportuno interdisciplinario del Síndrome de Ehlers-Danlos vascular, así como el asesoramiento genético.

Bibliografía.

- Byers P, Belmont J, Black J, Backer J, Frank M, Jeunemaitre X, et al. 2017. Am J Med Genet Part C Semin Med Genet 175C:40-47.
- Eagleton M. J Vasc Surg 2016;64:1869-80

GEM-57

Síndrome de Giuffre–Tsukahara: reporte de caso clínico

Alexandra Legarreta Miramontes, *Universidad Autónoma de Chihuahua* | Dayenari Hernández Alvarado, *Universidad Autónoma de Chihuahua* | Valeria Paulina Márquez Martínez, *Universidad Autónoma de Chihuahua* | Damar Alejandra Tavares Valdez, *Universidad Autónoma de Chihuahua* | Leonardo Javier Mejía Marín, *Centro Estatal de Cancerología de Chihuahua* | allemi25@gmail.com

Introducción: En 1994 Giuffré et al. realizan el reporte de cuatro pacientes, con una nueva condición no caracterizada, definida por la presencia de microcefalia y sinostosis radioulnar. Posteriormente Tsukahara et al. (1995), engloba un síndrome representado por sinostosis radio-ulnar, microcefalia, escoliosis y discapacidad intelectual. Desde entonces Udler et al. (1998), Sellcorni et al. (2005), Gaspar et al. (2008) y Dalal et al. (2010), han reportado otros casos.

Objetivo(s): Analizar e identificar los componentes del Síndrome de Giuffre–Tsukahara, para facilitar su diagnóstico y establecer intervenciones multidisciplinarias necesarias para minimizar la gravedad de las manifestaciones clínicas y funcionales de la enfermedad.

Material(es) y Método(s): Se estudió clínicamente a un paciente masculino de 4 años de edad procedente de Chihuahua. Se realizaron estudios imagenológicos donde se evidencian anomalías esqueléticas representativas del síndrome. Así como posteriores valoraciones por médicos especialistas, enfocados en las alteraciones presentadas en este caso.

Resultado(s): Paciente con probable consanguinidad, quien inicia con dificultad para la prono-supinación y datos que sugieren la presencia de un síndrome genético. Acude con médico genetista quien inicia manejo multidisciplinario (oftalmología y ortopedia). Antropométricamente presenta peso 13.100kg (percentil 3), estatura 100 cm (percentil 15), perímetro cefálico 45cm (DE -3), indicando bajo peso y talla para la edad. Se observa microcefalia, ojos y cejas prominentes, hipertelorismo, estrabismo, puente nasal bajo y filtrum amplio. En extremidades torácicas hay deformidad, limitación en los movimientos y presencia de clinodactilia bilateral del quinto dedo. En la evaluación radiológica con sinostosis radiocubital bilateral, asimetría pélvica, escoliosis marcada y dismetría de miembros inferiores.

Conclusión(es): El síndrome de Giuffre–Tsukahara, descrito por primera vez en 1994, es un síndrome extremadamente raro, con solo 13 casos publicados en la literatura médica. Se busca dar a conocer esta entidad para concientizar a la población médica y así lograr un diagnóstico y tratamiento oportuno.

Síndrome Giuffrè - Tsukahara

Reporte de caso clínico

Legarreta Miramontes Alexandra (1), Hernández Alvarado Dayenari (1), Márquez Martínez Valeria Paulina (1), Tavares Valdez Damar Alejandra (1), Mejía Marín Leonardo Javier (2).

(1) Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas, Universidad Autónoma de Chihuahua. (2) Centro Estatal de Cancerología de Chihuahua

1 INTRODUCCIÓN

En 1994 Giuffrè et al. realizan el reporte de cuatro pacientes, con una nueva condición no caracterizada, definida por la presencia de microcefalia y sinostosis radioulnar. Posteriormente Tsukahara et al. (1995), engloba un síndrome representado por sinostosis radio-ulnar, microcefalia, escoliosis y discapacidad intelectual.

2 OBJETIVOS

- 1.- Analizar e identificar los componentes del Síndrome de Giuffrè-Tsukahara.
- 2.- Facilitar el diagnóstico.
- 3.- Establecer intervenciones multidisciplinarias necesarias para minimizar la gravedad de las manifestaciones clínicas y funcionales de la enfermedad.

3 MATERIALES Y MÉTODOS

Se estudió clínicamente a un paciente masculino de 4 años de edad procedente del estado de Chihuahua. Se realizó historia clínica completa y exploración física, además de estudios radiológicos.

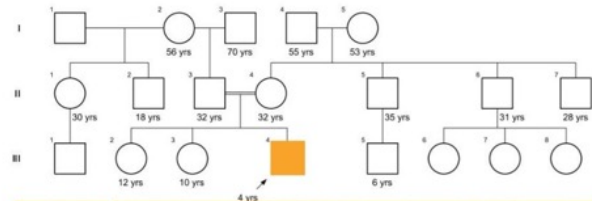


Figura 1. Árbol genealógico. Masculino de 4 años de edad portador de síndrome de Giuffrè - Tsukahara. Probable consanguinidad



Figura 2. Fotografía del rostro.



Figura 3. Clinodactilia y braquidactilia. Fotografía de extremidad superior izquierda.

Figura 4. Radiografía radiocubital. Sinostosis radioulnar.

4 RESULTADOS

Masculino, padres sanos, sospecha de consanguinidad, inicia con dificultad para la pronosupinación, por lo que acude con médico genetista.

- 1.- Antropométricamente con bajo peso y talla para la edad.
- 2.- En la exploración física: microcefalia, hipertelorismo, epícanthos, hipoplasia malar, ojos prominentes, dientes desalineados, labio superior delgado, estrabismo y probable glaucoma bilateral. Braquidactilia y clinodactilia del 5o dedo bilateral.
- 3.- En la examinación radiológica, se evidencia sinostosis radiocubital proximal bilateral y escoliosis.

Tabla 1. Fenotipo de casos reportados del Síndrome de Giuffrè - Tsukahara

	Reportes de 1994 - 2017	Caso actual	Total
Sinostosis radioulnar	19/19	+	20/20
Microcefalia	12/19	+	13/20
Escoliosis	9/19	+	10/20
Discapacidad intelectual	10/19	-	11/20
Clinodactilia del 5to dedo	9/19	+	10/20
Bermellón grueso	8/16	+	9/17
Ojos prominentes	5/16	+	6/17
Hipoplasia malar	7/16	+	8/17

Tabla tomada y modificada de: Aguayo, T., Márquez, R & Figueroa, L. (2017). Síndrome Giuffrè-Tsukahara. Reporte De Un Nuevo Caso. Asociación Mexicana De Genética Humana, 157. 2021,AMGH.

5 CONCLUSIÓN

El síndrome de Giuffrè-Tsukahara, descrito por primera vez en 1994, es un síndrome extremadamente raro, con solo 20 casos publicados en la literatura médica. Se busca dar a conocer esta entidad para concientizar a la población médica y así lograr un diagnóstico y tratamiento oportuno.

BIBLIOGRAFÍA

- Giuffrè, L., Corsello, G., Giuffrè, M., Piccione, M & Albanese, A. (1994). New Syndrome: Autosomal Dominant Microcephaly And Radio-Ulnar Synostosis. American Journal Of Medical Genetics, Vol. 51, 266-269. 2021, NCBI.
- Gaspar, H., Alberman, K., Baumer, A & Schinzel, A. (2008). Clinical Delineation Of Giuffrè-Tsukahara Syndrome: Another Case With Microcephaly And Radio-Ulnar Synostosis With Apparent X-Linked Semi-Dominant Inheritance. American Journal Of Medical Genetics, Vol. 146, 1453-1457. 2021, NCBI.
- Dalal, A., Sarkar, A., Padma, T & Nandineni, N. (2010). Giuffrè-Tsukahara Syndrome: Evidence For X-Linked Dominant Inheritance And Review. American Journal Of Medical Genetics, 2057-2060, 2021, NCBI.
- Guilherme, R., Bowman, C., Carel, C., Hutten, Y., Ouy, J & Delzorde, A. (2008). Humero-Radial Synostosis, Microcephaly, Short Corpus Callosum, And Abnormal Genitalia In Sibs. American Journal Of Medical Genetics, Vol. 146, 1775-1780, 2021, NCBI.
- Aguayo, T., Márquez, R & Figueroa, L. (2017). Síndrome Giuffrè-Tsukahara. Reporte De Un Nuevo Caso. Asociación Mexicana De Genética Humana, 157. 2021,AMGH.

GEM-58

Síndrome de Loeys – Dietz tipo 2. Reporte de un caso

Josué Rendón Martínez, *CMN 20 de Noviembre ISSSTE* | Yuritzi Santillán Hernández, *CMN 20 de Noviembre ISSSTE* | Liliana García Ortiz, *CMN 20 de Noviembre ISSSTE* | María del Carmen Chima Galán, *CMN 20 de Noviembre ISSSTE* | josuerendon1993@gmail.com

Introducción: El síndrome de Loeys-Dietz es un trastorno del tejido conectivo con herencia AD y prevalencia desconocida. Se han descrito 5 subtipos genéticos; el tipo 2 es causado por variantes en TGFBR2 y se caracteriza por aneurismas aórticos y/o arteriales, tortuosidad arterial, manifestaciones variables cráneo-faciales, osteotendinosas, músculo-esqueléticas y cutáneas. TGFBR2 actúa en la vía de señalización TGF-beta, la cual está implicada en la producción de matriz extracelular, proliferación y movilidad celular, así como en la diferenciación tisular.

Objetivo(s): Presentar reporte de caso.

Material(es) y Método(s): Historia clínica genética, estudios de laboratorio y gabinete.

Resultado(s): Masculino de 4 años, producto de la tercera gesta. Nace a las 40 SDG por vía abdominal, peso 3120 gramos, talla 47 centímetros, Apgar 8/9. Antecedente de craneosinostosis con remodelamiento craneal, corrección quirúrgica de paladar hendido y dilatación aórtica. EF: Peso 13.5 kg, talla 97 cm, PC 46.5 cm (todos PC < 3). Plagiocefalia, frontal prominente de predominio derecho con red venosa medial, proptosis ocular de predominio derecho, estrabismo divergente, lagofthalmos izquierdo, ala nasal izquierda hipoplásica, úvula bífida, paladar alto y estrecho, maloclusión dental, pectus excavatum, precordio con soplo sistólico mitral grado II, abdomen con múltiples efélides en línea media, extremidades superiores e inferiores hipotróficas, genu valgum, pie varo bilateral y dedos en gatillo. ECOTT: dilatación de válvula y raíz aórtica con Z score de +4.19 y +4.09 respectivamente; insuficiencia tricuspídea, pulmonar y aórtica leve; derrame pericárdico laminar. Panel genético enfermedades de tejido conectivo (NGS Illumina): NM_003242 (TGFBR2): c.1610G>C (pArg537Pro), variante patogénica en estado heterocigoto.

Conclusión(es): Debido a la heterogeneidad genética y expresividad variable de los desórdenes del tejido conectivo es importante considerar al SLD como diagnóstico diferencial en el abordaje de las craneosinostosis. Cuando los datos clínicos sugieran este tipo de desórdenes, la NGS resulta fundamental para el diagnóstico temprano, el cual permitirá anticipar complicaciones e individualizar el manejo del paciente.



ISSSTE

INSTITUTO DE SEGURIDAD
Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO

Síndrome de Loeys – Dietz tipo 2: reporte de un caso



Josué Rendón Martínez, Dra Yuritzi Santillán Hernández (1), Dra Liliána García Ortíz (2), Dra María del Carmen Chima (1)
(1)Genética Médica (2) División de Medicina Genómica; CMN 20 de Noviembre ISSSTE
josuerendon1993@gmail.com, yuritzisantillan@yahoo.com

INTRODUCCIÓN. El síndrome de Loeys-Dietz es un trastorno del tejido conectivo con herencia AD, con prevalencia desconocida; se han descrito 6 subtipos genéticos. El tipo 2, causado por *TGFBR2*, está caracterizado por aneurismas aórticos y/o arteriales, tortuosidad arterial y manifestaciones variables craneo-faciales, osteotendinosas, músculo-esqueléticas y cutáneas. *TGFBR2* actúa en la vía de señalización TGF-beta, la cual está involucrada en el control tisular específico de diferenciación, proliferación y movilidad celular, así como en la producción de matriz extracelular.

OBJETIVOS. El objetivo de este trabajo es presentar el caso clínico de un paciente con Síndrome de Loeys-Dietz tipo 2.

MATERIAL Y MÉTODOS. Historia clínica genética, estudios de laboratorio y gabinete

RESULTADOS. Masculino de 4 años, producto de la tercera gesta. Nace a las 40 SDG por vía abdominal, peso 3120 gramos, talla 47 centímetros, Apgar 8/9. Antecedente de craneosinostosis con remodelamiento craneal, corrección quirúrgica de paladar hendido y dilatación aórtica.

EF. Peso 13.5 kg, talla 97 cm, PC 46.5 cm (todos PC < 3). Plagiocefalia, frontal prominente de predominio derecho con red venosa medial, proptosis ocular de predominio derecho, estrabismo divergente, lagofthalmos izquierdo, ala nasal izquierda hipoplásica, úvula bífida, paladar alto y estrecho, maloclusión dental, pectus excavatum, precordio con soplo sistólico mitral grado II, abdomen con múltiples efélides en línea media, extremidades superiores e inferiores hipotróficas, dedos en gatillo, genu valgum y pie varo bilateral.



Figura 2.

PARACLÍNICOS Y ESTUDIOS DE GABINETE. ECOTT (2019): dilatación de válvula y raíz aórtica con Z score de +4.19 y +4.09 respectivamente; insuficiencia tricuspídea, pulmonar y aórtica leve; derrame pericárdico laminar.

Panel genético enfermedades de colágena (NGS Illumina): NM_003242 (*TGFBR2*) c.1610G>C (pArg537Pro), variante patogénica en estado heterocigoto

DISCUSIÓN. En el abordaje de las craneosinostosis se deben tener en cuenta los trastornos del tejido conectivo

Aproximadamente el 48% de los pacientes con LDS presentan craneosinostosis

Correlación genotipo – fenotipo: la severidad va disminuyendo del tipo 1 al 5; todas comparten características craneofaciales pero varían en las manifestaciones cardiovasculares

CONCLUSIONES. Debido a la heterogeneidad genética y expresividad variable de los desórdenes del tejido conectivo es importante considerar al SLD como diagnóstico diferencial en el abordaje de las craneosinostosis. Cuando los datos clínicos sugieran este tipo de desórdenes, la NGS resulta fundamental para el diagnóstico temprano, el cual permitirá anticipar complicaciones e individualizar el manejo del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Van Laer L, Dietz H, Loeys B. Loeys-Dietz syndrome. *Adv Exp Med Biol.* 2014;802:95-105.
2. Loeys BL, Schwarze U, Holm T, Callewaert BL, Thomas GH, Pannu H, De Backer JF, Oswald GL, Symoens S, Manouvrier S, Roberts AE, Faravelli F, Greco MA, Pyeritz RE, Milewicz DM, Coucke PJ, Cameron DE, Braverman AC, Byers PH, De Paepe AM, Dietz HC. Aneurysm syndromes caused by mutations in the TGF-beta receptor. *N Engl J Med.* 2006 Aug 24;355(8):788-98
3. Mühlstädt K, De Backer J, von Kodolitsch Y, Kutsche K, Muiño Mosquera L, Brickwedel J, Girdauskas E, Mir TS, Mahlmann A, Tsilimparis N, Staebler A, Schoof L, Seidel H, Berger J, Bernhardt AM, Blankenberg S, Köbel T, Detter C, Szöcs K, Kaemmerer H. Case-matched Comparison of Cardiovascular Outcome in Loeys-Dietz Syndrome versus Marfan Syndrome. *J Clin Med.* 2019 Nov 29;8(12):2079.
4. Luo X, Deng S, Jiang Y, Wang X, Al-Raimi AMA, Wu L, Liu X, Song Y, Chen X, Zhu F. Identification of a Pathogenic *TGFBR2* Variant in a Patient With Loeys-Dietz Syndrome. *Front Genet.* 2020 May 27;11:479.



Figura 1.

GEM-59

Síndrome de Microdelección 20q11.2. Reporte de caso.

Renato García González, *Departamento de Genética, Facultad de Medicina, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla* | María Patricia Saldaña Guerrero, *Departamento de Genética, Facultad de Medicina, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla* | Israel Enrique Crisanto López, *Departamento de Genética, Facultad de Medicina, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla* | Rosa María Hernández Camacho, *Hospital Ángeles de Puebla* | Dulce M. Castro Coyotl, *Centro de Rehabilitación Infantil Teletón de Puebla*. | renax2112@gmail.com

Introducción: El Síndrome de Microdelección 20q11.2 [ORPHA: 444051] es una enfermedad poco frecuente, en la literatura sólo se han reportado 17 casos a nivel mundial. Se ha descrito que afecta los genes GDF5, EPB41L1 y SAMHD1, los cuales son de importancia clínica, por las alteraciones que ocasionan en los pacientes. Su prevalencia se estima en

Objetivo(s): Presentar a una paciente con delección en 20q11.21-q11.23; describir y comparar sus manifestaciones clínicas con las reportadas en la literatura, así mismo analizar la haploinsuficiencia del gen EPB41L1 con la presentación clínica de la paciente.

Material(es) y Método(s): Paciente femenina de 5 años de edad sin antecedentes heredofamiliares de importancia, presenta retraso psicomotor, a la exploración física se encuentra microcefalia, ptosis palpebral izquierda, frente prominente, puente nasal deprimido, micrognatia, en extremidades tono disminuido, hipotrofia, función de pinza deficiente, pie izquierdo en mecedora, apoyo en valgo bilateral.

Resultado(s): Se realizó estudio genético de microarreglos, reportando delección intersticial de la región cromosómica 20q11.21-q11.23. Se realizó cariotipo a los padres para descartar traslocaciones balanceadas, sin encontrar alteraciones.

Conclusión(es): Se detectó alteración patogénica, siendo una delección no recurrente que abarca la región crítica del síndrome de delección 20q11.2, alteraciones en los genes afectados por este síndrome están implicados en el desarrollo de braquidactilia, hipotonía, retraso en el crecimiento prenatal, anomalías gastrointestinales, cardíacas y oculares. La haploinsuficiencia del gen EPB41L1 puede condicionar una mayor discapacidad intelectual en la paciente que la esperada por sólo la delección de la región crítica. El estudio y seguimiento de la paciente, representa una fuente importante de conocimiento acerca de la patología, con la que se pueden comenzar a dimensionar estrategias de manejo y prevención para los futuros pacientes.



Centro de Rehabilitación
e Inclusión Infantil
Puebla



Síndrome de microdelección 20q11.2.

Renato García González¹, María Patricia Saldaña Guerrero¹, Israel Enrique Crisanto López¹,
Rosa María Hernández Camacho², Dulce M. Castro Coyotl³

1. Departamento de Genética, Facultad de Medicina, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.
2. Hospital Ángeles de Puebla.
3. Centro de Rehabilitación Infantil Teletón de Puebla.
Correo de contacto: renax2112@gmail.com

Introducción.

El Síndrome de Microdelección 20q11.2 [ORPHA: 444051] es una enfermedad poco frecuente. En la literatura solo se han reportado 17 casos. Se ha descrito que afecta los genes *GDF5*, *EPB41L1* y *SAMHD1*. Su prevalencia es <1:1.000.000 nacidos a nivel mundial. Se caracteriza por desarrollar dismorfismo craneofacial, discapacidad intelectual, dificultad en la alimentación, retraso psicomotor, anomalías en extremidades y malformaciones variables.

Objetivos.

- Presentar a una paciente con delección en 20q11.21-q11.23.
- Describir y comparar sus manifestaciones clínicas con las reportados en la literatura.

Material y métodos.

Paciente femenina de 5 años de edad sin antecedentes heredofamiliares de importancia, presenta retraso psicomotor, a la exploración física se encuentra microcefalia, ptosis palpebral izquierda, frente prominente, puente nasal deprimido, micrognatia, en extremidades tono disminuido, hipotrofia, función de pinza deficiente, pie izquierdo en mecedora, apoyo en valgo bilateral. En la *Imagen 1*, se ilustra el estado clínico de la paciente. Se decidió realizar estudio genético de microarreglos en la paciente y cariotipo en los padres para descartar traslocaciones balanceadas.

Resultados.

Se reporta delección intersticial de la región cromosómica 20q11.21-q11.23 en el estudio genético de microarreglos y cariotipo sin delecciones.

Al detectar la patología se realizó una revisión bibliográfica en la que se encontraron 3 artículos relevantes.

Referencias Bibliográficas.

- Jedraszak G, Demeer B, Mathieu-Dramard M, Andrieux J, Receveur A, Weber A, Maye U, Foulds N, Temple IK, Crolla J, Alex-Cordier MP, Sanlaville D, Ewans L, Wilson M, Armstrong R, Clarkson A, Copin H, Morin G. Clinical and molecular characterization of the 20q11.2 microdeletion syndrome: six new patients. *Am J Med Genet A*. 2015 Mar;167A(3):504-11. doi: 10.1002/ajmg.a.36882. Epub 2015 Jan 8. PMID: 25572454.
- Karbarz, Malgorzata. 2020. "Consequences of 22q11.2 Microdeletion on the Genome, Individual and Population Levels" *Genes* 11, no. 9: 977. <https://doi.org/10.3390/genes11090977>
- Loddo S, Alesi V, Genovese S, Orlando V, Calacci C, Restaldi F, Pompili D, Liambo MT, Digilio MC, Dallapiccola B, Dentici ML, Novelli A. First Report of Low-Rate Mosaicism for 20q11.21q12 Deletion and Delineation of the Associated Disorder. *Cytogenet Genome Res*. 2018 Oct 30. doi: 10.1159/000493935. Epub ahead of print. PMID: 30372694.



Imagen 1. Estado clínico de la paciente

Discusión

En el *Diagrama 1*, se discute el curso clínico de acuerdo a lo encontrado en la bibliografía.



Diagrama 1. Curso clínico.

Conclusiones

El estudio y seguimiento de la paciente, representa una fuente importante de conocimiento acerca de la patología, con la que se pueden comenzar a dimensionar estrategias de manejo y prevención para los futuros pacientes.

GEM-60

Síndrome de osteogénesis imperfecta/Ehlers-Danlos: Reporte de caso en un paciente mexicano.

Jean Antoine Marie Becelli Amichia Dioulo, *Hospital General de México* | Juan Manuel Valdés Miranda, *Hospital General de México* | drantoine.a.d@gmail.com

Introducción: El Síndrome de Osteogénesis imperfecta/ Ehlers-Danlos (OI/ED) es una subclasificación de la osteogénesis imperfecta en la cual los pacientes presentan además de la fragilidad ósea características similares al ED (hiperlaxitud y/o escoliosis progresiva). La causa es una mutación en COL1A1 y en con COL1A2 y en combinación con COL5A1, TNXB.

Objetivo(s): Describir un paciente masculino de 3 años con las características clínicas de OI/ED, pero negativo para mutaciones en la COL1A1 y COL1A2

Material(es) y Método(s): Masculino de 3 años, producto de la tercera gesta obtenido a las 32 semanas de gestación, Madre de 37 años con hiperlaxitud articular, y padre de 39 años sano, sin consanguinidad ni endogamia. Niegan antecedentes heredofamiliares y exposición a factores ambientales adversos, se descarta maltrato infantil. Somatometría: Talla 89.5 cm (p3), peso 12.5 Kg (entre p15 y p3). Fenotipo sugerente de colagenopatía, escleras azuladas, hiperlaxitud articular en muñecas y dedos de ambas manos, alteraciones del esmalte dental y múltiples caries. Cuenta con el antecedente de fractura en antebrazo derecho al año y medio de edad, brazo izquierdo en diciembre 2020, cubital izquierda en mayo 2021 todas posterior a caída desde su propia altura al estar jugando. Se solicitó panel para análisis de genes relacionados con desordenes esquelético.

Resultado(s): Se analizaron 320 genes y se encontraron las siguientes VUS todas heterocigotas: LOXL3 c.1534A>G (p.Lys512Glu), LRRK1 c.2074T>A (p.Ser692Thr, MYH3 c.2151C>T (Silente), NEK1 c.2631C>G (p.Phe877Leu), OBSL1 c.1976C>A (p.Pro659Gln) ,TBXAS1 c.1384C>T (p.Arg462Trp). Ninguna de estas VUS esta relacionada con el fenotipo de nuestro paciente

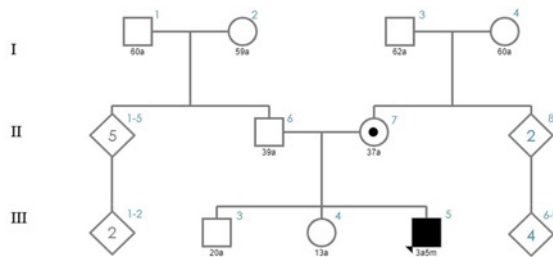
Conclusión(es): A pesar de no haber encontrado una mutación en el gen COL1A1 o COL1A2 nuestro paciente presenta una clínica correspondiente al síndrome de OI/ED por lo que, es necesario realizar exoma o secuenciación de los genes específicos que se han encontrado en esta patología (COL5A1, TNXB).

Síndrome de osteogénesis imperfecta/Ehlers-Danlos: Reporte de caso en un paciente mexicano.

Amichia Dioulo Jean Antoine Marie Becelli , Servicio de Genética Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga
Juan Manuel Valdés Miranda, Servicio de Genética Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Facultad de Medicina, UNAM
jumavami3@yahoo.com.mx drantoine.a.d@gmail.com



Introducción: El Síndrome de Osteogénesis imperfecta/ Ehlers-Danlos (OI/ED) es una subclasificación de la osteogénesis imperfecta en la cual los pacientes presentan además de la fragilidad ósea, características similares al ED . La causa es una mutación en COL1A1, COL1A2 y en combinación con COL5A1, TNXB.



■ Probable Osteogénesis imperfecta/ Ehlers Danlos

● Hiperlaxitud articular

Figura 1. Árbol genealógico

Paciente y Métodos: Somatometría: Talla 89.5 cm (< p3), peso 12.5 Kg (p3).

Fenotipo sugerente de colagenopatía, escleras azuladas, hiperlaxitud articular en muñecas y dedos de ambas manos, alteraciones del esmalte dental y múltiples caries.

Cuenta con el antecedente de 3 fracturas:

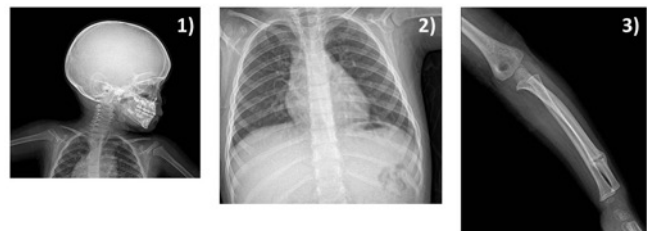
fractura en antebrazo derecho al año y medio de edad, brazo izquierdo en diciembre 2020, cubital izquierda en mayo 2021 todas posterior a caída desde su propia altura al estar jugando.

Se solicitó panel para análisis de genes relacionados con desordenes esqueléticos.

Resultados: Se analizaron 320 genes y se encontraron las siguientes VUS todas heterocigotas: *LOXL3* c.1534A>G (p.Lys512Glu), *LRRK1* c.2074T>A (p.Ser692Thr, *MYH3* c.2151C>T (Silente), *NEK1* c.2631C>G (p.Phe877Leu), *OBSL1* c.1976C>A (p.Pro659Gln), *TBXAS1* c.1384C>T (p.Arg462Trp). Ninguna de estas VUS esta relacionada con el fenotipo de nuestro paciente.



Probando III-5. (A) De frente, se aprecia talla baja y genu valgo (B) De espalda , asimetría de hombros, valgo de tobillos (C) Escleras azuladas (D) Alteraciones del esmalte dental (E) y (G) hiperlaxitud articular en muñecas (F) pie plano.



Probando III-5. (1) Radiografía de cráneo sin evidencia de huesos wormianos (2) Radiografía de anteroposterior de tórax sin evidencia de lesiones a nivel de costillas (3) Tercera fractura, radiografía lateral de antebrazo, se observa fractura simple completa en vía de consolidación con presencia de cayo óseo en tercio distal de diáfisis cubital izquierda.

Conclusión.

A pesar de no haber encontrado una mutación en el gen COL1A1 o COL1A2 nuestro paciente presenta una clínica correspondiente al síndrome de OI/ED por lo que, es necesario realizar exoma o secuenciación de los genes específicos que se han encontrado en esta patología (COL5A1, TNXB).

Bibliografía:

- Lu, Y., Wang, Y., Rauch, F., Li, H., Zhang, Y., Zhai, N., ... & Han, J. (2018). Osteogenesis imperfecta type III/Ehlers-Danlos overlap syndrome in a Chinese man. *Intractable & rare diseases research*, 7(1), 37-41.
- Morlino, S., Micale, L., Ritelli, M., Rohrbach, M., Zoppi, N., Vandersteen, A., ... & Castori, M. (2020). COL1-related overlap disorder: A novel connective tissue disorder incorporating the osteogenesis imperfecta/Ehlers-Danlos syndrome overlap. *Clinical genetics*, 97(3), 396-406.
- Van Dijk, F. S., & Silience, D. O. (2014). Osteogenesis imperfecta: clinical diagnosis, nomenclature and severity assessment. *American journal of medical genetics Part A*, 164(6), 1470-1481.
- Morlino, S., Micale, L., Ritelli, M., Rohrbach, M., Zoppi, N., Vandersteen, A., ... & Castori, M. (2020). COL1-related overlap disorder: A novel connective tissue disorder incorporating the osteogenesis imperfecta/Ehlers-Danlos syndrome overlap. *Clinical genetics*, 97(3), 396-406.
- <https://www.genecards.org/>

GEM-61

Síndrome de Pearson: La utilidad de la determinación de ácidos orgánicos en el abordaje diagnóstico.

Santiago Ignacio Godínez Hernández, Hospital Universitario UANL | Marcelo Raúl Rodríguez Rivera, Departamento de Genética UANL | Laura Villarreal Martínez, Hospital Universitario UANL | Laura Elia Martínez Garza, Departamento de Genética UANL | Marisol Ibarra Ramírez, Departamento de Genética UANL | santiagoi.godinez@gmail.com

Introducción: El síndrome de Pearson fue descrito por primera vez en 1979, se caracteriza por anemia grave, sideroblastos en anillo, neutropenia, trombocitopenia, retraso del crecimiento, insuficiencia pancreática exocrina y tubulopatía renal. Se presentan deleciones a gran escala del DNA mitocondrial. Hasta la fecha, solo se han notificado alrededor de 100 casos en la literatura
Masculino de 2 años edad, producto de la 5^o gesta, padres sanos, no consanguíneos, originarios de Nuevo Laredo. Sin antecedentes familiares relevantes. Nace vía cesárea a las 39 semanas, con peso de 2800 gr (P50) y talla 47 cm(P10). Se refiere un desarrollo motor adecuado. Inicia al año y tres meses, su estudio por anemia macrocítica (Hb:7.2gr/dl), posteriormente evoluciona a una pancitopenia, se realiza aspirado de médula ósea donde no se observan datos infiltrativos. El paciente presenta una lactacidemia por lo cual se solicita ácidos orgánicos en orina, lactato y piruvato en plasma. A la exploración física, talla (-3.5DS). y peso (-4DS), microcefalia, sin dismorfias distintivas, ni alteraciones en la exploración neurológica.

Objetivo(s): Presentar un caso de Sd. Pearson y la utilidad de los ácidos orgánicos en el abordaje.

Material(es) y Método(s): Se realizó una determinación de ácidos orgánicos en orina, por espectrometría de masas acoplado a gases y secuenciación de exoma con CNVs y genoma mitocondrial, por NGS.

Resultado(s): Se encuentra elevación de ácido láctico y pirúvico, ácido 3-hidroxiбутírico y ácido 4-hidroxiifenilacético, ácido fumárico y málico y ácido 2-etil-3-hidroxiipropiónico. Esto sugirió alteraciones en la cadena respiratoria. En la secuenciación del genoma mitocondrial se identificó una deleción en heteroplasmia de 3762pb, que comprenden 8 genes, NC_012920.1: deleción (10358-14120). Compatible con trastornos de origen mitocondrial: Sd. Pearson y Kearns Sayre.

Conclusión(es): El presente caso muestra expresividad variable del fenotipo en enfermedades mitocondriales con un Sd. Pearson sin sideroblastos característicos y la utilidad de los ácidos orgánicos para el abordaje de estos pacientes.



SÍNDROME DE PEARSON: La utilidad de la determinación de ácidos orgánicos en el abordaje diagnóstico.



Godínez Hernández Santiago Ignacio^{1*}, Rodríguez Rivera Marcelo Raúl¹, Villarreal Martínez Laura², Martínez de Villarreal Laura¹, Ibarra Ramírez Marisol¹

1. Departamento de Genética, Facultad de Medicina y Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González", UANL.

2. Servicio de Hematología, Facultad de Medicina y Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González", UANL.

santiago.godinez@gmail.com

Introducción

El síndrome de Pearson fue descrito por primera vez en 1979,¹ se caracteriza por anemia grave, sideroblastos en anillo, neutropenia, trombocitopenia, retraso del crecimiento, insuficiencia pancreática exocrina y tubulopatía renal². Se presentan delecciones a gran escala del DNA mitocondrial. Hasta la fecha, solo se han notificado alrededor de 100 casos en la literatura³

Objetivo

Presentar un caso de Sd. Pearson y la utilidad de los ácidos orgánicos en el abordaje.

Material y Métodos

Masculino de 2 años edad, producto de la 5° gesta, padres sanos, no consanguíneos, originarios de Nuevo Laredo. Sin antecedentes familiares relevantes. Nace vía cesárea a las 39 semanas, con peso de 2800 gr (P50) y talla 47 cm (P10). Se refiere un desarrollo motor adecuado. Inicia al año y tres meses su estudio por anemia macrocítica (Hb:7.2gr/dl), posteriormente evoluciona a una pancitopenia, se realiza aspirado de médula ósea donde no se observan datos infiltrativos. El paciente presenta una lactacidemia por lo cual se solicita ácidos orgánicos en orina, lactato y piruvato en plasma. A la exploración física, talla (-3.5SDS) y peso (-4DS), microcefalia, sin dismorfias distintivas, ni alteraciones en la exploración neurológica.

Se realizó una determinación de ácidos orgánicos en orina, por cromatógrafo de gases acoplado a espectrómetro de masas (GS/MS), secuenciación de exoma completo con CNVs y genoma mitocondrial por NGS.

Resultados

Se encuentra elevación de ácido láctico y pirúvico, ácido 3-hidroxibutírico y ácido 4-hidroxifenilacético, ácido fumárico y málico y ácido 2-etil-3-hidroxipropiónico (fig. 1). Esto sugirió alteraciones en la cadena respiratoria. En la secuenciación del genoma mitocondrial se identificó una delección en heteroplasmia de 3762pb, que comprenden 8 genes, NC_012920.1: delección (10358-14120) en heteroplasmia del 73% (fig. 2). Compatible con trastornos de origen mitocondrial: Sd. Pearson y Kearns Sayre.

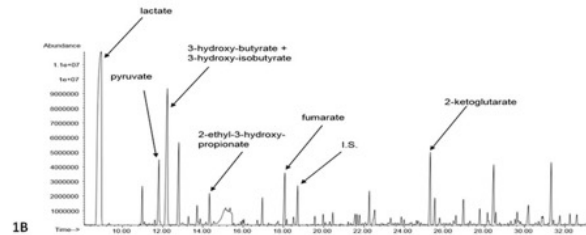
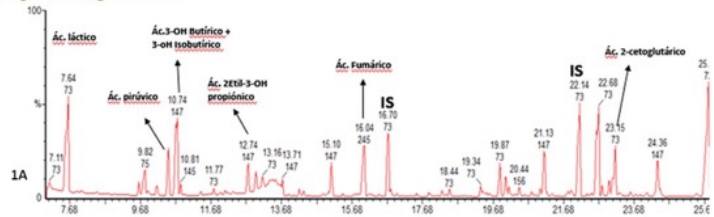


Fig. 1 A Cromatograma de determinación de ácidos orgánicos en orina de nuestro paciente, donde comparado con la imagen 1B Ejemplo característico de lo descrito en pacientes con Sd. Pearson tomado de Semeraro et. Al.

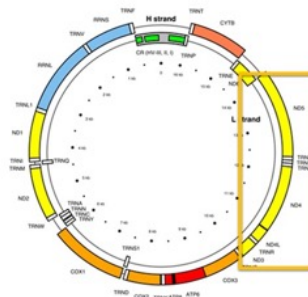


Fig. 2 Región afectada identificada en genoma mitocondrial, delección de genes MT-ND3, MT-ND4, MT-ND5, MT-TH, MT-TL2, MT-TR, MT-TS2

Conclusiones

El presente caso muestra la utilidad de los ácidos orgánicos para el abordaje de estos pacientes por su expresividad variable del fenotipo en enfermedades mitocondriales con un Sd. Pearson sin sideroblastos característicos.

Referencias

1. Pearson TA, Diaz R, Pearson G, Newman W, Mitchell J, et al. (1979) New syndrome of anemia with sideroblasts, neutropenia and thrombocytopenia. *Am J Med* 67: 876-881.
2. Mollnes KE, Berglund L, Berglund L, Berglund L, Berglund L, et al. (1980) The Pearson syndrome: a new form of sideroblastic anemia. *Am J Med* 69: 876-881.
3. Semeraro A, Di Stefano M, Di Stefano M, Di Stefano M, Di Stefano M, et al. (2015) The Pearson syndrome: a new form of sideroblastic anemia. *Am J Med* 69: 876-881.
4. Semeraro A, Di Stefano M, Di Stefano M, Di Stefano M, Di Stefano M, et al. (2015) The Pearson syndrome: a new form of sideroblastic anemia. *Am J Med* 69: 876-881.

GEM-62

Síndrome de Wildervanck: reporte de un caso

Norma Angélica Sánchez Beltrán, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre | Maria Del Carmen Chima Galán, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre | Liliana García Ortiz, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre | Yuritzi Santillán Hernández, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre | deecryf@hotmail.com

Introducción: El síndrome de Wildervanck (cervico-oculo-acústico) se caracteriza por la triada: fusión congénita de vértebras cervicales, parálisis de los rectos laterales con retracción del globo ocular afectado en aducción y sordera congénita. En algunos casos se presenta queilosquisis, defectos cardíacos, subluxación de cristalino, parálisis facial, escoliosis y diastematomielia. Se han reportado alrededor de 90 casos, la mayoría esporádicos y de predominio en mujeres (10:1), así como una microdelección en Xp26.3 en un varón. Se han propuesto diversos modos de herencia, y como gen candidato a FGF13, que se expresa en los conos de crecimiento axonal del SNC embrionario y podría influir en defectos de la migración neuronal

Objetivo(s): Presentar un caso clínico de síndrome de Wildervanck.

Material(es) y Método(s): Historia clínica genética, cariotipo, estudios de gabinete.

Resultado(s): Paciente femenina de 13 años, sin antecedentes relevantes. Somatometría dentro de parámetros para edad y sexo. Presenta microsomía hemifacial derecha, abducción del ojo derecho abolida, estrechamiento de la fisura palpebral izquierda al realizar aducción, línea capilar posterior baja, puente nasal ancho; cuello ancho, corto, con limitación en lateralización, escoliosis dextroconvexa. Camptodactilia en mano izquierda Valoración oftalmológica: síndrome de Duane tipo I con astigmatismo hipermetrópico alto. Cariotipo: 46, XX, 9qh+ [21]. TAC de oído izquierdo: fusión de laberinto óseo con probable ausencia del VIII nervio, trayecto del VII nervio no concluyente, CAI estenótico, canal carotídeo fusionado con fosa yugular, carótida intrapetrosa denudada. TAC de columna: fusión C4-C5, deformidad en la transición cervicotorácica con vértebras en mariposa, escoliosis dextroconvexa. Ecocardiograma: Prolapso leve anterior de la válvula mitral.

Conclusión(es): Se presenta una paciente con Síndrome de Wildervanck y anomalías no reportadas anteriormente. Queremos destacar la relevancia de la triada clásica y su correlación con los estudios de imagen para el diagnóstico; así como la importancia del tratamiento para su integración psicosocial.



Síndrome de Wildervanck: Presentación de un caso.

Norma Angélica Sánchez Beltrán¹, María del Carmen Chima Galán¹, Liliána García Ortiz², Yuritzi Santillán Hernández²,
Servicio de Genética Médica y Medicina Genómica, CMN "20 de Noviembre" ISSSTE
deecryf@hotmail.com, carmenchimag@yahoo.com.mx
Palabras clave: síndrome Oculo-acústico Vertebral, Wildervanck syndrome



Introducción. El síndrome de Wildervanck (cervico-oculo-acústico) se caracteriza por la triada: Síndrome de Klippel-Feil, síndrome de Duane y sordera congénita. En algunos casos se pueden presentar queilosquisis, defectos cardíacos, subluxación de cristalino, parálisis facial, escoliosis y diastematomielia. Se han reportado alrededor de 90 casos, la mayoría esporádicos y de predominio en mujeres (10:1), así como una microdelección en Xp26.3 en un varón. De igual manera, se han propuesto diversos modos de herencia y como gen candidato a *FGF13*, que se expresa en los conos de crecimiento axonal del SNC embrionario y podría influir en defectos de la migración neuronal.

Objetivos. Presentar un caso de síndrome de Wildervanck

Material y método: historia clínica genética, cariotipo y estudios de gabinete

Resultados: Paciente femenina de 13 años, con antecedente de hipoacusia izquierda. Presenta microsomía hemifacial derecha, abducción del ojo derecho abolida, estrechamiento de la fisura palpebral izquierda al realizar aducción, línea capilar posterior baja; cuello ancho, corto, limitación en lateralización, escoliosis dextroconvexa y camptodactilia en mano izquierda

Valoración oftalmológica: síndrome de Duane tipo I con astigmatismo hipertrópico alto.



Figura 1

Cariotipo: 46, XX, 9qh+ [21].

TAC de oído izquierdo: fusión de laberinto óseo con probable ausencia del VIII nervio, trayecto del VII nervio no concluyente, CAI estenótico, canal carotídeo fusionado con fosa yugular, carótida intrapetrosa denudada.

RM de columna: fusión C4-C5, deformidad en la transición cervicotorácica con vértebras en mariposa, escoliosis dextroconvexa.

Eocardiograma: Prolapso leve anterior de la válvula mitral.



Figura 2

Discusión. El Síndrome cervico óculo acústico tiene características en común descritas desde los primeros casos; la paciente cumple con la triada clínica, además de presentar camptodactilia y prolapso de la válvula mitral, que no habían sido reportados con anterioridad.

La evidente incidencia en mujeres, apoya un patrón de herencia ligada al X dominante con letalidad en hemicígote masculino, lo cual explicaría la casi nula presentación en hombres.

Así mismo, las manifestaciones sugieren una anomalía blastogénica, por lo cual es importante considerar diagnósticos diferenciales que cursen con síndrome de Duane y sordera, como la fetopatía por valproato y el síndrome de Bosley Salih Alorainy.

Por último, aunque solo existe un estudio de microarreglos reportado en la literatura con una microdelección en el gen *FGF13*, se necesitan realizar más estudios moleculares comparativos para orientarse mejor con respecto a la etiología.

Conclusiones. Es importante detectar la triada clínica para establecer el diagnóstico temprano, ya que esto favorece la intervención oportuna que puede mejorar el crecimiento y desarrollo de los pacientes.

Bibliografía

Wildervanck LS. [A case of Klippel-Feil's syndrome with abducens paralysis; retraction of the eyeball and deafmutism]. Ned Tijdschr Geneesk. 1952; 96:2752-6.

Abu-Amero K, Kondkar A, Alorainy I, A Khan, Al-Enazy L. A., Oystreck D, Bosley T. Xq26.3 microdeletion in a male with Wildervanck syndrome. Ophthalmic Genet. 2014; 5: 18-24.

Balci S, Oguz K, Firat M, Boduroglu K. Cervical diastematomyelia in cervico-oculo-acoustic (Wildervanck) syndrome: MRI findings. Clin. Dysmorph. 2002; 11: 125-128.

Dimitriadis P, Mackeith S, Archibald C, Hussain NM. Findings in a Patient with Wildervanck Syndrome. Clin Neuroradiol. 2015; 25(1): 69-71.

Campeu P. Wildervanck Syndrome [Internet]. Montreal [consultado 23 Agosto 2021]. Disponible en: <https://rarediseases.org/rare-diseases/wildervanck-syndrome/>

GEM-63

Síndrome del Cromosoma 21 en anillo, mosaico: reporte de caso.

Tania Alejandra Guzman Santiago, IMSS, PUEBLA | Daniela Juárez Melchor, IMSS, PUEBLA | Dulce Castro Coyotl, CRIT, PUEBLA |
taniale007@gmail.com

Introducción: El síndrome del cromosoma 21 en anillo es una patología rara, con una frecuencia estimada de 1/50.000, las características clínicas descritas en la literatura son hipotonía, características dismórficas, miopía severa, retraso del habla, hipermovilidad articular, infertilidad y azoospermia.

Objetivo(s): Presentación de un paciente con síndrome del cromosoma 21 en anillo (monosomía y anillo del cromosoma 21 en mosaico).

Material(es) y Método(s): Paciente masculino de 2 años 6 meses, con diagnósticos previos de hemorragia subependimaria izquierda, reflujo gastroesofágico grado I, insuficiencia velofaríngea, anemia normocítica normocrómica, CIA con cierre espontáneo, y retraso del neurodesarrollo, a la exploración física se encuentra peso, talla y perímetro cefálico en percentiles normales frente con sutura metópica prominente, fisuras palpebrales con pliegue del epicanto bilateral, D.I.I. 2.5 cm entre P -1 y media, D.I.P. 4 cm por debajo de P3, endotropía izquierda, nariz con puente nasal elevado, punta bulbosa, cavidad oral con paladar alto, pabellones auriculares asimétricos de implantación baja, micrognatia, mano con pulgar largo y región lumbar con nevo melanocítico congénito.

Resultado(s): Cariotipo: mos 46,XY,r(21)(p11.2q21) [25]/45,XY,-21[5]

Conclusión(es): Debido al abanico de características clínicas de los pacientes que presentan un cuadro clínico de malformaciones múltiples o aisladas, es importante realizar estudios genéticos y citogenéticos que permitan la identificación de la causa específica de la patología y estandarizar, además, los datos clínicos de la misma. Los exámenes complementarios permiten detectar características fenotípicas que perfilan como parte del síndrome o se han asociado a él. El desbalance genético involucra alteraciones funcionales que según su gravedad condicionan la letalidad, este paciente se encuentra actualmente con tratamiento paliativo, que hasta el momento es el único que puede ofrecerse, basándose en estimulación infantil y fisioterapia.



SÍNDROME DEL CROMOSOMA 21 EN ANILLO: REPORTE DE CASO

Tania Alejandra Guzmán Santiago¹, Daniela Juárez Melchor¹, Dulce Castro Coyotl²
¹Instituto Mexicano Del Seguro Social, Puebla, ²Centro De Rehabilitación Infantil Teletón, Puebla

Palabras clave: cromosoma 21 en anillo, fenotipo

INTRODUCCIÓN

El síndrome del cromosoma 21 en anillo es una patología rara, con una frecuencia estimada de 1/50.000 (1), las características clínicas descritas en la literatura son hipotonía, características dismórficas, miopía severa, retraso del habla, hiper movilidad articular, infertilidad y azoospermia (2).

OBJETIVO

Presentación de un paciente con síndrome del cromosoma 21 en anillo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Paciente masculino de 2 años 6 meses, con diagnósticos previos de hemorragia subependimaria izquierda, reflujo gastroesofágico grado I, insuficiencia velofaríngea, anemia normocítica normocrómica, comunicación interauricular con cierre espontáneo, y retraso del neurodesarrollo, a la exploración física se encuentra peso, talla y perímetro cefálico en percentiles normales frente con sutura metópica prominente, fisuras palpebrales con pliegue del epicanto bilateral, hipotelorismo, endotropía izquierda, nariz con puente nasal elevado, punta bulbosa, cavidad oral con paladar alto, pabellones auriculares asimétricos de implantación baja, micrognatia, mano con pulgar largo y región lumbar con nevo melanocítico congénito.



Fig. 1. Masculino con fenotipo de Síndrome del cromosoma 21 en anillo.

RESULTADOS

Cariotipo: 46,XY,r(21)(p11.2q21)[25]



Fig. 2. Cromosoma 21 en anillo.

CONCLUSIONES

Debido al abanico de características clínicas de los pacientes que presentan un cuadro clínico de malformaciones múltiples o aisladas, es importante realizar estudios genéticos y citogenéticos que permitan la identificación de la causa específica de la patología y estandarizar, además, los datos clínicos de la misma. Los exámenes complementarios permiten detectar características fenotípicas que perfilan como parte del síndrome o se han asociado a él. El desbalance genético involucra alteraciones funcionales que según su gravedad condicionan la letalidad, este paciente se encuentra actualmente con tratamiento paliativo, que hasta el momento es el único que puede ofrecerse, basándose en estimulación infantil y fisioterapia.

BIBLIOGRAFÍA

Viotti M. Preimplantation genetic testing for chromosomal abnormalities: Aneuploidy, mosaicism, and structural rearrangements. *Genes* (Basel). 2020;11(6).
Mazzaschi RLP, Love DR, Hayes I, George A. Inheritance of a Ring Chromosome 21 in a Couple Undergoing In Vitro Fertilization (IVF): A Case Report. *Case Rep Genet*. 2011;2011:1-5.

GEM-64

Síndrome Treacher-Collins: Panorama actual en México

Christian Peña Padilla, *Especialidad en Genética Médica, Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca, CUCS, Universidad de Guadalajara.* | Guadalupe Elena Morales Dominguez, *Especialidad en Genética Médica, Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca, CUCS, Universidad* | Alejandra Baldomero López, *Especialidad en Genética Médica, Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca, CUCS, Universidad* | Jorge Román Corona Rivera, *Especialidad en Genética Médica, Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca, CUCS, Universidad* | christiengenmed@outlook.com

Introducción: El síndrome Treacher-Collins (STC) OMIM: 154500. Está caracterizado por hipoplasia mala, r fisuras palpebrales oblicuas hacia abajo, micrognatia y anomalías auditivas externas. Es causado por variantes patogénicas en los genes TCOF1, POLR1D, POLR1B y POLR1C. Tiene una prevalencia estimada de 1:50,000. Es de herencia Autosómica dominante en su mayoría, y se ha documentado Autosómica recesiva en el 1.2% de los casos.

Objetivo(s): Realizar una caracterización clínica sistematizada de una serie de casos valorados en la clínica de STC de 2018 a 2021.

Material(es) y Método(s): Se registraron las características clínico-radiológicas de los pacientes atendidos en nuestra clínica mediante un formato de captura de datos y se compararon con lo reportado en la literatura.

Resultado(s): Se evaluaron 20 pacientes (11 Mujeres y 9 Hombres) con edades entre 9 meses a 20 años de edad. Las manifestaciones clínicas que fueron presentes en el 100% de los casos son Fisuras palpebrales oblicas hacia abajo, hipoplasia malar, micrognatia y microtia. Muy frecuentes (>50%) Hipoacusia, atresia de CAE, Paladar hendido y proyección facial del cabello. Poco frecuentes < 50% Anomalías en extremidades, cardiopatías, anomalías renales, colobomas de parpados y atresia de coanas. Todos fueron casos aislados a excepción de 1 caso familiar, y otro con un medio hermano similarmente afectado sin padres afectados sugestivo de mosaicismo germinal. No se realizó estudio molecular a ninguno de los pacientes estudiados.

Conclusión(es): Nuestros resultados concuerdan con lo reportado por la literatura internacional. Llama la atención que en la valoración de primera vez, ningún paciente se realizó una búsqueda intencionada de manifestaciones no craneofaciales como lo son las cardiacas y renales. Al ser un síndrome de baja frecuencia, los reportes de series de casos son de gran utilidad para caracterizar de manera más precisa el espectro de manifestaciones clínicas y poder establecer un manejo integral de estos pacientes y sus familias.



Síndrome Treacher-Collins: Panorama actual en México

Peña-Padilla Christian¹, Morales-Domínguez Guadalupe Elena¹, Baldomero-López Alejandra¹, Corona-Rivera Jorge Roman^{1,2}

1. Especialidad en Genética Médica, Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I, Menchaca, CUCS, Universidad de Guadalajara. 2. Instituto de Genética Humana "Enrique Corona Rivera", CUCS, Universidad de Guadalajara.
christian.pena@academicos.udg.mx



Introducción. El síndrome Treacher-Collins (STC) OMIM: 154500. Está caracterizado por hipoplasia malar, fisuras palpebrales oblicuas hacia abajo, micrognatia y anomalías auditivas externas. Es causado por variantes patogénicas en los genes *TCOF1*, *POLR1D*, *POLR1B* y *POLR1C*. Tiene una prevalencia estimada de 1:50,000. Es de herencia Autosómica dominante en su mayoría, y se ha documentado Autosómica recesiva en el 1.2% de los casos.

Objetivos. Realizar una caracterización clínica sistematizada de una serie de casos valorados en la clínica de STC de 2018 a 2021.

Metodología. Se registraron las características clínico-radiológicas de los pacientes atendidos en nuestra clínica mediante un formato de captura de datos y se compararon con lo reportado en la literatura.

Resultados. Las manifestaciones clínico radiológicas se condensan en la Tabla 1. Y se muestran en la Figura 1.

Conclusiones. Nuestros resultados concuerdan con lo reportado por la literatura internacional. Llama la atención que en la valoración de primera vez, ningún paciente se realizó una búsqueda intencionada de manifestaciones no craneofaciales como lo son las cardíacas y renales. Al ser un síndrome de baja frecuencia, los reportes de series de casos son de gran utilidad para caracterizar de manera más precisa el espectro de manifestaciones clínicas y poder establecer un manejo integral de estos pacientes y sus familias.

Tabla 1. Manifestaciones Clínico-Radiológicas de pacientes con STC

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	Total	
Edad	17a	3a	12a	2a	1a	11a	13a	20a	9m	2a	2m	10a	18a	8a	11a	4a	6a	2a	4a	1a	F11	
Sexo	F	F	F	F	F	M	M	F	F	F	F	M	F	F	M	M	M	M	M	M	M	M9
Familiar	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2/20
FPOA	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	20/20
Hipoplasia Malar	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	20/20
Sordera conductiva	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	19/20
Hipoplasia mandibular	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	20/20
Microtia	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	20/20
Atresia de CAE	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	16/20
Ciliosoma de párpado sup.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3/20
Ciliosoma de párpado inf.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	7/20
Asimetría Facial	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	7/20
Proyección preauricular del oído	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	12/20
Labio palmar/infundibular	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	+	+	+	+	7/20
Paladar hendido	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	13/20
Traqueostomía	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	3/20
Atresia de coanas	SD	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	5/19
Cardiopatía congénita	SD	+	SD	SD	-	-	SD	SD	SD	SD	SD	-	SD	-	SD	SD	SD	SD	SD	SD	SD	2/8
Esplina bifida	SD	SD	SD	SD	SD	SD	SD	SD	SD	SD	SD	-	SD	SD	SD	SD	-	SD	SD	SD	SD	0/2
Malformación renal	SD	-	SD	SD	-	+	SD	SD	SD	SD	SD	-	SD	SD	SD	-	SD	SD	SD	SD	SD	1/6
Microcefalia	-	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	6/20
D.I.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0/20
A. en E.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	5/20

FPOA, Fisuras palpebrales oblicuas hacia abajo; CAE, D.I., Discapacidad Intelectual, A. En E., Anomalías en extremidades



Figura 1. Fotografías clínicas de algunos casos presentados. P.2, P.3, P.7, P.11, P.16, P.17 y P.18 con presentación clásica. P.3.1. Notese clinodactilia de 4º dedo y 5º dedo corto. P.5 notese un fenotipo leve. P.5.1. Se muestra Rx con Braquidactilia D y E. P.12. STC unilateral

GEM-65

Síndrome Waardenburg tipo I en asociación con Síndrome de Down: reporte de un caso como síndromes co-existentes.

Mayra Cemali Rodríguez Cantero, *Instituto Nacional de Pediatría* | Victoria Del Castillo Ruíz, *Instituto Nacional de Pediatría* | Emiy Yokoyama Rebollar, *Instituto Nacional de Pediatría* | Juan Carlos Zenteno Ruíz, *Instituto de Oftalmología Conde de Valenciana* | Tania Barragán Arévalo, *Instituto de Oftalmología "Conde de Valenciana"* | mayracemali@gmail.com

Introducción: El Síndrome de Waardenburg tipo I (SWTI) es un trastorno auditivo-pigmentario, autosómico-dominante causado por variantes patogénicas en PAX3. Está caracterizado por hipoacusia neurosensorial congénita y alteraciones pigmentarias de iris, cabello y piel, asociado con distopia cantorum, presenta una incidencia estimada de 1/40 000 RNV y la mayoría se presentan como casos familiares. El Síndrome de Down (SD) es la alteración cromosómica numérica más frecuente con una incidencia de 1/700 RNV, causada en 96% de los casos por un error en meiosis I materna, frecuentemente asociado a edad materna avanzada.

Objetivo(s): Describir un paciente con diagnósticos coexistentes de SWTI y SD.

Material(es) y Método(s): Se realizó abordaje de paciente dismorfológico con historia clínica y exploración física, así como estudio citogenético y análisis del gen PAX3.

Resultado(s): Masculino de 3a 11m, madre y padre de 37 años, 14 familiares maternos con poliosis, heterocromía de iris y distopia cantorum. EF Peso 14.500kg, Talla 93cm, PC 44cm, braquicéfalo, frente amplia, pabellones auriculares de implantación limítrofe, displásicos, fisuras palpebrales oblicuas hacia arriba, distopia cantorum, heterocromía segmentaria del iris, puente nasal amplio y deprimido, paladar alto y ojival, cuello corto, teletelia, soplo mesosistólico, extremidades superiores con pliegue palmar único, braquidactilia, clinodactilia del quinto bilateral, extremidades inferiores con queratosis plantar, hipotonía generalizada. Cariotipo 47,XY,inv(9)(p12q21.2)+21. Análisis del gen PAX3 identificó una variante nueva en estado heterocigoto NM_181459.4:c.958+43C>T (NP_852123.1:p.?). Dentro del abordaje cuenta con ECOTT: CIV perimembranosa, PCA; BH y perfil tiroideo sin alteraciones.

Conclusión(es): La alta frecuencia del SD, respecto a enfermedades monogénicas, aumenta estadísticamente la probabilidad de co-ocurrencia con otros síndromes genéticos, como el caso de nuestro paciente, siendo el primero reportado con SD-SWT1. En la literatura no existen reportes de la frecuencia de la co-existencia de enfermedades con herencia mendeliana y entidades cromosómicas, lo que destaca la importancia de la historia clínica y la exploración física en el diagnóstico de ambas etiologías.



SÍNDROME WAARDENBURG TIPO I EN ASOCIACIÓN CON SÍNDROME DE DOWN: REPORTE DE UN CASO COMO SÍNDROMES CO-EXISTENTES

Mayra C. Rodríguez (1), Victoria Del Castillo (1), Juan Carlos Zenteno (2), Tania Barragán (2), Emyi Yokoyama (1).
Departamento de Genética Humana, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México; Departamento de Genética, Instituto de Oftalmología "Conde de Valenciana", Ciudad de México; Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina, UNAM, Ciudad de México.
Palabras clave: Síndrome de Waardenburg tipo I, Síndrome de Down, Síndromes co-existentes

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Waardenburg tipo I (SWTI) es un trastorno auditivo-pigmentario, autosómico-dominante causado por variantes patogénicas en el gen *PAX3*. Está caracterizado por hipoacusia neurosensorial congénita y alteraciones pigmentarias del iris, el cabello y la piel, asociado con *distopia cantorum*, presenta una incidencia estimada de 1/40 000 RNV y la mayoría se presentan como casos familiares. El Síndrome de Down (SD) es la alteración cromosómica numérica más frecuente con una incidencia de 1/700 RNV, causada en 95% de los casos por un error en meiosis I materna, frecuentemente asociado a edad materna avanzada.

OBJETIVO

Describir un paciente con diagnósticos coexistentes de SWTI y SD.

MATERIAL Y MÉTODOS

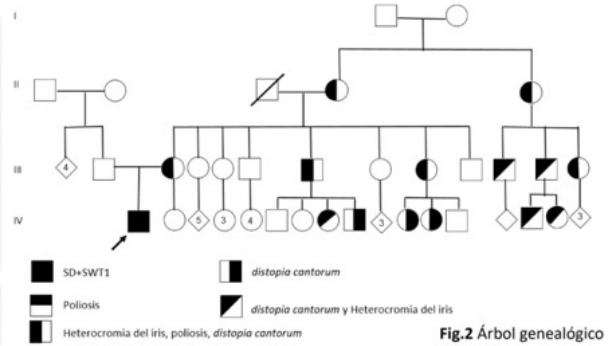
Se realizó abordaje del paciente dismórfico con historia clínica y exploración física completa, seguida de estudio citogenético y análisis del gen *PAX3*; con la posterior revisión de la literatura y búsqueda en bases de datos.

REPORTE DE CASO

Masculino de 3 años 11 meses, madre y padre de 37 años, 14 familiares por rama materna con poliosis, heterocromía de iris y *distopia cantorum*. A la EF con Peso 14.500kg(p45), Talla 93cm(p47), PC 44cm(p2.4), braquicéfalo, frente amplia, pabellones auriculares de implantación limitrofe, displásicos, fisuras palpebrales oblicuas hacia arriba, *distopia cantorum*, heterocromía segmentaria del iris, puente nasal amplio y deprimido, paladar alto y ojival, cuello corto, teletelia, sopro mesosistólico, extremidades superiores con pliegue palmar único, braquidactilia, clinodactilia del quinto dedo bilateral, extremidades inferiores con queratosis plantar, hipotonía generalizada. ECOTT: CIV perimembranosa, PCA; BH y perfil tiroideo sin alteraciones. Pendiente PEATC. Exploración oftalmológica: Manchas de Brushfield y heterocromía segmentaria del iris.



Fig.1 A. *Distopia cantorum* y puente nasal ancho, deprimido B. Pabellones auriculares displásicos C. Heterocromía del iris D. Braquidactilia, pliegue palmar transverso, clinodactilia del 5to dedo.



RESULTADOS

Cuadro 1. Interacción de fenotipos SD/SWT1

SD	SWTI
Braquicefalia	<i>Distopia cantorum</i>
Fisuras palpebrales oblicuas hacia arriba	Heterocromía segmentaria del iris
Epicanto	Puente nasal amplio
Puente nasal deprimido	Filtrum liso
Pabellones auriculares displásicos	
Braquidactilia	
Clinodactilia del 5to dedo	
Pliegue palmar transverso	

Cariotipo 47,XY,inv(9)(p12q21.2),+21. Análisis del gen *PAX3* identificó una variante nueva en estado heterocigoto NM_181459.4:c.958+43C>T (NP_852123.1:p.?). Madre y tío materno positivos para la variante; está pendiente el análisis del resto de la familia.

Cuadro 2. Revisión en bases de datos

gnomAD	ClinVar	Varsome	In silico DANN
NR	NR	VUS	1 predicción benigna

DISCUSIÓN

Paciente quien cuenta con fenotipo de SD por trisomía 21 regular asociada a edad materna avanzada, además de cumplir criterios mayores de SWTI como pigmentación anormal del iris, *distopia cantorum* y afectación de un familiar en primer grado.

La alta frecuencia del SD respecto a enfermedades monogénicas aumenta la probabilidad de coincidencia con otros síndromes genéticos, en la literatura ya se ha reportado asociación con otras entidades como Síndrome de Shah-Waardenburg, Marfan y Acondroplasia, siendo nuestro paciente el primero reportado con SD-SWT1.

La variante en el gen *PAX3* encontrada en nuestro paciente que se encuentra clasificada como VUS. Se predice que afecta un sitio de splicing y crea un codón de paro aunque en un análisis *in silico* se predice como benigna; sin embargo, de acuerdo a los criterios de la ACMG/AMP, se podría reclasificar como patogénica al añadir un criterio de evidencia fuerte (PP1) que sería el tratarse de un caso con cosegregación de enfermedad en varios miembros de la familia con la misma variante en el gen causante de la enfermedad.

CONCLUSIONES

En la literatura no existe reportes de la frecuencia de la coexistencia de enfermedades con herencia mendeliana y entidades cromosómicas, lo que destaca la importancia de la historia clínica, árbol genealógico y la exploración física en el diagnóstico genético así como la correlación fenotipo-genotipo de ambas etiologías. Así como la importancia del estudio de extensión familiar para la reclasificación de las variantes.

Bibliografía:

- Milunsky JM. Waardenburg Syndrome Type I. 2001 Jul 30 [Updated 2017 May 4]. In: Adam MP, Ardinger H, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1531/>
- Bull ML. Down Syndrome. N Engl J Med. 2020 Jun 11;382(24):2344-2352.
- Boardman J, P, Jernis, P, Holder, S, E, Robertson, N, J, Carter, N, & Lakshmi, K. (2005). A novel mutation in the endothelin B receptor gene in a patient with Shah-Waardenburg syndrome and down syndrome [1]. Journal of Medical Genetics.
- Wu, M., Leung, N., Paulsen, K., & Santoro, J. D. (2020). Down syndrome with co-occurring Marfan syndrome. BMJ Case Reports, 13(20).
- De Azevedo Moreira, L. M., Matos, M. A., Schiper, P. P., Carvalho, A. F. L., Gomes, I. C., Rutenberg, J. C., ... Toralles, M. B. F. (2020). Co-occurrence of achondroplasia and down syndrome: Genotype/phenotype association. Birth Defects Research Part A - Clinical and Molecular Teratology, 88(4), 228-231.
- Richard, S., Aziz, N., Bale, S., Bick, D., Das, S., Gastier-Foster, J., ... Rehm, H. L. (2015). Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: A joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genetics in Medicine, 17(5), 405-424.

GEM-66

Trisomía parcial del cromosoma 12, Reporte de 1 caso

Berenice Jiménez Pérez, IMSS | berenice.jimenez.94.10.08@gmail.com

Introducción: La trisomía parcial del cromosoma 12 o Síndrome de Pallister Killian es una enfermedad rara con una frecuencia estimada en 1/1 000 000 de RNV, dentro de las características clínicas observadas están retraso del desarrollo, discapacidad intelectual, hipotonía, retraso del crecimiento, rasgos dismórficos como frente prominente, cara redondeada, orejas de implantación baja, puente nasal ancho, nariz corta con narinas antevertidas, filtrum largo y labio superior fino.

Objetivo(s): Presentación de un paciente con trisomía parcial del cromosoma 12. (12p13.33p11.1(64621_34682707)x3.)

Material(es) y Método(s): Paciente femenino de 11 meses de vida quien fue referida a la consulta de Genética por síndrome dismórfico para descartar cromosomopatías. Ambos padres aparentemente sanos. Producto de la primera gesta madre refiere que en el USG de la semana 22 se reportó Arteria umbilical única. A la exploración física se encontró peso por debajo del percentil 10, talla y perímetro cefálico por debajo del percentil 5, fontanela anterior amplia que se comunica con la posterior, frente con hirsutismo, puente nasal deprimido, narinas antevertidas, filtrum largo y plano, labio superior muy delgado, con frenillo corto, aparente macroglosia, pabellones auriculares de implantación baja dismórficos, cuello corto tórax y abdomen sin alteraciones, extremidades superiores con pliegue palmar transversal bilateral, mano izquierda con camptodactilia, quinto dedo con pliegue interfalángico único. Basados en las características clínicas, se solicitó cariotipo en linfocitos cuyo resultado fue 46,XX por lo cual se solicitó estudio de microarreglos y posteriormente cariotipo en fibroblastos.

Resultado(s): Microarreglos: arr[GRCh38]12p13.33p11.1(64621_34682707)x3.

Conclusión(es): El caso antes mencionado corresponde clínicamente al síndrome de Pallister Killian, caracterizado por presentar trisomía parcial del brazo corto del cromosoma 12 en mosaico, se sugiere el cariotipo en fibroblastos para poder identificar la ubicación del material cromosómico extra.

Trisomía parcial del cromosoma 12 Reporte de caso



(1) Dra. Berenice Jiménez Pérez, (2) Dra. Daniela Juárez Melchor.

(1) R1 Genética Médica, HGZ 20 IMSS Puebla (2) Médico Genetista HGZ 20 IMSS Puebla

INTRODUCCIÓN:

La trisomía parcial del cromosoma 12 o Síndrome de Pallister Killian es una enfermedad rara con una frecuencia estimada en 1/25 000 de RNV, dentro de las características clínicas observadas están retraso del desarrollo, discapacidad intelectual, hipotonía, retraso del crecimiento, rasgos dismórficos como frente prominente, cara redondeada, orejas de implantación baja, puente nasal ancho, nariz corta con narinas antevertidas, filtrum largo y labio superior fino.

OBJETIVO:

Presentación de un paciente con trisomía parcial del cromosoma 12.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Paciente femenino de 11 meses de vida, hija de padres aparentemente sanos. Producto de la gesta 1, con USG a la semana 22 que reportó arteria umbilical única. E.F: peso < p 10, talla y PC < p5, fontanela anterior de aproximadamente 2 x 2 cm, frente con hirsutismo, puente nasal deprimido, narinas antevertidas, filtrum largo y plano, labio superior muy delgado, con frenillo corto, aparente macroglosia, pabellones auriculares de implantación baja dismórficos, cuello corto, tórax y abdomen sin alteraciones, extremidades superiores con pliegue palmar transversal bilateral, mano izquierda con camptodactilia, quinto dedo con pliegue interfalángico único. Basados en las características clínicas, se solicitó cariotipo en linfocitos cuyo resultado fue 46,XX por lo cual se solicitó estudio de microarreglos y posteriormente cariotipo en fibroblastos.



Figura 1. Características físicas de la paciente a los 11 meses de edad (Fotografías tomadas con consentimiento informado.)

RESULTADO:

Cariotipo: 46, XX

Microarreglos: arr[GRCh38]12p13.33p11.1(64621_34682707)x3.

CONCLUSIÓN:

El caso antes mencionado corresponde clínicamente al síndrome de Pallister Killian, caracterizado por presentar trisomía parcial del brazo corto del cromosoma 12 en mosaico, se sugiere el cariotipo en fibroblastos para poder identificar la ubicación del material cromosómico extra.

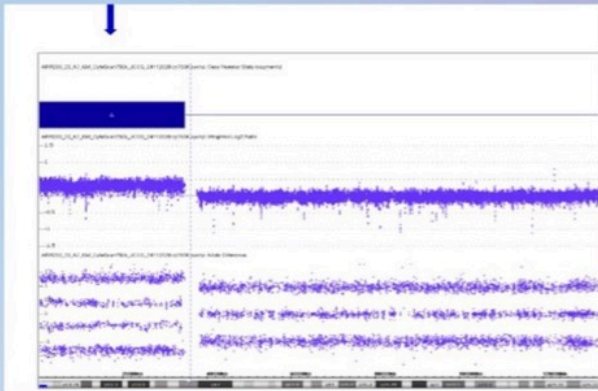


Figura 2. Imagen representativa del resultado, región duplicada del cromosoma 12.

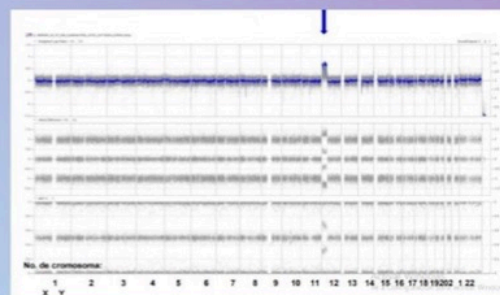


Figura 3. Imagen representativa del resultado

1. Lopez Iracheta R, Patiño García A, Caballero Aldunate M, Martín Lopez L, Catalan Lamban A. Neonato con Síndrome de Pallister Killian. Bol. S Vasco- Nav Pediatr. [Internet]. 2020 [citado 8 octubre 2021];52:79-81. Disponible en: <http://www.somp.es/web/otn/default/Item/2021-01/79-81%20CC%206%2056%20Pallister.pdf>
2. Mendelzberg-Fishbein, Paola & García-Delgado, Constanza & Muñoz-Martínez, Linda & Robledo-Cayetano, Maura & Mejía-Marín, Leonardo & Martínez-Barrera, Luis & Cerrillo-Hinojosa, Mabel & Moran-Barroso, Verónica. (2018). Pallister-Killian syndrome in a Mexican mestizo patient. Case report. Archivos argentinos de pediatría. 116. e135-e138. 10.5546/aap.2018.e135.

GEM-67

Uso de inhibidor de mTOR en un paciente con rabiomiomas cardíacos detectados prenatalmente

Armando Guillermo Nava Aguilar, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre | Liliana García Ortiz, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre | María del Carmen Chima Galán, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre | armando.guillermo.nava@gmail.com

Introducción: El complejo esclerosis tuberosa (CET) es un trastorno AD, con prevalencia de 1 en 6000-10000 RN. Las características clínicas incluyen tumores en cerebro, piel, corazón, pulmones y riñones; crisis convulsivas y trastornos neuropsiquiátricos. Los rabiomiomas cardíacos (RC) son tumores frecuentes en niños, considerado el marcador más temprano en CET. Su etiología está asociada a variantes patogénicas con pérdida de función en TSC1 o TSC2, dando como resultado hiperactivación de la vía mTOR. El uso de inhibidores de esta vía se asocia con reducción del tamaño RC y mejoría clínica.

Objetivo(s): Presentación de caso clínico prenatal con CET.

Material(es) y Método(s): Historia clínica genética, estudios de laboratorio y gabinete.

Resultado(s): RN masculino producto de G:1, antecedente de USG obstétrico con dos masas en VI. Producto de 39 sdg, peso 3020 g, talla 50 cm, Apgar 5/7, requirió reanimación neonatal e ingreso a UCIN. Presenta taquicardia supraventricular e hipotensión, ECOTT: cuatro masas en VI y cuatro en VD, causando inestabilidad hemodinámica. Se decidió tratamiento con everolimus (0.41mg/m²/día), presentando mejoría hemodinámica y reducción del tamaño a los 15 días. EF a los 5 meses: cráneo plagiocéfalo, máculas hipomelanóticas en abdomen y glúteo derecho.

ECOTT posterior a tratamiento: masas en VI y VD con reducción del tamaño en cuatro y desaparición de cuatro.

Electroencefalograma: paroxismos multifocales de onda aguda en regiones bifrontales y temporales. NGS: NM_000368.4, TSC1 c.1569_1570: delección de 2 bp e inserción de GTGAA; p.Ser524X, heterocigoto sin sentido, VLP.

Conclusión(es): El 95% de los pacientes con RC múltiples corresponden a CET, en casos donde no existen antecedentes familiares se sospecha de variantes patogénicas en TSC1, como en este caso. La oportuna intervención de los servicios de Neonatología, Oncología, Cardiología, Electrofisiología y Genética, contribuyeron a la indicación del tratamiento con everolimus lo que redujo significativamente los RC y logró la estabilización hemodinámica del paciente.

Uso de inhibidor de mTOR en un paciente con rabdomiomas cardíacos detectados prenatalmente

Armando Guillermo Nava-Aguilar¹, Liliana García-Ortiz², María del Carmen Chima-Galán¹

1. Servicio de Genética Médica, 2. División de Medicina Genómica

"Centro Médico Nacional 20 de Noviembre"

armando.guillermo.nava@gmail.com; garortiz@yahoo.com



Introducción. El complejo esclerosis tuberosa (CET) es un trastorno AD, con prevalencia de 1 en 6000-10000 RN. Las características clínicas incluyen tumores en cerebro, piel, corazón, pulmones y riñones; crisis convulsivas y trastornos neuropsiquiátricos. Los rabdomiomas cardíacos (RC) son tumores frecuentes en niños, considerado el marcador más temprano en CET. Su etiología está asociada a variantes patogénicas con pérdida de función en *TSC1* o *TSC2*, dando como resultado hiperactivación de la vía mTOR. El uso de inhibidores de esta vía se asocia con reducción del tamaño RC y mejoría clínica.

Objetivos. Presentación de caso clínico prenatal con CET.

Materiales y métodos. Historia clínica genética, estudios de laboratorio y gabinete.

Resultados. RN masculino producto de G:1, antecedente de USG obstétrico con dos masas en VI. Producto de 39 sdg, peso 3020 g, talla 50 cm, Apgar 5/7, requirió reanimación neonatal e ingreso a UCIN. Presenta taquicardia supraventricular e hipotensión, ECOTT: cuatro masas en VI y cuatro en VD, causando inestabilidad hemodinámica. Se decidió tratamiento con everolimus (0.41mg/m²/día), presentando mejoría hemodinámica y reducción del tamaño a los 15 días.

Tabla 1. Comparativa entre ecocardiogramas

	Rabdomiomas en ventrículo izquierdo (mm)				Rabdomiomas en ventrículo derecho (mm)			
	Pared lateral	RS septum IV	RM septum IV	Aparato subvalvular mitral	Pared anterior	Pared anterior PM	Septum IV OM	Banda moderadora
ECOTT previo al tratamiento	26.5x24.2	7.1x6	13.3x9.6	3.1x4.7	12.8x8.3	6.3x4.1	4x4.1	4x2.7
ECOTT posterior al tratamiento	<u>10.4x14</u>	<u>No se observa</u>	<u>No se observa</u>	<u>6.5x4.9</u>	<u>5.1x3.9</u>	<u>No se observa</u>	<u>No se observa</u>	<u>3.2x3.4</u>

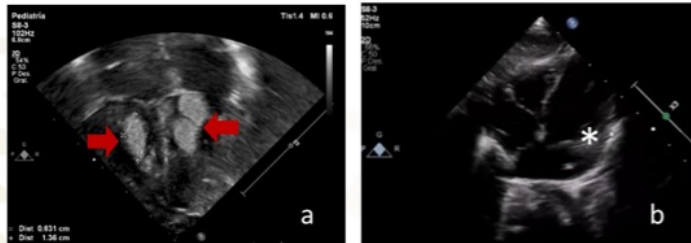


Figura 1. a) Ecocardiograma previo al tratamiento, se observan rabdomiomas en pared posterior de VI y en pared anterior de VD (flechas rojas), b) ecocardiograma 8 semanas posterior al tratamiento, se observa patrón hiperecogénico en pared posterior de VI (asterisco).

Electroencefalograma: paroxismos multifocales de onda aguda en regiones bifrontales y temporales.

NGS: NM_000368.4, *TSC1* c.1569_1570: deleción de 2 bp e inserción de GTGAA; p.Ser524X, heterocigoto sin sentido, VLP.

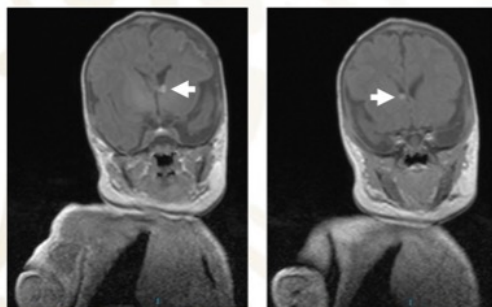
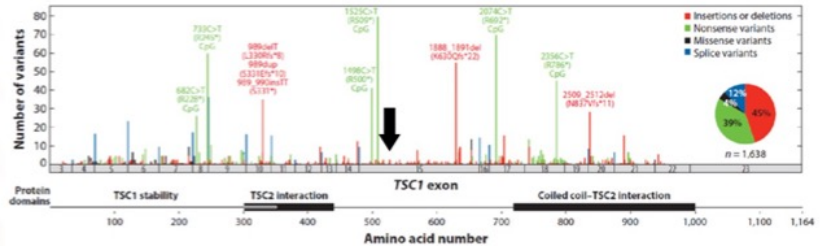


Figura 3. Nódulos subependimarios periventriculares (flechas blancas).

Figura 2. Localización de la variante en el gen *TSC1* (flecha negra).



Discusión: El uso de everolimus resultó en la disminución del tamaño de los RC, así como de las arritmias que presentó el paciente, sin embargo, su uso debe estar vigilado adecuadamente por los efectos adversos que presenta. Se deben mantener niveles séricos dentro de rangos terapéuticos, que se han establecido en estudios doble ciego como EXIST-1 o EXIST-2.

Conclusiones. El 95% de los pacientes con RC múltiples corresponden a CET, en casos donde no existen antecedentes familiares se sospecha de variantes patogénicas en *TSC1*, como en este caso. La oportuna intervención de los servicios de Neonatología, Oncología, Cardiología, Electrofisiología y Genética, contribuyeron a la indicación del tratamiento con everolimus lo que redujo significativamente los RC y logró la estabilización hemodinámica del paciente.

Bibliografía

- Henske E, Józwiak S, Kingswood JC, et al. Tuberous sclerosis complex. *Nat Rev Dis Primers.* 2016; 2:16035.
- Houghton PJ. Everolimus. *Clin Cancer Res.* 2010;16(5):1358-1372.
- Sahussola CI, Klesnowska K, Kwiatkowski DJ, et al. Genetic Etiologies, Diagnosis, and Treatment of Tuberous Sclerosis Complex. *Annu. Rev. Genom. Hum. Genet.* 2019;20:217-240.
- Sugalska M, Tomk A, Józwiak S, et al. Treatment of Cardiac Rhabdomyomas with mTOR Inhibitors in Children with Tuberous Sclerosis Complex—A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(9):4907.
- Davies PE, Filip-Dhima R, Sideridis G, et al. Presentation and Diagnosis of Tuberous Sclerosis Complex in Infants. *Pediatrics.* 2017;140(6):e20164040.

GEM-68

Epilepsia refractaria en un paciente con gangliosidosis GM1 del norte de México

Karla Cifuentes Uribe, *Universidad Anáhuac Mayab* | Raúl E. Piña Aguilar, *Universidad Autónoma de Campeche* | karla.cif96@gmail.com

Introducción: La beta-galactosidasa 1 está codificada por el gen GLB1 y es una enzima lisosomal cuya deficiencia ocasiona un cuadro neurodegenerativo con alteraciones viscerales la gangliosidosis GM1 o una presentación ósea, la enfermedad de Morquio B.

Objetivo(s): Describir la progresión clínica, hallazgos de laboratorio y gabinete de un paciente con crisis epilépticas refractarias con gangliosidosis GM1 infantil tardía.

Material(es) y Método(s): Se realizó valoración clínica, revisión de estudios de laboratorio y gabinete y panel de epilepsias.

Resultado(s): Paciente masculino que inicia a los ocho meses con datos de hipotonía generalizada, retraso global del desarrollo. Posteriormente, se suman crisis convulsivas hasta llegar a estatus epiléptico, refractarias al uso de múltiples fármacos, se detecta hepatomegalia atribuida al uso de fármacos. La resonancia cerebral con hipoplasia del cuerpo calloso y el ojo se reportó alteraciones. No presenta deambulación ni sostén del tronco. La valoración inicial por genetista solicitó un estudio de microarreglo reportado como 46,XY con regiones de homocigocidad en 3p25.1-p22.1 y 12q22-q21.2 esperadas por la consanguinidad. Se solicitó revaloración por genética por oftalmóloga. A nuestra revaloración se considera como sospecha diagnóstica principal una epilepsia Mendeliana y se gestiona la realización de un panel de secuenciación masiva para epilepsias y ataxias con una muestra de saliva. El panel reportó una mutación homocigota, NM_000404.4(GLB1):c.622C>T (p.Arg208Cys). Debido a la epilepsia tónico-clónica refractaria a tratamiento se considera la realización de craneotomía con callosotomía la cual ha sido exitosa combinada con anticomiciales. Actualmente no presenta datos falla hepática ni esplenomegalia.

Conclusión(es): La gangliosidosis GM1 tipo II genera una degeneración neurológica generalizada progresiva con una expectativa de vida corta para la cual no existe tratamiento específico disponible. Desafortunadamente dado el estado de deterioro del paciente no es candidato a ninguno de los ensayos clínicos de terapia génica en curso lo que refuerza la importancia del diagnóstico oportuno para las enfermedades con tratamiento en experimentación.

Epilepsia refractaria en un paciente con gangliosidosis GM1 del norte de México



Karla Cifuentes Uribe¹, Raúl E. Piña Aguilar^{2,3}

¹ Escuela de Medicina, Universidad Anáhuac Mayab

² Instituto de Ciencias en Reproducción Humana

³ Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Campeche



Introducción

La beta-galactosidasa 1 está codificada por el gen *GLB1*, una enzima lisosomal cuya deficiencia ocasiona un cuadro neurodegenerativo con alteraciones viscerales (gangliosidosis GM1) o una presentación ósea, (la enfermedad de Morquio B).

Objetivos

Describir la progresión clínica, hallazgos de laboratorio y gabinete de un paciente con crisis epilépticas refractarias y gangliosidosis GM1 infantil tardía.

Materiales y Métodos

Se realizó valoración clínica, revisión de estudios de laboratorio y gabinete, además de panel de epilepsias.



Resultados

Paciente masculino que inicia a los ocho meses con datos de hipotonía generalizada y retraso global del desarrollo. Posteriormente, se suman crisis convulsivas hasta llegar a estatus epiléptico, refractarias al uso de múltiples fármacos. Se detecta hepatomegalia, atribuida al uso de medicamentos. La resonancia cerebral presenta hipoplasia del cuerpo calloso y mielinización anormal. No presenta deambulación ni sostén del tronco. La valoración inicial por genética solicitó un estudio de microarreglo reportado como 46,XY con regiones de homocigocidad en 3p25.1-p22.1 y 12q22-q21.2, esperadas por la consanguinidad. También se realizó la actividad enzimática de iduronato sulfatasa, ante la sospecha de Mucopolisacaridosis tipo II; sin embargo, su resultado se encontró dentro del rango normal.

Resultados

Se solicitó re-valoración a genética por parte de oftalmología debido a palidez del nervio óptico. A nuestra revaloración, se considera como sospecha diagnóstica principal una epilepsia Mendeliana y se gestiona la realización de un panel de secuenciación masiva para epilepsias y ataxias, con una muestra de saliva. El panel reportó una mutación homocigota, NM_000404.4(*GLB1*):c.622C>T (p.Arg208Cys). Debido a la epilepsia tónico-clónica que fue refractaria a tratamiento, se considera la realización de craneotomía con callosotomía. Ésta ha sido exitosa en combinación con antiépiléticos. Actualmente no presenta datos de falla hepática ni esplenomegalia. Respecto a la medición de beta galactosidasa, los pacientes no cuentan con los recursos para realizar este estudio.

Conclusiones

La gangliosidosis GM1 tipo II ocasiona una degeneración neurológica generalizada, progresiva, con una expectativa de vida corta y para la cual no existe tratamiento específico disponible. Desafortunadamente, dado el estado de deterioro del paciente, no es candidato a ninguno de los ensayos clínicos de terapia génica en curso. Esto refuerza la importancia del diagnóstico oportuno para las enfermedades con tratamiento en experimentación.

Contacto

Email alumno: karla.cif96@gmail.com

Email tutor: rpina.a@hotmail.com, rauepina@uacam.mx

GMM-01 Asociación de variantes de un solo nucleótido en los genes de interleucinas 1 Y 6, y el receptor de IL6 con fractura de cadera en mujeres mexicanas postmenopáusicas.

Valeria Ponce De Leon Suarez, Instituto Nacional de Rehabilitación LGII | Leonora Casa Avila, Instituto Nacional de Rehabilitación LGII | Blanca Barredo Prieto, Instituto Nacional de Rehabilitación LGII | Gabriela Suastegui Nava, Instituto Nacional de Rehabilitación LGII | Margarita Valdes Flores, Instituto Nacional de Rehabilitación LGII | valeponsua@yahoo.com.mx

Introducción: La osteoporosis, enfermedad multifactorial y poligénica, caracterizada por pérdida de densidad mineral ósea y deterioro de la microarquitectura del hueso, así como presencia de fracturas. Las interleucinas 1 y 6 (IL1 e IL6) incrementan la actividad de los osteoclastos maduros generando la destrucción del hueso. El aumento de IL-1/TNF Beta, y la disminución de estrógenos en mujeres posmenopáusicas, aumentan la expresión de IL-6, la resorción y pérdida ósea.

Objetivo(s): Establecer la relación de variantes de un solo nucleótido en IL-1, IL6 y IL6R y el riesgo de fracturas de cadera relacionadas con osteoporosis en mujeres mexicanas.

Material(es) y Método(s): Estudio de casos (210 Fx) y controles (210 C). Obtención de DNA de sangre periférica. Genotipificación de 12 SNV (IL1 Alfa rs17561 y rs1800587; IL1 Beta rs1143634 y rs16944; IL6 rs1800797, rs1800796; rs1800795, rs2069830, rs2069837 y rs2069840; IL6R rs4845617 y rs2228145) por RT-PCR. Se calcularon frecuencias alélicas y genotípicas, el EHW. El riesgo se estimó calculando la razón de momios (OR, IC de 95%). Una p

Resultado(s): El promedio de edad fue de 76.5 (Fx), y 57.7 años (C) ($p < 0.005$), población en equilibrio. El homocigoto TT del SNV rs2069830 estuvo ausente en la población. El alelo C del SNV rs1143634 de IL1 Beta resultó el más frecuente (94% Fx y 90% C). El genotipo CT del rs1143634 está asociado con riesgo de padecer fractura de cadera (OR=3.59, 95% IC, 1.47-8.75; $p=0.014$); los otros SNV no presentaron diferencias significativas. El haplotipo GGCT (rs1800795, rs1800797, rs2228145 y rs1143634) sí presentó asociación con alto riesgo de fractura (OR=9.08, 95% IC 2.01-41.03).

Conclusión(es): Los SNV de IL1 Alfa, IL6, IL6R y el rs16944 de IL1 Beta no fueron informativos en población mexicana. Sin embargo, el SNV rs1143634 de IL1 Beta y el haplotipo GGCT pueden ser marcadores de riesgo de fractura en mujeres postmenopáusicas mexicanas.



ASOCIACIÓN DE VARIANTES DE UN SOLO NUCLEÓTIDO EN LOS GENES DE INTERLEUCINAS 1 Y 6, Y EL RECEPTOR DE IL6 CON FRACTURA DE CADERA EN MUJERES MEXICANAS POSTMENOPÁUSICAS.



Valeria Ponce de León-Suárez^{1*}, Leonora Casas-Avila², Blanca Barredo-Prieto², Gabriela Suástegui-Nava², Margarita Valdés-Flores².

¹Medicina Genómica, Instituto Nacional de Rehabilitación-LGII, México. ²Clinica de osteoporosis, Instituto Nacional de Rehabilitación-LGII, México. *e-mail: valeponsua@yahoo.com.mx.

Antecedentes

La osteoporosis (OP) es una enfermedad metabólica caracterizada por una masa ósea baja y una alteración de la microarquitectura ósea que condiciona un hueso frágil en el que consecuentemente incrementa el riesgo de fracturas.

Diversas investigaciones sugieren que la heredabilidad de la OP y de diversos rasgos del fenotipo óseo oscila entre el 60-80%. Variantes de un solo nucleótido (SNV) de genes involucrados en el metabolismo óseo y en el desarrollo de OP han mostrado su utilidad como indicadores de riesgo.(Fig1) Las interleucinas 1 y 6 (IL1 e IL6) incrementan la actividad de los osteoclastos maduros generando la destrucción del hueso. El aumento de IL-1/TNF Beta, y la disminución de estrógenos en mujeres posmenopáusicas, aumentan la expresión de IL-6, la resorción y pérdida ósea.

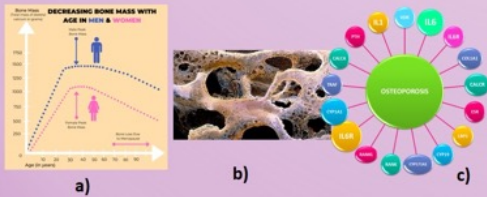


Fig. 1 a)Decremento de la densidad mineral ósea relacionada con la edad. b) Hueso osteoporótico, micro-arquitectura. c) Genes relacionados con el metabolismo óseo

El objetivo de este trabajo fue establecer la relación de variantes de un solo nucleótido en IL-1, IL6 y IL6R y el riesgo de fracturas de cadera relacionadas con osteoporosis en mujeres mexicanas.

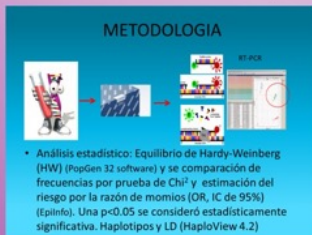


Fig.2

Resultados

El promedio de edad de las mujeres mexicanas fue de 76.5 (Fx) y 57.7 años (C) (p<< 0.005). Algunas covariables mostraron diferencias significativas (Tabla 1). Para el análisis no se consideró al rs2069837 por no estar en EHW. El homocigoto TT del SNV rs2069830 de IL6 estuvo ausente en la población.

El alelo C del SNV rs1143634 de IL1 Beta resultó el más frecuente (94% Fx y 90% C). El genotipo CT está asociado con un alto riesgo de padecer fractura de cadera (OR=3.59, 95% IC, 1.47-8.75; p=0.014); los otros SNV no presentaron diferencias significativas.

El análisis de haplotipos presentó dos bloques principales, el primero en IL6 formado por las variantes rs1800797, rs1800796, rs1800795 y rs2069840 el cual presenta un fuerte desequilibrio de ligamiento (DL) que fortalece al bloque, principalmente entre rs1800797 y rs1800795 (D': 1 y r²:0.98 siendo el haplotipo GG el más frecuente (89.5%). El segundo bloque se presentó con los polimorfismos de IL1 Alfa (rs17561 y rs1800587) y rs1143634 de IL1 Beta. Presentándose el mayor DL entre

Tabla 1. Características demográficas de las mujeres mexicanas postmenopáusicas de los grupos de estudio

Variable (media ± DS)	Casos (FxCad) (n=230)	Controles (n=210)	p*
Edad (años)	76.4 ± 9.6	57.7 ± 8.4	<< 0.005
BMC (g/cm²)	24.9 ± 4.6	28.7 ± 4.4	<< 0.005
Edad de menarca (años)	13.3 ± 1.3	12.8 ± 1.5	<< 0.005
Edad de menopausia (años)	46.5 ± 6.7	41.6 ± 16.2	<< 0.005
Número de partos	4.7 ± 3.5	2.6 ± 1.7	<< 0.005
Historia personal de fractura	44.2%	24.8%	<< 0.005
Historia familiar de Fractura	14.8%	24.3%	p=0.034
Ingesta de Estrógenos	7.2%	19.6%	<< 0.005
Hipertensión	49.5%	22.5%	<< 0.005
Diabetes	30%	10.14%	<< 0.005
Artritis	5.7%	6.2%	p=82
Tabaquismo	14.9%	21.4%	p=0.08
Ingesta de café	60.7%	82%	p=0.005
Ejercicio	24.4%	60.2%	<< 0.005
años desde la menopausia	29.5 ± 11.4	10.3 ± 9.4	<< 0.005

*En negritas se muestran los valores de p<0.05 estadísticamente significativa.

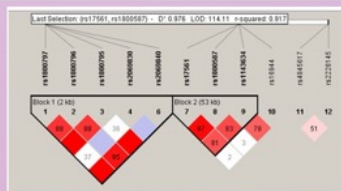


Fig.3 Haplotipos de IL6 e IL1

Tabla 2. Frecuencias genotípicas y alélicas de los grupos de estudio.

SNV	Genotipo	FxCad (n=230) (%)	Controles (n=210) (%)	valor p	OR (95% CI)
IL1B	GG	174 (80.0)	160 (77.0)	0.061	
	GA	56 (27.0)	40 (22.0)		0.86
	AA	0 (0.0)	0 (0.0)		0.94
IL1A	CC	201 (88.0)	184 (88.0)	0.07	
	CA	28 (12.0)	26 (12.0)		0.94
	AA	0 (0.0)	0 (0.0)		0.44
IL6	GG	174 (80.0)	185 (77.0)	0.11	
	GA	56 (27.0)	40 (22.0)		0.3
	AA	0 (0.0)	0 (0.0)		0.13
IL6R	GG	180 (80.0)	188 (90.0)	0.02	
	GA	50 (22.0)	20 (10.0)		0.08
	AA	0 (0.0)	0 (0.0)		0.2

los SNV rs17561 y rs1800587 (D':0.976 y r2:0.917), siendo el haplotipo GC el más frecuente (80.4%). Ninguno de los haplotipos presentó asociación con fractura de cadera. La combinación de alelos GGCT (rs1800795, rs1800797, rs2228145 y rs1143634) sí presentó asociación con alto riesgo de fractura (OR=9.08, 95% IC 2.01-41.03).

Los SNV de IL1 Alfa, IL6, IL6R y el rs16944 de IL1 Beta no fueron informativos en población mexicana. Sin embargo, el genotipo CT de SNV rs1143634 de IL1 Beta asociado con alto riesgo de fractura de cadera y la combinación de los alelos GGCT pueden ser utilizados como marcadores de riesgo de fractura relacionadas con osteoporosis en mujeres mexicanas.

Mundy GR. Osteoporosis and inflammation. Nutr Rev. 2007 Dec;65(12 Pt 2):S147-51.
Ilesanmi-Oyelere BL, Schollum L, Kuhn-Sherlock B, McConnell M, Mros S, Coad J, Roy NC, Kruger MC. Inflammatory markers and bone health in postmenopausal women: a cross-sectional overview. Immun Ageing. 2019 Jul 10;16:15.

GMM-02

Coexistencia de Esferocitosis Hereditaria y Talasemia en pacientes mexicanos

Isis Mariela Herrera Tirado, *CIBO-IMSS* | Bertha Ibarra Cortés, *CUCS-U de G* | Francisco Javier Perea Díaz, *CIBO-IMSS* | isis.herrera.tirado@gmail.com

Introducción: La Esferocitosis Hereditaria (EH) es la enfermedad hemolítica hereditaria más común. De acuerdo con los niveles de hemoglobina se clasifica como EH leve (12,0-15,0 g/dL), EH moderada (8-12,0 g/dL), EH moderadamente grave (6-8 g/dL) y EH grave (

Objetivo(s): Identificar el espectro molecular de Talasemia en pacientes mexicanos con EH.

Material(es) y Método(s): Entre 2013 y 2018 captamos 229 pacientes con EH diagnosticada por prueba de fragilidad osmótica positiva y >5% de esferocitos en frotis sanguíneo, complementariamente se les realizó citometría hemática, electroforesis de Hemoglobinas, cuantificación de Hemoglobina Fetal y Hemoglobina A2. Del total seleccionamos 19 pacientes con microcitosis (VCM

Resultado(s): Encontramos 10 individuos con EH y α -Talasemia, en los que se identificaron 3 alelos distintos: $3.7\alpha/\alpha\alpha$ (70%), $-59C>T\alpha/\alpha\alpha$ (20%) y $--Fil/-\alpha3.7$ (10%); además de 9 pacientes con EH y β -Talasemia con 4 alelos distintos: $\beta Cd39C>T/\beta$ (27%), $\beta IVS1:1G>A/\beta$ (27%), $\delta\beta$ -Tal Tipo Español (18%) y $\beta FSCd77/78-C/\beta$ (9%). En la mayoría encontramos EH-moderada (16/19); independientemente del tipo de Talasemia o variante observada.

Conclusión(es): Reportamos por primera vez la coexistencia de EH y Talasemia en pacientes mexicanos; el alelo -3.7α fue el de mayor frecuencia. La mayoría de los casos tuvieron EH-moderada. La presencia de ambas patologías podría reflejarse en un cuadro clínico de mayor afectación, sin embargo, se necesitan más estudios para confirmarlo.



Coexistencia de Esferocitosis Hereditaria y Talasemia en pacientes mexicanos

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



Introducción. La Esferocitosis Hereditaria (EH) se caracteriza por hemólisis crónica, aumento de bilirrubina sérica indirecta y presencia de esferocitos en los frotis sanguíneos¹. La gravedad clínica se clasifica por niveles de hemoglobina (Hb), leve con niveles normales de 12,0-15,0 g/dL, moderada de 8-12,0 g/dL, moderadamente grave de 6-8 g/dL y grave inferior a 6 g/dL². La Talasemia (Tal) es un trastorno autosómico recesivo, frecuente; caracterizado por la síntesis reducida o ausente de subunidades de hemoglobina α o β -globina. Suele estar causado por variantes en los genes *HBA2*, *HBA1* o *HBB*. La enfermedad va desde formas asintomáticas hasta anemias microcíticas hipocrómicas graves³.

Material y métodos. El universo de estudio se conformó de 229 muestras, captadas de 2013 a 2018, con EH diagnosticada por una prueba de fragilidad osmótica positiva (prueba de lisis de glicerol acidificado o criohemólisis) y >5% de esferocitos en el frotis sanguíneo. Se detectaron 19 muestras con sospecha de Tal por presentar microcitosis (VCM<80fL) e hipocromía (HCM<27pg). Se realizó PCR-ARMS, PCR-TR para la detección de variantes frecuentes de Tal y EH; y secuenciación Sanger para la detección de variantes poco frecuentes de Tal.

Resultados. Se identificaron 10 individuos con α -Tal y 9 con β -Tal. En los sujetos con α -Tal se detectaron 3 variantes, dos compatibles con α -Tal asintomática y una definida como hemoglobina H. En los individuos con β -Tal se observaron 4 variantes, compatibles con β -Tal menor. Los parámetros hematológicos de acuerdo con el tipo de talasemia se muestran en la tabla 1. Encontramos que la mayoría de los individuos (15/19) presentaron EH moderada; independientemente del tipo de Tal o variante observada

Tabla 1. Parámetros hematológicos por tipo de talasemia

Tipo de Talasemia	GR (x10 ⁶ / μ L)	Hb (g/dL)	Hto (%)	VCM (fL)	HCM (pg)
α -Tal					
Asintomática	5.0 \pm 0.7	10.0 \pm 1.1	30.6 \pm 3.5	61.3 \pm 5.4	19.9 \pm 1.5
Hemoglobina H	5.10	9.8	31.5	61.8	19.2
β -Tal Menor	4.9 \pm 0.8	11.2 \pm 2.2	34.2 \pm 6.3	70.4 \pm 5.6	23.2 \pm 3.0
EH (n=146)	4 \pm 1	11.6 \pm 2.9	34.3 \pm 8.5	86.1 \pm 10.1	29 \pm 3.4

GR: Glóbulos rojos; Hb: Hemoglobina; Hto: Hematocrito; VCM: Volumen corpuscular medio; Hemoglobina corpuscular media

Tabla 2. Genotipos de las variantes asociadas con Talasemia y EH

	Genotipo Talasemia (%)	EH Leve (n)	EH Mod (n)	c.5572C>G/ c.6531C>T	c.5992C>G
α -Tal	$-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ (36.8)	3	4	1 G/G T/T	
	$_{59C>T}\alpha/\alpha\alpha$ (10.5)		2		
	$_{-FII}/-\alpha^{3.7}$ (5.3)		1		
β -Tal	$\beta^{Cd39C>T}/\beta$ (15.8)	1	2	1 C/G C/T	1 C/G
	$\beta^{IVS1:1G>A}/\beta$ (15.8)		3	2 C/G C/T	
	$\delta\beta$ -Tal Español (10.5)		2		
	$\beta^{F5C677/78-C}/\beta$ (5.3)		1	1 G/G T/T	

Mod: Moderada

Discusión. Pocos estudios han informado de la coexistencia de EH y otras patologías hematológicas. Sin embargo, en un estudio reciente se encontró una prevalencia del 6.8% para α -Tal en un grupo de 73 casos índice con HS⁴. En nuestro estudio se observa que la mayoría de los casos se clasifican como EH moderada, sin embargo, la EH más común en población mexicana es leve (datos no publicados). El alelo $-\alpha^{3.7}$ fue el que encontramos con mayor frecuencia, anteriormente se había descrito que es el más común en población mexicana (Tabla 2).

Conclusiones. La presencia de ambas patologías en un individuo podría reflejarse en un cuadro clínico con mayor afectación, sin embargo, es necesario realizar más estudios para confirmarlo.

1. Andolfo I, Russo R, Gambale A, Iolascon A. 2016. Br J Haematol. 101(11):1284-1294; 2. Perrotta S, Gallagher PG, Mohandas N. 2008. Lancet. 372(9647):1411-1426; 3. de-la-Cruz-Salcedo E, Ibarra B, Rizo-de-la-Torre L, Sánchez-López J, González-Mercado A, et al. 2016. Int J Lab Hematol. 38(5):535-542; 5. Aggarwal A, Jamwal M, Sharma P, Sachdeva M, Bansal D, et al. 2020. Br J Haematol. 188(5):784-795

GMM-03

Descripción Clínico-epidemiológica de la Ataxia Espinocerebelosa tipo 7 (SCA7) en la región central de Veracruz, México.

José Alfredo Ramírez González, *INR LGII* | César M. Cerecedo Zapata, *Centro de Rehabilitación e Integración Social CRISVER-DIF, Veracruz, México* | Yessica S. Tapia Guerrero, | Norberto Leyva Garcia, | Jonathan J. Magaña Aguirre, | jalfredormz88@gmail.com

Introducción: La SCA7 es una rara entidad neurodegenerativa, autosómica dominante por expansión inestable de repetidos CAG. Se caracteriza por disfunción cerebelosa y retinosis pigmentaria. Infrecuente a nivel mundial (

Objetivo(s): Caracterizar de manera clínica, molecular y epidemiológica a aquellos pacientes sintomáticos/presintomáticos por SCA7 así como a sus familiares inmediatos en riesgo y población control de la región centro de Veracruz De forma específica, establecer protocolos de atención multidisciplinaria y asesoramiento de familiares en riesgo.

Material(es) y Método(s): Dos fases: 1) clínica (valoraciones multidisciplinarias en protocolos de seguimiento para presintomáticos, sintomático e individuos no afectados), y 2) experimental (PCR multiplex para SCA1, 2, 3, 6 y 7 y análisis de haplotipo). Análisis estadístico correspondiente.

Resultado(s): Se realizaron un total de 210 análisis moleculares: 115 mostraron expansión patogénica en sintomáticos, 95 realizados en familiares asintomáticos en riesgo (23 presentaron alelos de penetrancia completa (>37 repetidos), 5 con alelos de penetrancia incompleta (todos con 34 repetidos) y 67 en rangos normales (10-12 repetidos), todos ellos en estado heterocigoto). La mayoría de portadores y afectados por SCA7 comparten un haplotipo común para la variante, aunque interesantemente, se encontraron nuevos marcadores sugiriendo un ancestro diferente para dicha mutación.

Conclusión(es): La clasificación de portadores implica un reto durante el tamizaje de familiares potencialmente en riesgo, permitiendo un adecuado asesoramiento genético derivando en los riesgos reproductivos, seguimiento individualizado y pronóstico. Hasta 2014 se tenían identificados 70 individuos con SCA7. Desde entonces y gracias a la implementación del presente seguimiento, la tasa de detección y la calidad de atención han incrementado considerablemente. En el presente trabajo se describe el estado actual de estas familias e individuos afectados, aportando nuevo conocimiento a esta entidad.



**DESCRIPCIÓN CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICA DE LA ATAXIA
ESPINOCEREBELOSA TIPO 7 (SCA7) EN LA REGIÓN CENTRAL DE
VERACRUZ, MÉXICO**

**RAMÍREZ GONZÁLEZ JA¹, CERECEDO ZAPATA CM², TAPIA GUERRERO YS¹
LEYVA GARCÍA N¹, MAGAÑA AGUIRRE JJ¹**

1. MEDICINA GENÓMICA, INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACIÓN INRR LGII, CDMX
2. CENTRO DE REHABILITACIÓN E INTEGRACIÓN SOCIAL CRISVER-DIF, XALAPA, VERACRUZ



Congreso Nacional de Genética Humana. La Paz, BCS, Mx. Noviembre, 2021

INTRODUCCIÓN La SCA7 es una enfermedad hereditaria AD por expansión de repetidos CAG en *ATXN7* (3p14.1) que predispone a degeneración cerebelosa y retiniana, principalmente.^{1,2,3} Siendo una enfermedad infrecuente a nivel mundial (<1/100,000 hab), se han descrito efectos fundadores en diferentes poblaciones, incluida una gran población en la región central de Veracruz.^{2,3} Presentamos un panorama actual de SCA7, comparativo y nuevos hallazgos relacionados con esta patología.^{1,2}

MATERIAL Y MÉTODOS Se realizó un análisis clínico-molecular de 219 sujetos mediante un diseño transversal descriptivo, analítico, realizado en dos etapas: **1)** protocolos independientes, implementados acorde a sus respectivos criterios (**Fig.1A-C**) realizando caracterización clínica (genética, psicológica, neurológica y oftalmológica) y socio-demográfica.^{3,4} **2)** Análisis molecular de repetidos CAG ((CAG)_n) en SCA7 mediante Panel de PCR multiplex para SCA1,2,3,6 y 7) y de haplotipos con marcadores característicos para el efecto fundador de SCA7.^{1,3}

RESULTADOS De los 219 individuos en riesgo, se identificaron 131 positivos para SCA7, de los cuales se encontraron 24 asintomáticos (**Fig.1A y 1C**). Lo que muestra un incremento en la prevalencia en la región central de Veracruz (**Tabla 1 y Fig.2**). De manera interesante, de acuerdo al número de repetidos CAG y la edad de inicio de la enfermedad se pudieron definir 4 fenotipos (**Fig.3**) Se correlacionó la edad de defunción de forma directa con la edad de debut y e inversa con respecto al número repetidos CAG (**Fig.4A-D**), así como estado de supervivencia por fenotipos analizado (**Fig 5**).

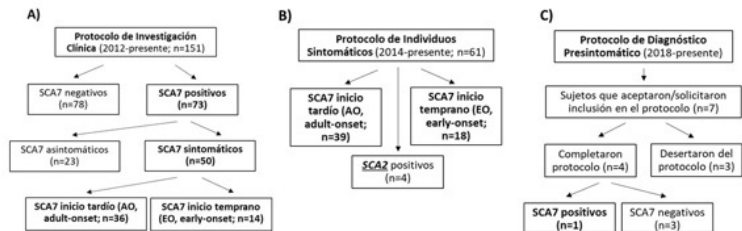


Fig. 1. Resultados de los protocolos multidisciplinares para diagnóstico y seguimiento SCA7. Protocolos independientes y tiempos en los que se implementaron, con los respectivos número de sujetos incluidos, respectivamente. *Media de edad (ME)

Tabla 1 – Prevalencia de SCA7 en Municipios de Veracruz.

Municipio	Sintomático (%)	Portador asintomático (%)	Total general (%)	Densidad de población	Prevalencia por 100,000 hab
Tlaltetela	34%	9%	43%	15,818	352.7
Coatepec	19%	4%	23%	92,127	32.5
Cosautlan	10%	5%	15%	16,353	116.0
Xalapa	8%	0%	8%	480,841	2.2
Teocelo	3%	0%	3%	16,480	24.2
Naolinco	2%	1%	3%	21,816	18.3
Córdoba	1%	0%	1%	218,153	0.45
Otros	4%	0%	4%	*****	*****
Total general	81%	19%	100%	861,588	14.5



Fig. 2. Prevalencia de SCA7 en la Región Central de Veracruz

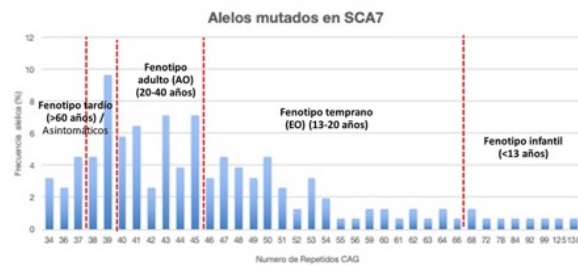


Fig. 3. Distribución alélica para repetidos CAG en SCA7. Se observan el número de repetidos más frecuentes, correlacionando con fenotipos y edades de presentación: (asintomáticos o tardío en >60a con 34-39 CAG; adulto/AO con debut entre los 20-40a y CAG entre 40-45; temprano/EO con debut entre los 13-20a y CAG entre 40-45 e infantil (<13a) y CAG >67

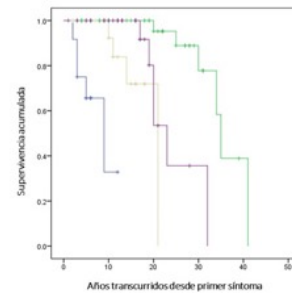


Fig. 5. Análisis de supervivencia en SCA7 acorde al tiempo de evolución desde el primer síntoma y fenotipo según tamaño de expansión CAG identificada

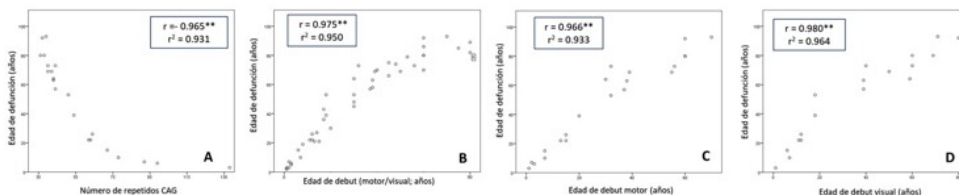


Fig. 4. Correlaciones clínicas y moleculares entre A) edad de defunción (ED) y número de repetidos CAG; B) ED y la edad de debut (motor/visual); C) ED y la edad de debut de síntomas motores; D) ED y la edad de debut de síntomas visuales

REFERENCIAS 1. Magaña, J. J., et al. Clinical genetics (2014), 85(2), 159–165. 2. Rodríguez, M., et al. Cerebellum (2013), 12(6), 902–905. 3. Velázquez-Pérez, L., Cerecedo-Zapata, C. M., et al. Neurogenetics (2015), 16(1), 11–21. 4. Tercero-Pérez, K., et al. Cerebellum (2019), 18(3), 397–405.

CONCLUSIONES Se presenta el panorama actual de la cohorte más grande de casos con SCA7 reportada a nivel mundial^{1,2,3}, identificando fenotipos conforme a la expansión CAG y aspectos clínicos. El estudio de esta población favorecerá implementar nuevas estrategias de diagnóstico, seguimiento y tratamiento de la patología.

GMM-04

Enfermedad de Kawasaki asociada a variante no descrita en STAT3

Estefanía Durán Sánchez, *Centenario Hospital Miguel Hidalgo* | Jaime López Valdez, *Centenario Hospital Miguel Hidalgo* | Estrella Enríquez García, *Centenario Hospital Miguel Hidalgo* | Martín Flores Munguía, *Centenario Hospital Miguel Hidalgo* | duranestefania414@gmail.com

Introducción: La enfermedad de Kawasaki es una de las vasculitis sistémicas más frecuentes en niños menores de 5 años. Es una enfermedad autolimitada que afecta predominantemente vasos de mediano calibre, particularmente las arterias coronarias. El síndrome de Hiper IgE es una inmunodeficiencia primaria, autosómica dominante por alteración en el transductor de señales y activador de la transcripción tipo 3 (STAT3), que condiciona un déficit en la generación de células Th17 a partir de células T CD4 +; caracterizado por eccema, infección estafilocócica recurrente, IgE elevada, eosinofilia, facies tosca, alteración dental, en tejido conectivo, esquelético y vascular.

Objetivo(s): Describir el primer paciente con enfermedad de Kawasaki asociada a síndrome de Hiper-IgE.

Material(es) y Método(s): Se realizó estudio clínico, paraclínico y de exoma empleando el kit TruSeq RapidExome de Illumina en paciente masculino con síndrome de Hiper-IgE con enfermedad de Kawasaki.

Resultado(s): Masculino de 16 meses, con retraso del neurodesarrollo y facies tosca. A los 8 meses debutó con enfermedad de Kawasaki incompleta, descartándose infección por SARS COV2, tratado con inmunoglobulina. Posteriormente presentó dermatosis en tronco con ulceraciones y costras mielicas persistentes, queilosis, hepatomegalia y lesión ósea en miembro superior izquierdo. Los paraclínicos refieren IgE 830 U e hiper eosinofilia. El estudio del exoma detectó una variante heterocigota probablemente patógena c.1123G> A, p. Val375P en el gen STAT3.

Conclusión(es): STAT3 actúa como un factor de transcripción central de múltiples receptores de citocinas y factores de crecimiento que regulan las respuestas antimicrobianas y la supervivencia celular; tal desregulación podría conducir a la presencia del síndrome de Kawasaki en el paciente. El abordaje integral de la enfermedad de Kawasaki en pacientes con retraso del neurodesarrollo global, dismorfias y afección cutánea debe incluir la cuantificación de inmunoglobulinas para sospechar inmunodeficiencias primarias como el síndrome de Hiper-IgE.

Enfermedad de Kawasaki asociada a variante no descrita en STAT3

Estefanía Durán Sánchez 1, López-Valdez Jaime 2, Enríquez García Estrella 3, Flores-Munguía Martín 4

Centenario Hospital Miguel Hidalgo

1 Medico pasante de servicio social

2 Departamento de Genética

3 Departamento de Pediatría

4 Departamento de Inmunología

Clínica

jasalo@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Kawasaki es una de las vasculitis sistémicas más frecuentes en niños menores de 5 años. Es una enfermedad autolimitada que afecta predominantemente vasos de mediano calibre, particularmente las arterias coronarias. El síndrome de Hiper IgE es una inmunodeficiencia primaria, autosómica dominante por alteración en el transductor de señales y activador de la transcripción tipo 3 (STAT3), que condiciona un déficit en la generación de células Th17 a partir de células T CD4 +; caracterizado por eccema, infección estafilocócica recurrente, IgE elevada, eosinofilia, facies tosca, alteración dental, en tejido conectivo, esquelético y vascular.

OBJETIVOS

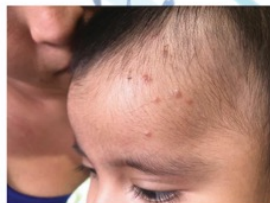
Describir el primer paciente con enfermedad de Kawasaki asociada a síndrome de Hiper-IgE.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó estudio clínico, paraclínico y de exoma empleando el kit TruSeq RapidExome de Illumina en paciente masculino con síndrome de Hiper-IgE con enfermedad de Kawasaki.

RESUMEN

Masculino de 16 meses, con retraso del neurodesarrollo y facies tosca. A los 8 meses debutó con enfermedad de Kawasaki incompleta, descartándose infección por SARS COV2, tratado con inmunoglobulina. Posteriormente presentó dermatosis en tronco con ulceraciones y costras melicas persistentes, queilosis, hepatomegalia y lesión ósea en miembro superior izquierdo. Los paraclínicos refieren IgE 830 U e hiper eosinofilia. El estudio del exoma detectó una variante heterocigota probablemente patogénica c.1123G> A, p. Val375P en el gen STAT3.



CONCLUSIÓN

STAT3 actúa como un factor de transcripción central de múltiples receptores de citocinas y factores de crecimiento que regulan las respuestas antimicrobianas y la supervivencia celular; tal desregulación podría conducir a la presencia del síndrome de Kawasaki en el paciente. El abordaje integral de la enfermedad de Kawasaki en pacientes con retraso del neurodesarrollo global, dismorfias y afección cutánea debe incluir la cuantificación de inmunoglobulinas para sospechar inmunodeficiencias primarias como el síndrome de Hiper-IgE.

GMM-05

Identificación De Características Extrahematológicas Sugestivas De Neutropenia Congénita Grave Tipo 4

Larissa López Rodríguez, *Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán* | Yevgeniya Svyryd , *Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán* | Pamela Rivero García, *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 rara autosómica recesiva, resultado de mutaciones en el gen G6PC3. Frecuentemente presenta manifestaciones extrahematológicas como patrón venoso superficial prominente cardiopatía congénita y alteraciones urogenitales. Su prevalencia es desconocida, solo 105 casos han sido reportados

Objetivo(s): Definir el espectro sintomático multisistémico extrahematológico que caracteriza a la NCGT4, que justifique la búsqueda de mutaciones en el gen G6PC3 y permita la confirmación diagnóstica

Material(es) y Método(s): Se revisaron 2,249 expedientes, del archivo clínico del Instituto, enero-2000 a diciembre-2020 para neutropenia (CIE-10:D70), integrándose dos grupos de estudio, sindrómico, neutropenias con manifestaciones extrahematológicas y neutropenias aisladas. Se excluyeron neutropenias secundarias. Se obtuvo consentimiento informado, se investigaron antecedentes familiares, historia clínica, exploración física, obteniéndose muestra de sangre para extracción de ADN y secuenciación del gen G6PC3 por Sanger

Resultado(s): Se reclutaron 20 pacientes: 10 sindrómicos y 10 aislados. Ambos grupos con relación hombre-mujer de 1:4 y mediana de edad al diagnóstico de 32 años. Las manifestaciones extrahematológicas más frecuentes en los casos sindrómicos fueron: patrón venoso superficial prominente, alteraciones cardiovasculares y urogenitales en ese orden. En tres pacientes, 2 mujeres y un hombre, se identificó una variante patogénica [c.210delC], dos homocigotos y uno heterocigoto compuesto (c.210delC/ c.199_218+1del). Las manifestaciones hematológicas fueron similares con grado variable de neutropenia, y linfocitopenia constante. En dos la trombocitopenia fue intermitente

Conclusión(es): En 3/10 (30%) de los pacientes la investigación de mutaciones en el gen G6PC3 en pacientes con las manifestaciones descritas y neutropenia grave, permitió confirmar el diagnóstico de NCGT4. La prevalencia de la enfermedad en la consulta del Instituto en 115,200 pacientes de nuevo ingreso durante el periodo señalado fue 1:38,400. La variante c.210delC fue descrita previamente en 9 casos, todos en población hispana; 5 reportados en mexicanos este año, lo que sugiere fuertemente efecto fundador para esta mutación



IDENTIFICACIÓN DE CARACTERÍSTICAS EXTRAHEMATOLÓGICAS SUGESTIVAS DE NEUTROPENIA CONGÉNITA GRAVE TIPO 4

Larissa López Rodríguez, Yevgeniya Svyryd, Pamela Rivero García, Osvaldo M. Mutchinick, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

INTRODUCCIÓN

La neutropenia congénita grave (NCG) representa un grupo de trastornos hematológicos heredados, caracterizados por una diferenciación alterada de los granulocitos neutrofílicos y alta heterogeneidad genética. Por su prevalencia de 0.1 a 8.5 casos por millón de habitantes, se consideran enfermedades raras. Mutaciones en el gen *G6PC3* corresponden a un 6% de las NCG. Este gen codifica la tercer subunidad catalítica de la glucosa-6-fosfatasa (*G6PC3*), la cual se encarga del último paso en la vía de glucogenólisis. A este déficit se le conoce como Neutropenia Congénita Grave tipo 4 (NCGT4). Se caracteriza por una afección multisistémica; como defectos cardíacos congénitos, anomalías urogenitales, patrón venoso superficial prominente, en presencia de neutropenia grave y un modo de herencia autosómico recesivo.

OBJETIVOS

Definir el espectro sintomático multisistémico extrahematológico que caracteriza a la NCGT4, que justifique la búsqueda de mutaciones en el gen *G6PC3* y permita la confirmación diagnóstica.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se revisaron 2,249 expedientes, del archivo clínico del Instituto, en un periodo de enero-2000 a diciembre-2020 para neutropenia (CIE-10:D70). Se integraron dos grupos de estudio, a) sindrómico, neutropenias con manifestaciones extrahematológicas y b) neutropenias aisladas; excluyéndose las neutropenias secundarias. Se obtuvo consentimiento informado, se investigaron antecedentes familiares, historia clínica, exploración física, obteniéndose muestra de sangre para extracción de ADN y secuenciación del gen *G6PC3* por Sanger. Se decidió iniciar la Secuenciación por el exón 1 y 6, complementándose con los exones 2-5 de ser necesario.

RESULTADOS

Se reclutó un total de 20 pacientes: 10 sindrómicos y 10 aislados. Ambos grupos con relación hombre-mujer de 1:4 y mediana de edad al diagnóstico de 32 años. Las manifestaciones extrahematológicas más frecuentes en los casos sindrómicos fueron: patrón venoso superficial prominente, alteraciones cardiovasculares y urogenitales, en ese orden (Tabla 1). En dos pacientes se identificó talla baja (<2DS). En tres casos se identificó una variante genética patogénica; de estos, dos eran del sexo femenino y uno masculino. Los primeros casos presentaron antecedente de CIV, patrón venoso superficial prominente, enfermedad inflamatoria intestinal [Tipo Crohn].

Respecto a anomalías urogenitales, el varón presentó criptorquidia bilateral y la mujer, hipertrofia de labios menores. El tercer caso, femenino, presenta soplo cardíaco en estudio, patrón venoso superficial prominente y diarrea crónica. La cuenta absoluta de neutrófilos (ANC) en estos tres casos, muestra un patrón variable de neutropenia, con periodos de recuperación y recaída. Un hallazgo importante es que la neutropenia no siempre se presenta de forma grave.

Tabla 1. Manifestaciones extrahematológicas en el grupo de sindrómicos

Características	03	05	08	09	17	21	22	06	07	14
Género	F	F	M	F	F	F	F	F	M	F
Cardiovascular	+	+					+	+	+	+
Urogenital		+				+	+	+	+	+
PVSP		+		+	+	+		+	+	+
Gastrointestina			+					+	+	+
Hipoacusia			+							
Talla	1.48	1.51	1.64	1.70	1.68	1.6	1.5	1.3	1.6	1.5
						0	6	4	2	7

BIBLIOGRAFÍA

1) Banka, S., & Newman, V. G. (2013). A clinical and molecular review of ubiquitous glucose-6-phosphatase deficiency caused by *G6PC3* mutations. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 8(1), 84. doi:10.1186/1750-1172-8-84 2) Vélez-Tirado NF, Yamazaki-Nakashimada MA, Valentín EL, et al. Severe Congenital Neutropenia Due To *G6PC3* Deficiency Case Series of Five Patients and Literature Review. *Research Square*, 2021. DOI: 10.21203/rs.3.rs-356870/v2

AGRADECIMIENTOS
Dr. Edmar O. Benítez Alonso
Dra. Jazmin Arteaga Vázquez
Dr. Juan José Morales Suarez

De los casos identificados con variante genética patogénica; el primero corresponde a genotipo heterocigoto compuesto para la variante c.210delC (p.F71Sfs*46) y c.199_218+1del (p.I67Vfs*13). Los otros dos casos corresponden a homocigotos para la variante c.210delC (p.F71Sfs*46). Otros hallazgos hematológicos identificados fue la presencia de trombocitopenia intermitente en los dos casos homocigotos; así como linfocitopenia constante en todos los casos, independientemente del genotipo (Tabla 2).

Tabla 2. Resultados clínicos y moleculares en pacientes con neutropenia

Características	Caso 1	Caso 2	Caso 3
Diagnóstico de referencia	Anemia	Neutropenia cíclica (2004)	Pancitopenia (2017)
Trombocitopenia intermitente <150,000 plaquetas/mm ³	245,000 - 573,000	17,000 - 257,000	91,000 - 448,000
Linfocitopenia <1000 células/mm ³	175 - 825	171-780	257-884
Genotipo <i>G6PC3</i> (secuencia de referencia individuo sano NM_138387.3)	[c.199-218+1del] + [c.210delC]	[c.210delC] + [c.210delC]	[c.210delC] + [c.210delC]

En el caso 2, se realizó estudio de extensión a familiares. Se identificó que ambas familias son originarias de Portezuelo, Jiquipilco, Estado de México; ranchería con una población total de 815 habitantes, en estudio por nuestro grupo. La secuenciación identificó 5 portadores de la mutación (Fig. 1) y dos casos en estado homocigoto. La paciente IV.4 presenta hernia inguinal bilateral, antecedente de soplo e infecciones recurrentes. El paciente IV.5 presentó criptorquidia bilateral e infecciones recurrentes.

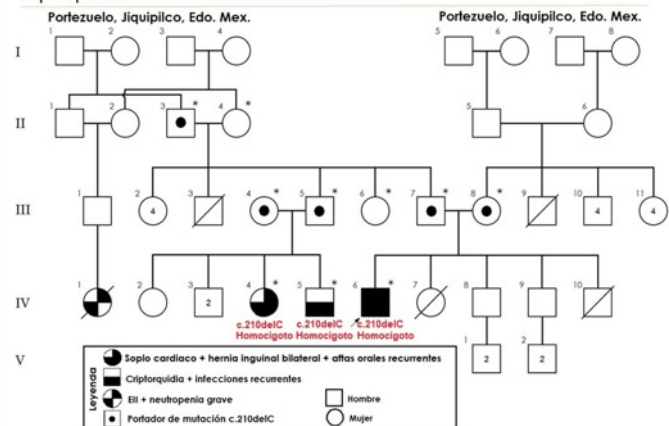


Figura 1. Genealogía caso 2, se identifican 5 familiares portadores en estado heterocigoto de la mutación c.210delC (individuos II.3, III.4, III.5, III.7, III.8) y dos homocigotos para la mutación (IV.4 y IV.5). Asterisco señala los individuos que fueron explorados clínicamente y se les realizó el estudio molecular

CONCLUSIONES

Nuestro estudio muestra que la búsqueda en pacientes con neutropenia grave la presencia de manifestaciones extrahematológicas asociadas permite identificar casos de NCGT4 para confirmación molecular. La prevalencia de la enfermedad en el INCMNSZ durante el periodo estudiado en un total de 115,197 nuevos ingresos fue de 1:38,400 pacientes. En los pacientes con la forma aislada no se identificaron mutaciones, lo que confirma que la NCGT4, debida a mutaciones en el gen *G6PC3* se encuentra asociada con manifestaciones extrahematológicas. La variante c.210delC (p.F71Sfs*46) ha sido descrita previamente en 9 casos, todos en población hispana; 5/9 casos fueron reportados en mexicanos este año. El diagnóstico de la NCGT4 permite realizar estudios de extensión a familiares, detección de portadores, brindar tratamiento y asesoramiento genético oportuno.

GMM-06

Identificación de nueva variante homocigota del gen NKX6-2 en un caso de leucodistrofia hipomielinizante

Victor Ruben De Jesus 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: Las leucodistrofias hipomielinizantes son un grupo de enfermedades hereditarias con heterogeneidad clínica y genética, ocasionadas por alteraciones en la mielina de la sustancia blanca del SNC. En 2017 se identificó que variantes en ambos alelos de NKX6-2 con pérdida de función se asocian a una enfermedad de penetrancia completa y expresividad variable con afectación neurológica, el gen codifica para un factor de transcripción que participa principalmente en el desarrollo de oligodendrocitos, lo que explica el cuadro clínico de estos pacientes, al momento se han reportado 33 casos con enfermedad asociada a NKX6-2.

Objetivo(s): Presentación de caso clínico de leucodistrofia hipomielinizante.

Material(es) y Método(s): Historia clínica, estudios de gabinete, NGS (Illumina).

Resultado(s): Femenino de 11 años, producto de segunda gestación de padres no consanguíneos, originarios de Tlaxcala. Nacimiento a término vía abdominal con peso 3350 g, talla 51 cm, Apgar 9/9. Al nacer presenta hipotonía y nistagmo horizontal, posteriormente retraso global del desarrollo severo. Desde los primeros 2 años de vida espasticidad generalizada progresiva, fallo de medro, alteración en el mecanismo de la deglución y ERGE (sonda de gastrostomía a los 4 años). Antecedente de displasia de cadera bilateral y múltiples hospitalizaciones por infecciones respiratorias. Exploración física: talla 114 cm (

Conclusión(es): Se reporta una paciente con una variante homocigota probablemente patogénica (PVS1, PM2) en NKX6-2, un gen recientemente asociado al grupo de leucodistrofias hipomielinizantes.



Identificación de nueva variante homocigota del gen *NKX6-2* en un caso de leucodistrofia hipomielinizante

Victor 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: Leucodistrofia hipomielinizante, *NKX6-2*.



INTRODUCCIÓN

Las leucodistrofias hipomielinizantes son un grupo de enfermedades hereditarias con heterogeneidad clínica y genética, ocasionadas por alteraciones en la mielina de la sustancia blanca del SNC.^{1,2} En 2017 se identificó que variantes en ambos alelos de *NKX6-2* con pérdida de función se asocian a una enfermedad de penetrancia completa y expresividad variable con afectación neurológica, el gen codifica para un factor de transcripción que participa principalmente en el desarrollo de oligodendrocitos, lo que explica el cuadro clínico de estos pacientes, al momento se han reportado 33 casos con enfermedad asociada a *NKX6-2*.^{3,4}

Objetivo: presentación de caso clínico de leucodistrofia hipomielinizante.

MATERIALES Y MÉTODOS



RESUMEN CLÍNICO

- Femenino de 11 años, producto de segunda gestación de padres no consanguíneos, originarios de Tlaxcala. Nacimiento a término vía abdominal con peso 3350 g, talla 51 cm, Apgar 9/9. Al nacer presenta hipotonía y nistagmo horizontal, posteriormente retraso global del desarrollo severo. Desde los primeros 2 años de vida espasticidad generalizada progresiva, fallo de medro, alteración en el mecanismo de la deglución y ERGE (sonda de gastrostomía a los 4 años). Antecedente de displasia de cadera bilateral y múltiples hospitalizaciones por infecciones respiratorias.
- Exploración física: talla 114 cm (<P1), peso 10.8 kg (<P1), PC 49 cm (<P1); dolicocefalia, frente estrecha, cejas gruesas, apiñamiento dental, extremidades hipotróficas, cuadríparasia espástica, hiperreflexia generalizada, respuesta plantar extensora (fig. 1).
- RM cerebral (2017): disminución de volumen cortico-subcortical generalizado de predominio frontotemporal bilateral, hipoplasia de cuerpo calloso, leucomalacia periventricular frontal bilateral, lesiones desmielinizantes supratentoriales a nivel frontoparietal bilateral.
- Panel de leucodistrofias, 446 genes analizados (con consentimiento informado): *NKX6-2* con variante c.216del (p.Gly74Alafs*114) en estado homocigoto (tabla 1). Sin estudio a los padres, se otorgó asesoramiento genético.



Figura 1. Características clínicas de la paciente.

Variante en gen	Variante en proteína	Tipo de variante (Patogenicidad)
c.216del	p.Gly74Alafs*114	Probablemente patogénica

Tabla 1. Resultado de secuenciación por NGS de *NKX6-2* (NM_177400.2).

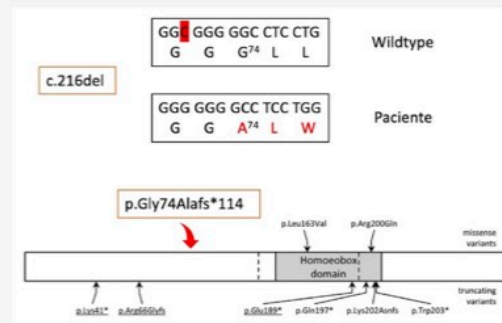


Figura 2. Se muestra la variante en la secuencia de nucleótidos y en la secuencia de aminoácidos, se observa la alteración a partir del aminoácido 74. Las líneas punteadas señalan el sitio de unión de exones.

DISCUSIÓN

Se reporta un caso de leucodistrofia hipomielinizante que presenta una variante en estado homocigoto probablemente patogénica en *NKX6-2*, la clasificación de patogenicidad se realizó con los criterios PVS1, por producirse un corrimiento del marco de lectura y un codón de paro prematuro, y PM2, debido a su ausencia en bases de datos poblacionales; el cambio en el marco de lectura ocurre dentro del exón 1 (fig. 2) alterando el resto de la proteína, incluyendo al homeodominio que es fundamental para la función de este factor de transcripción. Cabe señalar que el cuadro clínico presentado (retraso global del desarrollo severo, nistagmo, espasticidad progresiva, hipomielinización) es muy similar a otros casos con variantes nulas en *NKX6-2* reportados previamente.⁴

Por todo lo anterior y considerando que los casos de enfermedad asociada a *NKX6-2* se ocasionan por pérdida de función de la proteína, consideramos que el cuadro clínico de la paciente se originó por la variante reportada.

CONCLUSIÓN

Se reporta una paciente con una variante homocigota probablemente patogénica en *NKX6-2*, un gen recientemente asociado al grupo de leucodistrofias hipomielinizantes.

Bibliografía:

- Wolf NI, et al. Nat Rev Neurol. 2021;17(2):88-103.
- Helman G, et al. Ann Clin Transl Neurol. 2020;7(1):144-152.
- Chelban V, et al. Am J Hum Genet. 2017;100(6):969-977.
- Chelban V, et al. Eur J Neurol. 2020;27(2):334-342.

GMM-07 Impacto de la clozapina sobre la reducción de la edad epigenética mediante la hipometilación de genes que intervienen en la vía de la longevidad.

Blanca Estela Pérez Aldana, *1*Doctorado en Ciencias Biológicas y de la Salud, UAM/2Depto. de Genética, INNNMVS | José Jaime Martínez Magaña, *3*Laboratorio de Genómica de Enfermedades Psiquiátricas y Neurodegenerativas, INMEGEN | Yerye Gibrán Mayén Lobo, *Depto. de Sistemas Biológicos, UAM-Xochimilco* | David José Dávila Ortiz de Montellno, *Depto. de Genética, INNNMVS* | Carlos Luis Aviña Cervantes, *Depto. de Psiquiatría, INNNMVS* | Alberto Ortega Vázquez, *Depto. de Sistemas Biológicos, UAM Xochimilco* | Alma Delia Genis Mendoza, *Laboratorio de Genómica de Enfermedades Psiquiátricas y Neurodegenerativas, INMEGEN* | Emanuel Sarmiento, *Hospital Psiquiátrico Infantil Juan N Navarro* | Ernesto Soto Reyes Solís, *Depto. de Ciencias Naturales, UAM-Cuajimalpa* | Isela Esther Juárez Rojop, *División Académica de Ciencias de la Salud, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco (UJAT)* | Carlos Alfonso Tovilla Zarate, *División Académica Multidisciplinaria de Comalcalco, UJAT.* | Thelma Beatriz Gonzalez Castro, *División Académica Multidisciplinaria de Jalpa de Méndez, UJAT.* | Humberto Nicolini, *Laboratorio de Genómica de Enfermedades Psiquiátricas y Neurodegenerativas, INMEGEN* | Marisol López López, *Depto. de Sistemas Biológicos, UAM Xochimilco* | Nancy Monroy Jaramillo, *Depto. de Genética, INNNMVS* | blankita0807@gmail.com

Introducción: Los pacientes con trastornos psicóticos presentan un riesgo de mortalidad elevado en comparación con la población general. Algunos estudios a largo plazo han demostrado efectos benéficos de los antipsicóticos; en especial, el tratamiento continuo con clozapina (CLZ) se asocia con tasas de mortalidad significativamente menores comparado con otros antipsicóticos; aunque se desconocen los mecanismos de dicho efecto se cree que podría deberse a cambios en la metilación del DNA,

Objetivo(s): Explorar el efecto de la CLZ sobre la edad epigenética y el metiloma en el DNA de 32 pacientes con trastornos psicóticos vs. 56 pacientes sin tratamiento antipsicótico (naïve AP).

Material(es) y Método(s): A partir de DNA de sangre periférica, se analizó el metiloma mediante el microarreglo Infinium MethylationEPIC en 32 pacientes con trastornos psicóticos tratados con CLZ y de 56 pacientes con trastornos psiquiátricos naïve-AP (protocolo INNN_38/19). Se determinó la delta de edad (Δ) como la diferencia entre la edad epigenética (calculada con los relojes de Hannum, Horvath y PhenoAge) y la edad cronológica.

Resultado(s): Este análisis reveló que la Δ de edad fue significativamente menor y similar para los tres relojes en los pacientes tratados con CLZ vs. los pacientes naïve-AP, lo cual sugiere que la CLZ influye en la edad epigenética en leucocitos. Además, identificamos 44,716 sitios diferencialmente metilados; incluyendo 13,483 genes entre ambos grupos. 87.7% de ellos estuvieron hipometilados en los pacientes tratados con CLZ. Estos sitios incluyeron genes de rutas de longevidad, tales como ADCY1-ADCY9, ADIPOR1, AKT1. Además, en el subenriquecimiento de interacción proteína-proteína se identificaron interacciones con la vía de señalización de AMPK y señalización de la insulina.

Conclusión(es): La CLZ causa cambios en el metiloma del DNA que conducen a una menor Δ de edad en pacientes con trastornos psicóticos. Se requieren estudios longitudinales para confirmar nuestras observaciones de un probable efecto geroprotector de la CLZ.



IMPACTO DE LA CLOZAPINA SOBRE LA REDUCCIÓN DE LA EDAD EPIGENÉTICA MEDIANTE LA HIPOMETILACIÓN DE GENES QUE INTERVIENEN EN LA VÍA DE LA LONGEVIDAD



Blanca Estela Pérez-Aldana ¹, José Jaime Martínez-Magaña ², Yerye Gibrán Mayén-Lobo ³, David José Dávila-Ortiz de Montellano ⁴, Carlos Luis Aviña-Cervantes ⁵, Alberto Ortega-Vázquez ³, Alma Delia Genis-Mendoza ², Emanuel Sarmiento ⁶, Ernesto Soto-Reyes Solís ⁷, Isela Esther Juárez-Rojop ⁸, Carlos Alfonso Tovilla-Zarate ⁹, Thelma Beatriz Gonzalez-Castro ¹⁰, Humberto Nicolini ², Marisol López-López ³, Nancy Monroy-Jaramillo ^{4*}

1 Doctorado en Ciencias Biológicas y de la Salud, Universidad Autónoma Metropolitana. 2 Laboratorio de Genómica de Enfermedades Psiquiátricas y Neurodegenerativas, Instituto Nacional de Medicina Genómica. 3 Departamento de Sistemas Biológicos, Universidad Autónoma Metropolitana, Xochimilco. 4 Departamento de Genética, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez. 5 Departamento de Psiquiatría, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez. 6 Dirección general, Hospital Psiquiátrico Infantil Juan N Navarro. 7 Departamento de Ciencias Naturales, Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Cuajimalpa. 8 División Académica de Ciencias de la Salud, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, Villahermosa Tabasco. 9 División Académica Multidisciplinaria de Comalcalco, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, Comalcalco, Tabasco. 10 División Académica Multidisciplinaria de Jalpa de Méndez, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, Jalpa de Méndez, Tabasco.

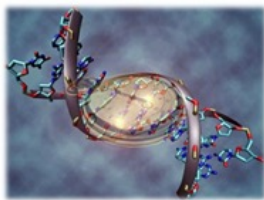
Introducción

Los pacientes con trastornos psicóticos presentan un riesgo de mortalidad elevado en comparación con la población general¹⁻³. En este sentido, los estudios a largo plazo han demostrado efectos beneficios de los antipsicóticos⁴⁻⁶. Por ejemplo, el tratamiento continuo con clozapina (CLZ) se asocia con tasas de mortalidad significativamente menores que con otros antipsicóticos; sin embargo, se desconocen los mecanismos de este efecto geroprotector.

Objetivo

Explorar el efecto de la CLZ sobre la edad epigenética y el metiloma en el DNA de 32 pacientes con trastornos psicóticos bajo tratamiento con CLZ vs. 56 pacientes con trastornos psiquiátricos sin tratamiento antipsicótico previo (naïve AP).

Materiales y métodos



Cálculo Δ edad = edad epigenética - edad cronológica mediante ChAMP en plataforma R.



Microarreglo Infinium Methylation EPIC.



Extracción de DNA a partir de muestras de sangre periférica.



32 pacientes con trastornos psicóticos tratados con CLZ (INNN, protocolo 38/19).
56 pacientes con trastornos psiquiátricos naïve-AP (de otras instituciones).

Resultados

Identificamos 44,716 sitios con metilación diferencial; 87.7% de ellos se encontraron hipometilados y el 12.3% hipermetilados. Al comparar la Δ edad entre ambos grupos observamos diferencias significativas en los tres relojes epigenéticos: Horvath ($p=0.0018$), Hannum ($p=6.07e-6$), PhenoAge ($p=0.0079$) (Figura 1).

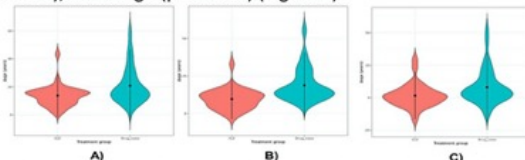


Figura 1. Gráficos de violín mostrando la comparación de Δ edad entre pacientes tratados con CLZ y pacientes sin tratamiento previo con fármacos estimados mediante el uso de relojes epigenéticos de: A) Horvath, B) Hannum y C) PhenoAge.

Resultados

El enriquecimiento de vías con los sitios hipometilados identificó la vía de regulación de la longevidad incluyendo a los genes *ADCY1-ADCY9*, *ADIPOR*, *AKT1*, y *FOXO*, entre otros. El análisis de subenriquecimiento de interacción proteína-proteína mostró interacción con AMPK y con la vía de regulación de la insulina (Figura 2).

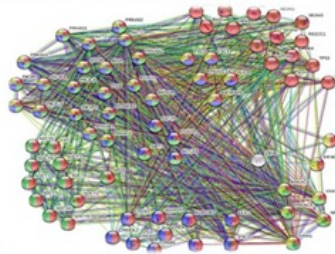


Figura 2. Interacción proteína-proteína. Las proteínas implicadas en la vía reguladora de la longevidad se destacan en colores rojo y verde, respectivamente; mientras que las proteínas de señalización de AMPK y las proteínas de la vía de señalización de la insulina se muestran en azul y amarillo, respectivamente.

Discusión y Conclusiones

- Se realizó el primer análisis de metilación diferencial en una población latinoamericana entre pacientes tratados con CLZ con psicosis refractaria y pacientes con trastornos psiquiátricos sin tratamiento previo con antipsicóticos.
- Se encontró una reducción significativa en la edad epigenética en pacientes masculinos, similar a los datos reportados previamente⁷.
- Se encontró que la vía de señalización del estrógeno estaba hipometilada, incluido el gen *ESR1*, curiosamente, algunas de sus variantes genéticas se han asociado con la longevidad en humanos^{8,9}.
- Se encontró que *FOXO1* y *FOXO3* están enriquecidos en la vía reguladora de la longevidad, donde interactúan con las proteínas de señalización AMPK y con la vía de señalización de la insulina. Se ha propuesto que la acción de estos genes puede retrasar el envejecimiento¹⁰⁻¹³, a través de mecanismos como la autofagia o la lipofagia, entre otros^{14,15}.
- Nuestros hallazgos plantean un mecanismo interesante que debe explorarse para mejorar la esperanza de vida y mejorar los efectos del envejecimiento de los pacientes tratados con CLZ.

Agradecimientos

Conacyt por beca de posgrado No. 766012

Bibliografía

- Wallen, E.R., et al. 2015. *JAMA Psychiatry* 72, 334-341.
Dregan, A., et al. 2020. *PLoS One* 15, e0230674.
Hjorthøj, C., et al. 2017. *Lancet Psychiatry* 4, 295-301.
Soontornnyomkij, V., et al. 2019. *Front. Psychiatry* 10, 251.
Khan, A., et al. 2013. *JAMA Psychiatry* 70, 1091-1099.
Schneider-Thoma, J., et al. 2018. *Lancet Psychiatry* 5, 653-663.
Higgins-Chen, A.T., et al. 2020. *Biol. Psychiatry* 88, 224-235.
Corbin, R.M., et al. 2011. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 66, 51-55.
Hjorthøj, C., et al. 2017. *Lancet Psychiatry* 4, 295-301.
Han, S., et al. 2020. *Sci. Rep.* 10, 19148.
Lee, J.C., et al. 2013. *Cell* 155, 57-69.
Li, Y., et al. 2009. *Hum. Mol. Genet.* 18, 4897-4904.
Murtaza, G., et al. 2017. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 3494289.
Tsa, N., et al. 2018. *Gene* 648, 97-105.
Pino, E., et al. 2014. *Hum. Mol. Genet.* 23, 1435-1452.

GMM-08 Marcadores genéticos predictivos asociados con el metabolismo óseo en la enfermedad de Legg-Calvé-Perthes (ELCP) en pacientes mexicanos

Blanca Lucia Cruz Ortiz, Instituto Politécnico Nacional, Instituto Nacional de Rehabilitación LGII | Elba Reyes Maldonado, Instituto Politécnico Nacional | Edgar Hernández Zamora, Instituto Nacional de Rehabilitación LGII | Leonora Casas Ávila, Instituto Nacional de Rehabilitación LGII | lucy_cruz7@hotmail.com

Introducción: La ELCP una osteonecrosis de la cabeza femoral en niños. Con prevalencia 0.4-29/100000 niños

Objetivo(s): Determinar las asociaciones de SNVs en los genes TNFRSF11A (rs3018362), TNFRSF11 (rs12585014), TNFRSF11B (rs2073618), IL-6 (-174 rs1800795 y -572 rs1800796) y COL1A1 (rs2586498), con ELCP en pacientes mexicanos.

Material(es) y Método(s): Estudio de casos (n= 23) y controles (n=46). Se genotipificó por PCR tiempo real (sondas TaqMan). Las variables se expresan como media \pm sd o como %. Las frecuencias se compararon por prueba de chi-cuadrada; el equilibrio Hardy-Weinberg y la razón de momios (OR, IC 95%) con el programa PAST 4.03 y la asociación de genotipos con modelos de herencia, con el programa SNPStats. Un valor de p

Resultado(s): Los casos con ELCP con edad promedio 16.87 \pm 11.31 años, peso 46.21 \pm 15.02Kg, talla 1.49 \pm 0.23m e IMC 20.23 \pm 2.84Kg/m². El genotipo G/C del IL6 rs1800795 se asoció con riesgo (p0.03; OR 2.89, IC 95% [1.104-7.61]); al ajustar los datos por edad e IMC, los genotipos G/C-C/C se asocian con riesgo con el modelo dominante (p=0.033; OR 3.83, IC 95% [1.08-13.54]). Al ajustar los datos con el FV, los genotipos G/C-C/C del IL6 rs1800795 (p0.025; OR 4.90, IC 95% [1.14-21.04]) y G/C-G/G del TNFRSF11B rs2073618 (p0.033; OR 4.34 (1.04-18.12) se asociaron con riesgo en el modelo dominante.

Conclusión(es): Los portadores de al menos un alelo C (G/C y C/C) del SNV del gen IL6 rs1800795 tienen aproximadamente 5 veces más riesgo y los portadores de al menos un alelo G (G/C-G/G) del SNV del gen TNFRSF11B rs2073618 tienen 4 veces mayor riesgo de ELCP.

GMM-09 Medicina personalizada en síndromes miasténicos congénitos, importancia del diagnóstico molecular a propósito de 2 casos del HIMFG.

Mariana Zamora Ángeles, Hospital Infantil de México Federico Gómez | zamoramariana20@gmail.com

Introducción: Los síndromes miasténicos congénitos se caracterizan por una gran cantidad de manifestaciones clínicas entre las que destaca la hipotonía. Son padecimientos con heterogeneidad genética con más de 30 genes reportados, los cuales se clasifican dependiendo de su efecto en la unión neuromuscular.

Objetivo(s): Describir características clínicas y variantes moleculares de 2 pacientes, así como el impacto que tuvieron en su tratamiento farmacológico.

Material(es) y Método(s): Se presentan 2 pacientes conocidos en el Departamento de Genética del Hospital Infantil de México Federico Gómez referidos por síndrome de niño hipotónico. Se realizó historia clínica y exploración física completa, además de árbol genealógico de 3 generaciones, integrándose una probable enfermedad neuromuscular de origen genético. En ambos pacientes, previo consentimiento informado y asesoramiento genético preprueba, se tomaron muestras biológicas para panel de genes de enfermedades neuromusculares. En laboratorio externo al HIMFG se realizó extracción de DNA y secuenciación masiva en paralelo por método de síntesis de 131 genes asociados a este tipo de enfermedades.

Resultado(s): Paciente 1: Se encontró una variante homocigota en el gen PREPL c.434del (p.Leu145Tyrfs*9) clasificada como patogénica, compatible con síndrome miasténico tipo 22. Encontramos evidencia sobre pacientes con esta enfermedad que presentan mejoría clínica con el uso de inhibidores de acetil colinesterasa. Paciente 2: Se encontró una variante homocigota clasificada como patogénica en el gen COLQ c.1195+2T>C la cual no ha sido reportada en ClinVar ni ExAC, compatible con miastenia gravis congénita tipo 5. En estos pacientes están contraindicados los inhibidores de la acetil colinesterasa y se benefician con agonistas B adrenérgicos.

Conclusión(es): Al ser entidades indistinguibles clínicamente, el estudio molecular nos permitió brindar un tratamiento farmacológico específico para cada uno de nuestros pacientes, los cuales han presentado mejoría significativa desde el inicio del mismo. Por tal motivo podemos hablar hoy de medicina personalizada.



Medicina personalizada en síndromes miasténicos congénitos, importancia del diagnóstico molecular a propósito de 2 casos del Hospital Infantil de México Federico Gómez.



Zamora-Ángeles Mariana 1. Moreno-Salgado Rodrigo H 2. Reyes-de la Rosa Alejandra del P. 3.
1. Residente de primer año. 2. Jefe de servicio. 3. Médica Adscrita; Departamento de Genética Médica Hospital
Infantil de México Federico Gómez, 06720, CDMX. moreno@himfg.edu.mx

Introducción

Los síndromes miasténicos congénitos son enfermedades causadas por variantes patogénicas (VP) en genes relacionados con la unión neuromuscular. Se clasifican en presinápticos, sinápticos y posinápticos. Presentan heterogeneidad de locus con más de 30 genes reportados. Se caracterizan por una gran cantidad de manifestaciones clínicas entre las que destaca la hipotonía.

Objetivos

Describir características clínicas y variantes moleculares de los pacientes, así como el impacto que tuvieron en su tratamiento.

Material y métodos

Se presentan 2 pacientes conocidos en el Departamento de Genética del Hospital Infantil de México Federico Gómez referidos por síndrome de niño hipotónico. Se realizó historia clínica y exploración física completa, además de árbol genealógico de 3 generaciones, integrándose una probable enfermedad neuromuscular de origen genético. Se hizo análisis de genes relacionados con alteraciones neuromusculares mediante secuenciación de segunda generación.

Resultados

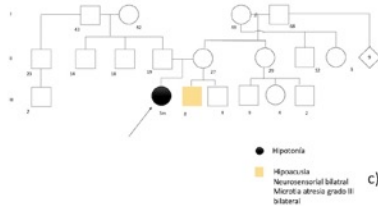
Paciente 1

Femenino de 5 meses de edad al momento de la valoración.
Hija de padres jóvenes no consanguíneos.
Hospitalizada por desnutrición crónica agudizada grave.
Se solicita valoración al Departamento de Genética por síndrome de niño hipotónico.
Exploración física:
Perímetro cefálico de 40.5 cm (P15) Extremidades íntegras, hipotróficas, inferiores en posición en rana y con arco plantar pronunciado, signo de la bufanda positivo, signo de la gota positivo.
Sin movimientos antigravitatorios.



Estudios complementarios
RM: sin alteraciones estructurales
CPK: 47 mcg/L (10– 120 mcg/L)
USG Renal: litiasis renal izquierda.

Figuras a,b)
Fotografías clínicas
tomadas previo
consentimiento
informado
c) Árbol familiar de 3
generaciones



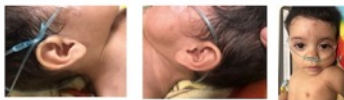
● Hiperotia
■ Hipoacusia
Neurosensorial bilateral
Miastía atrofia grado III
bilateral

Resultado estudio molecular

Variante patogénica homocigota en el gen
PREPL c.434del (p.Leu145Tyrfs*9)
Compatible Síndrome miasténico tipo 22.
Tratamiento: Inhibidores de la acetilcolinesterasa.

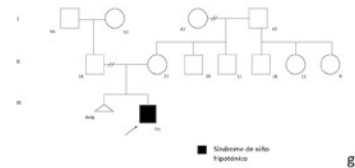
Paciente 2

Masculino de 7 meses de edad al momento de la valoración.
Hijo de padres jóvenes no consanguíneos.
Múltiples ingresos a urgencias por infecciones respiratorias.
Se solicita valoración al Departamento de Genética por síndrome de niño hipotónico.
Exploración física:
PC 42 cm (P10) Ptosis palpebral bilateral, fasciculaciones linguales, pliegue palmar transverso, signo de la gota y signo de la bufanda positivos.



Estudios complementarios
RM: sin alteraciones estructurales
CPK: 55 mcg/L (10– 120 mcg/L)

Figuras d,e,f)
Fotografías clínicas
tomadas previo
consentimiento
informado
g) Árbol familiar de 3
generaciones



Resultado estudio molecular

Variante homocigota en el gen *COLQ* c.1195+2T>C
Compatible con miastenia gravis congénita tipo 5.
Tratamiento: Agonistas B adrenérgicos.

Discusión

El gen *PREPL* codifica para una endopeptidasa involucrada en el tráfico de las vesículas de acetilcolina (ACh), por lo que VP en este gen se traducen en llenado reducido de las mismas, viéndose este tipo de pacientes beneficiados con inhibidores de la acetilcolinesterasa (AChE). La variante encontrada ha sido reportada previamente en ExAC.

El gen *COLQ* codifica para placa terminal de AChE, viéndose afectada la degradación de la ACh y llevando a saturación de sus receptores. Están indicados los agonistas B adrenérgicos, para aumentar expresión de los receptores de ACh. No reportada en ClinVar ni ExAC. Clasificada como patogénica en base a los criterios del American College of Medical Genetics, entre los cuales destaca el tipo de variante (sitio de corte y empalme) como criterio de patogenicidad fuerte.

Conclusiones

Al ser entidades indistinguibles clínicamente, el estudio molecular nos permitió brindar un tratamiento farmacológico específico para cada uno de nuestros pacientes, los cuales han presentado mejoría significativa desde el inicio del mismo.
Por tal motivo podemos hablar hoy de medicina personalizada.

Bibliografía

- 1- Finsterer, J. (2019). Congenital myasthenic syndromes. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 14(1) doi:10.1186/s13023-019-1025-5
- 2- Iyadurai, S. J. P. (2020). Congenital Myasthenic Syndromes. *Neurologic Clinics*, 38(5). 541–552. doi:10.1016/j.ncl.2020.03.004
- 3- Farmakidis, C., Pasnoor, M., Barohn, R. J., & Dimachkie, M. M. (2018). Congenital Myasthenic Syndromes: a Clinical and Treatment Approach. *Current Treatment Options in Neurology*, 20(9). doi:10.1007/s11340-018-0520-7
- 4- Lorenzoni, P. J., Scolia, R. H., Kay, C. S. K., & Werneck, L. C. (2012). Congenital Myasthenic Syndrome: A Brief Review. *Pediatric Neurology*, 46(3). 141–148. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2011.12.001
- 5- Regal L, Xin-Ming S, Seleno D. *PREPL* deficiency with or without cytochrome *c* causes a novel myasthenic syndrome. (2014) *American Academy of Neurology*

GMM-10 Microcefalia primaria autosómico recesiva tipo 5: presentación de un caso secundario a variante patogénica en estado homocigoto en el gen ASPM.

Gabriela Azucena Arenas Pérez, *Unidad de Genética Aplicada* | Eva Ramírez Arroyo, *Unidad de Genética Aplicada* | Michel Gutiérrez Cenicerros, *Hospital Psiquiátrico Infantil Dr. Juan N. Navarro* | Dora Gilda Mayén Molina, *Unidad de Genética Aplicada* | gabyazucena4@gmail.com

Introducción: La microcefalia primaria autosómico recesiva secundaria a variantes patogénicas en el gen ASPM (OMIM # 608716) se caracteriza por microcefalia congénita generalmente aislada, aunque en ocasiones se puede asociar a restricción del crecimiento intrauterino.

Objetivo(s):

Material(es) y Método(s): Paciente femenino de tres años de edad referida por neurólogo pediatra por microcefalia, peso y talla bajos y retraso del desarrollo psicomotor. Padres no consanguíneos. Producto de Gesta 1, embarazo planeado, madre de 37 años al momento de la concepción. Duo test de alto riesgo para trisomía 21 y cariotipo en líquido amniótico 46,XX. TORCH: negativo. Ultrasonido estructural normal. Obtenida por vía abdominal a las 39 SDG por preeclampsia. PC: 28 cm (

Resultado(s): Se solicitó la secuenciación del exoma completo, se identificó una variante en estado homocigoto en el gen ASPM NM_018136.4: c.7782_7783del p.(Lys2595Serfs*6). La variante causa un cambio en el marco de lectura a partir del codón 2595 lo que ocasiona un codón de paro 5 posiciones adelante. La variante ya ha sido descrita como causa de Microcefalia y clasificada como patogénica. Adicionalmente, se detectó una variante patogénica en el gen CYP21A2 en heterocigosis (portadora).

Conclusión(es): La sospecha clínica de la microcefalia primaria incluye la detección de ésta al nacimiento e incluso desde la etapa prenatal y la ausencia de alteraciones asociadas. Es importante el seguimiento de los parámetros de crecimiento en forma percentilar y plantear la búsqueda de variantes genéticas asociadas a las manifestaciones clínicas, con el fin de ofrecer un seguimiento dirigido a la paciente y anticipar complicaciones.

Microcefalia primaria autosómico recesiva Tipo 5: presentación de un caso secundario a variante patogénica en estado homocigoto en el gen *ASPM*.

Dra. Gabriela Azucena Arenas Pérez 1, Q.F.B. Eva Ramírez Arroyo 1, Dr. Michel Gutiérrez Cenicerros 2, Dra. Dora Gilda Mayén Molina 1.

1. Unidad de Genética, Hospital Ángeles Lomas. 2. Hospital Psiquiátrico Infantil Dr. Juan N. Navarro.

Introducción.

La microcefalia primaria autosómico recesiva secundaria a variantes patogénicas en el gen *ASPM* (OMIM # 608716) se caracteriza por microcefalia congénita generalmente aislada, aunque en ocasiones se puede asociar a restricción del crecimiento intrauterino. (1)

El desarrollo psicomotor inicial, generalmente no se ve afectado, sin embargo en pacientes mayores se reportan diversos grados de discapacidad intelectual. (1)

Caso clínico.

Paciente femenino de 2 años 6 meses de edad referida por neurólogo pediatra por microcefalia, peso y talla bajos y retraso del desarrollo psicomotor. Padres no consanguíneos. Producto de Gesta 1, embarazo planeado, madre de 37 años al momento de la concepción. Duo test de alto riesgo para trisomía 21 y cariotipo en líquido amniótico 46,XX. TORCH: negativo. Ultrasonido estructural normal. Obtenida vía abdominal a las 39 SDG por preeclampsia. PC: 28 cm (<P3), Talla 48 cm (<P3), Peso 2,100 g (<p3), diámetro biparietal disminuido e hipotonía. Cariotipo postnatal: 46,XX.

Estudios realizados: Tomografía axial computarizada, electroencefalograma, potenciales auditivos y visuales: normales.

Exploración física (3 años de edad): PC 40.5 cm (<P5), el cual corresponde al P50 para una niña de 3 meses de edad, Talla 93 cm (P25-50), Peso 12 kg (P5-10) peso para talla (<P5), cejas arqueadas, epicanto interno, puente nasal alto y ancho, base nasal ancha; resto sin alteraciones. Retardo en el lenguaje, inicia control de esfínteres.



Figura 1. A. Percentiles de PC para edad. B. Percentiles de talla para edad. C. Fotografías de la paciente al nacimiento, a los 3 meses, a los 6 meses y 2 años de edad.

Resultados.

Se solicitó secuenciación del exoma completo para descartar causas sindrómicas de microcefalia. Se identificó una variante en estado homocigoto en el gen *ASPM* NM_018136.4: c.7782_7783del p.(Lys2595Serfs*6).

Adicionalmente, se detectó una variante patogénica en el gen *CYP21A2* en heterocigosis (portadora).

La variante detectada en el gen *ASPM*, c.7782_7783del p.(Lys2595Serfs*6) causa un cambio en el marco de lectura a partir del codón 2595. El nuevo marco de lectura termina en un codón de paro 5 posiciones adelante.

La variante ha sido reportada como causa de Microcefalia primaria autosómico recesiva Tipo 5. (2,3) En ClinVar está catalogada como patogénica.

Discusión.

Con el resultado de la secuenciación de exoma completo y el cuadro clínico de la paciente, caracterizado por microcefalia congénita y la ausencia de defectos congénitos se confirma el diagnóstico de Microcefalia autosómica recesiva tipo 5. (4)

La etiología de la microcefalia congénita es heterogénea, la importancia de identificar dicha etiología, con estudios como el exoma completo, permite caracterizarla, excluir diagnósticos genéticos diferenciales y ofrecer un manejo personalizado a la paciente.

El padre se encuentra fuera del núcleo familiar, sin embargo se brindó asesoramiento genético a la madre y su pareja en relación al riesgo de recurrencia, también se explicó el estado de portador de la variante en *CYP21A2* de la paciente y se recomendó la búsqueda de ambas variantes en caso de desear un embarazo.

Conclusión.

La confirmación del diagnóstico de Microcefalia autosómica recesiva tipo 5 permite ofrecer un seguimiento dirigido a la paciente relacionado con el crecimiento y neurodesarrollo, la anticipación de complicaciones y el pronóstico reproductivo de los padres.

Bibliografía.

- 1) Verloes A, Drunat S, Passemard S. *ASPM* Primary Microcephaly. 2020 Apr 2. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021.
- 2) Ahmed J. J Pak Med Assoc. 2019 Dec;69(12):1812-1816.
- 3) Nicholas AK. J Med Genet. 2009 Apr;46(4):249-53.
- 4) Létard, P, Drunat, S, Vial, Y, et al. Human Mutation. 2018; 39: 319– 332

GMM-11

Miopía patológica como manifestación principal en el hallazgo de variantes genéticas responsables de vitreorretinopatías hereditarias.

David Apam Garduño, *Asociación para Evitar la Ceguera* | Cristina Villanueva Mendoza, *Asociación para Evitar la Ceguera* | Roser González Duarte, *Laboratorio DB-Gen* | Rebeca Valero, *Laboratorio DB-Gen* | Vianney Cortés González, *Asociación para Evitar la Ceguera* | david.apam@gmail.com

Introducción: La miopía “patológica” (MP) es un error refractivo mayor a $-6.00D$, presente en el 10% de la población con miopía. La MP es una manifestación del Síndrome de Stickler (SS) y de otros síndromes monogénicos (SM) con heterogeneidad clínica y genética.

Objetivo(s): Determinar la frecuencia de variantes patogénicas (VP) asociadas a SM en pacientes con diagnóstico de MP valorados en la Asociación Para Evitar la Ceguera.

Material(es) y Método(s): Se incluyeron pacientes con MP, con o sin alteraciones sistémicas, valorados entre Marzo y Junio del 2021. No se consideraron pacientes con MP secundaria glaucoma o retinopatía del prematuro. Fueron 11 casos índices (10 esporádicos y 1 familiar) donde se analizó mediante secuenciación masiva en paneles de genes asociados a enfermedades hereditarias de retina y vítreo. Se contó con firma del consentimiento informado del estudio molecular. Las variantes genéticas encontradas fueron clasificadas de acuerdo a criterios del “American College of Medical Genetics”.

Resultado(s): Fueron 4 pacientes femeninos y 8 masculinos. En 7 casos se identificó una VP. Los genes fueron: COL2A1 (5/7) asociado a SS, displasia esquelética tipo Kniest y displasia espóniloepimetáfisiaria; COL11A1 (1/7) responsable del síndrome de Marshall y P3H2 (1/7) vinculado con vitreorretinopatía autosómica recesiva. 2 VP en COL2A1 ya habían sido reportadas. El resto de variantes fueron nuevas y su patogenicidad fue demostrada acorde a los criterios mencionados. El fenotipo entre SS y displasia ósea se asoció a la localización de la variante génica en el dominio proteico del gen COL2A1.

Conclusión(es): La asociación de MP con SM fue del 63% lo que demuestra la importancia del análisis molecular en pacientes con MP como manifestación principal, para identificar un SM. Este es el primer estudio que busca VP asociadas a SM a diferencia de otros, donde su objetivo es identificar genes candidatos en MP mediante estudios de exoma o GWAS Wang 2018, Zheong 2011).

Miopía patológica como manifestación principal en el hallazgo de variantes genéticas responsables de vitreorretinopatías hereditarias

David Apam-Garduño, Cristina Villanueva-Mendoza, Roser González-Duarte, Rebeca Valero, Vianney Cortés-González.
Servicio de Genética

Asociación Para Evitar La Ceguera en México I.A.P.

E-mail: david.apam@gmail.com

Palabras clave: miopía alta, síndromes monogénicos, secuenciación masiva.



INTRODUCCIÓN

La miopía es un defecto refractivo del ojo (elongación de la longitud axial), que conlleva a que la luz se enfoque por delante de la retina. La miopía "alta o patológica" (MA) se define como un error de refracción de al menos -6.00D o una longitud axial del globo ocular mayor a 26mm⁽¹⁾.

10% de los pacientes miopes, tienen MA.

La heredabilidad de la MA se reporta del 80 al 98%.

60-80% puede mostrar un patrón autosómico dominante con asociación a un síndrome monogénico.

Existen 35 síndromes monogénicos (SM) asociados a MA.



OBJETIVO

Determinar la frecuencia de variantes patogénicas asociadas a un "Síndrome Monogénico" en pacientes con diagnóstico de Miopía Patológica valorados en la Asociación Para Evitar la Ceguera en México

MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyeron a 11 pacientes, sin limitación en edad ni género, con diagnóstico de "MA".

Criterios de inclusión

- Con o sin manifestaciones sistémicas
- Con o sin antecedentes familiares de MA

Criterios de exclusión

- MA secundaria: retinopatía del prematuro, distrofia de retina o glaucoma

Valoración clínica

- Servicios de genética y retina/retina pediátrica
- Firma de consentimiento informado y toma de muestra de sangre periférica

Secuenciación masiva

- Illumina HiSeqNGS: Panel de 345 genes relacionados a enfermedades hereditarias de retina y vítreo.
- Secuenciación Sanger y segregación de variantes candidatas

Análisis de variantes

- Exclusión en controles sanos: gnomAD y 1000 genomas
- Búsqueda en reportes: PubMed, ClinVar
- Algoritmos bioinformáticos: LRT, CADD, MutationTaster, PolyPhen2 y SIFT

RESULTADOS

Tabla 1. Descripción clínica de los pacientes y genotipo identificado.

No	Género	Edad *	Fenotipo ocular	Fenotipo sistémico	Genotipo	Referencia y tipo de variante	Diagnóstico
1	M	19	FC. Vítreo normal. Retina aplicada. OD con estafisma.	Labio y paladar hendido derecho. Escoliosis severa de inicio tardío	No identificado	NA	No concluyente
2	M	8	FC. Vítreo normal. Retina aplicada	Hipoplasia mediofacial	No identificado	NA	Miopia aislada
3	M	17	FC. Vítreo normal. DR en OD	Normal	No identificado	NA	Miopia aislada
4	M	9	FC, CV, DR en AO	Hipoplasia mediofacial. Hiperlaxitud articular(score 5)**	No identificado	NA	Miopia aislada
5	M	10	FC, CV, DR en AO	Hipoplasia mediofacial. Paladar ojival. Hiperlaxitud articular(score 5)**	COL2A1, exón 51 c.3574C>T, (p.Arg1192*) Heterocigoto	VP. Caso de novo Hoorlaert KP, 2010.	Síndrome de Stickler
6	F	28	FC, CV, DR en OI	Hipoplasia mediofacial. Paladar hendido. Hipoacusia conductiva. Antropatía	COL2A1, intrón 1 c.85+1G>A Heterocigoto	VP. Caso familiar AD	Síndrome de Stickler
7	F	29	FC, CV, DR en AO	Hipoplasia mediofacial. Hiperlaxitud articular (score 8)**	COL2A1, exón 46 c.3279, 3273delinsCAGCAAGGAG ACAAGGAGACAGAG (p.Glu1090Aspfs*47) heterocigoto	VP. Caso familiar AD	Síndrome de Stickler
8	M	17	FC, CV, DR en OD	Talla baja (156cm Z-3.5). Escoliosis grave. Contracturas. Paladar Hendido. Hipoplasia mediofacial. Hipoacusia conductiva	COL2A1, exón 14 c.905C>T, (p.Ala302Val) Heterocigoto	Caso de novo Wu M, 2015	Displasia de Kniest
9	M	18	FC, CV, DR en AO	Talla baja (142cm -5.5). Contracturas. Pectus excavatum. Genu-valgo. Dismorfias faciales	COL2A1, exón 53 c.4310, 4313dup. (p.Cys1438Tprfs*8) Heterocigoto	VP. Caso de novo Wu M, 2015	Displasia espondiloepimetaria
10	M	15	FC, Vítreo normal. DR en AO	Normal	PRP2, exón 4 c.902C>T, (p.Arg318*) Homocigoto	VP. Caso familiar AR	Vitreorretinopatía AR
11	F	7	FC, Vítreo normal. Retina aplicada	Hipoplasia mediofacial. Hipoacusia no especificada. Discapacidad intelectual	LRP2, exón 55 c.10575C>A, (p.Cys3525*) Homocigoto	VP. Caso de novo	Síndrome de Donnai Barrow

* Edad en años. ** dato obtenido mediante criterios internacionales de Beighton; OD ojo derecho; OI ojo izquierdo; AO ambos ojos; FC fondo cororideo; CV condensaciones vítreas o vítreo patológico; NA no aplica; AD autosómico dominante; AR autosómico recesivo; VP variante patogénica

DISCUSIÓN

Se identificó una variante patogénica (VP) responsable del cuadro clínico de MA en 7/11 casos (66%). Cinco variantes fueron identificadas en gen de la cadena alfa de colágena tipo 2. Tres cuadros fueron catalogados como síndrome de Stickler tipo 1 y dos como una displasia esquelética asociada a MA. No se encontró una correlación entre el tipo de VP y el grado de severidad del fenotipo. Sin embargo, se ha reportado una asociación entre la localización de la VP y el riesgo de presentar displasia esquelética grave, cuando estas se localizan en los dominios carboxilo o amino terminal⁽²⁾.

El caso numero 10 corresponde a una forma muy rara de vitreorretinopatía asociada a VP en el gen de la hidroxilasa de prolina de la colágena tipo 2. Las VP en este gen causa una falta de hidroxilación y maduración de las cadenas de pro-colágena con la consecuente degradación. Este es el segundo caso reportado y solo se ha descrito un fenotipo ocular, sin manifestaciones sistémicas⁽³⁾.

El paciente numero 11, se trató de un probable síndrome de Marshall, sin embargo, el genotipo confirmó que se trataba de un síndrome de Donnai Barrow. Se completó el abordaje clínico en esta paciente donde se encontró una discapacidad intelectual moderada (CI=62) e hipoacusia neurosensorial profunda bilateral, datos clínicos asociados a esta entidad⁽⁴⁾.

CONCLUSION

El porcentaje de identificación de VP asociadas a un SM confirma la importancia de la valoración clínica y el estudio molecular en pacientes con MA. Este es el primer estudio que busco intencionadamente VPs asociadas a un SM, a diferencia de otros previos donde se han analizado genes candidatos a través de estudios como GWAS y exomas completos⁽⁵⁾.

GMM-12

Nueva variante patogénica de miopatía nemalínica tipo 2.

Pablo Arturo Acosta Méndez, *CMN 20 de Noviembre ISSSTE* | María del Carmen Chima Galán, *CMN 20 de Noviembre ISSSTE* | José Gutiérrez Salinas, *CMN 20 de Noviembre ISSSTE* | Liliana García Ortiz, *CMN 20 de Noviembre ISSSTE* | drpabloa.mendez@outlook.es

Introducción: La miopatía nemalínica tipo 2 (NEM2) es una enfermedad rara AR; sin embargo, es una de las miopatías congénitas más comunes diagnosticadas. Es causada por variantes patogénicas de NEB que codifica para nebulina que forma parte de los discos Z musculares. Se caracteriza por un amplio espectro clínico de debilidad muscular generalizada

Objetivo(s): Presentación de caso clínico familiar

Material(es) y Método(s): Historia clínica genética, estudios de laboratorio y gabinete.

Resultado(s): Masculino de 4 años. Antecedente de hermano con mismo cuadro clínico. Gesta 2 de padres no consanguíneos. Nacimiento por vía abdominal a las 40.5 SDG por macrosomía y taquicardia fetal. Inicia su padecimiento a los 2 días de nacido con dificultad para la deglución por lo que realizaron gastrostomía y funduplicatura. Presentó retraso global del desarrollo motor, a los 18 meses sin deambulación.

EF: Peso 14.3 Kg (P)

EMG: Neuropatía motora de peroneo bilateral de tipo degeneración axonal, desmielinización sin datos de radiculopatía al momento del estudio. PEV: disfunción moderada de la vía visual, de forma bilateral. RMI: atrofia cortico subcortical de predominio derecho bifrontal. CK: 27 $\mu\text{mol/L}$ (60-110)

Panel de distrofias y neuromuscular. NGS Illumina technology con profundidad de 50x

NG_009382.2:g11799T>C, (NM_001271208.1:c.294+2T>C), heterocigoto, patogénica. NM_001271208.1:c.20992dup (NM_001271208.1:p.Ser6998Lysfs*2), heterocigoto, patogénica.

Conclusión(es): Este caso presenta una variante patogénica en NEB descrita como “splice donor” reportada en el fenotipo clásico y otra que genera un codón de paro en el exón 139 que codifica a un súper repetido del dominio de organización de la nebulina, no reportada previamente.

Los trastornos neuromusculares presentan una heterogeneidad clínica debido al interactoma sarcomérico convirtiéndose en un desafío diagnóstico que puede resolverse por NGS.

Nueva variante patogénica en miopatía nemalínica tipo 2

Pablo Arturo Acosta Méndez¹, María del Carmen Chima-Galán¹, José Gutiérrez Salinas², Liliana García Ortiz³

1. Servicio de Genética Médica 2. División de Investigación Biomédica. 3. División de Medicina Genómica
"Centro Médico Nacional 20 de Noviembre"

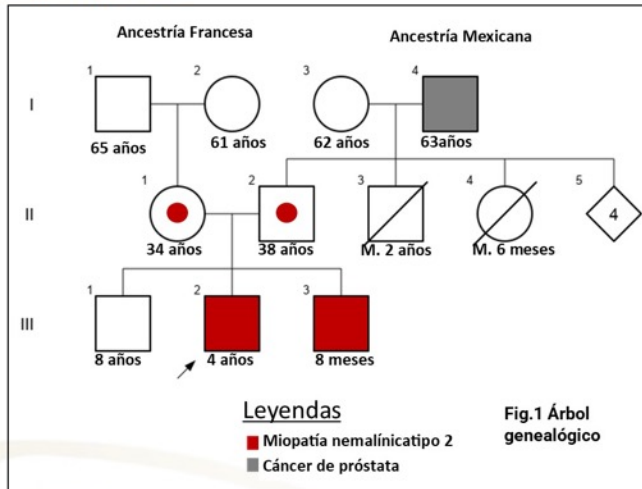
drpabloa.mendez@gmail.com; carmenchimag@yahoo.com.mx



Introducción: La miopatía nemalínica tipo 2 (NEM2) es una enfermedad rara AR; sin embargo, es una de las miopatías congénitas más comunes diagnosticadas. Se caracteriza por un amplio espectro clínico de debilidad muscular generalizada. Es causada por variantes patogénicas de *NEB* que codifica para nebulina de 600 a 900 KDa, conformada en 97% de su estructura por módulos repetidos de 30 a 35 A.A en su extremo carboxilo esta el dominio SH3 de anclaje a la titina en los discos Z musculares.

Objetivos: Presentación de caso clínico familiar de miopatía nemalínica tipo 2. Predicción y comparación *in silico* de modelo de proteína wild type y proteína trunca.

Materiales y métodos: Historia clínica genética, estudios de laboratorio y gabinete. Panel de genes para miopatías (131 genes) por NGS Illumina. **Alpha Fold.**



Resultados: Masculino de 4 años. Originario de Pachuca, Hidalgo. Niegan consanguinidad y endogamia. Antecedente de hermano con mismo cuadro clínico. Gesta 2 de padres no consanguíneos. Nacimiento por vía abdominal a las 40.5 SDG indicado por macrosomía y taquicardia fetal. Inicia su padecimiento a los 2 días de nacido con dificultad para la deglución por lo que realizaron gastrostomía y funduplicatura. Presentó retraso global del desarrollo motor, a los 18 meses sin deambulacion. Actualmente con debilidad proximal de extremidades inferiores. EF: Peso 14.3 kg ($P < 15$). Facie miopática, reflejo nauseoso presente, hipotrofia muscular, debilidad en extremidades 4-/5, Gowers positivo, hiporreflexia generalizada.

Laboratorio y gabinete: CK 27 $\mu\text{mol/L}$ (60-110) PEV: Disfunción moderada de la vía visual bilateral. Electromiografía: se evidenció neuropatía del peroneo bilateral. RMI: atrofia cortico subcortical bifrontal de predominio derecho

Panel de miopatías:

NG_009382.2:g11799T>C (paterna), NM_001271208.1:c.20992dup (materna)

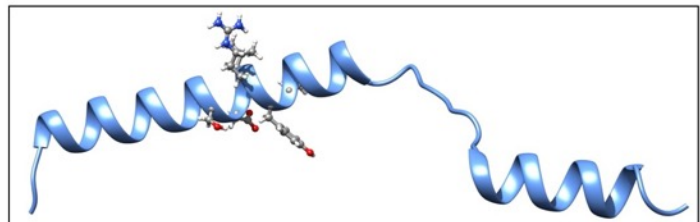
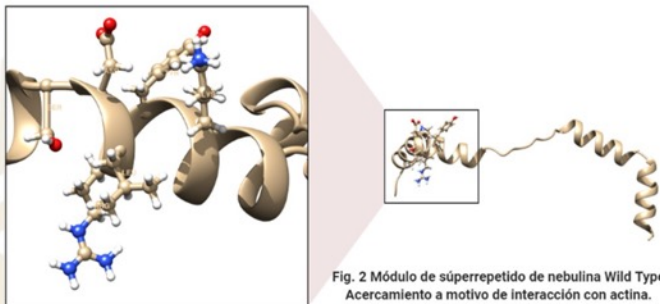
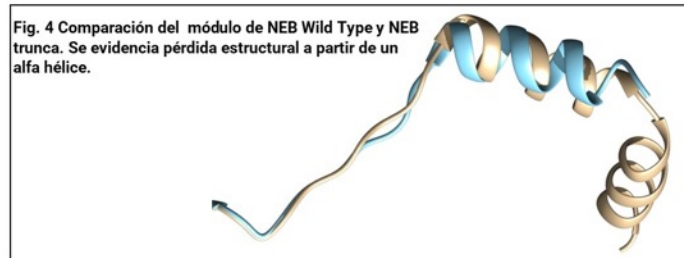


Fig. 3 Módulo de súperrepetido de nebulina trunca correspondiente a la variante patogénica. NM_001271208.1:c.20992dup. Resaltado en stick and ball dominio de interacción a actina.

Discusión: En el caso familiar descrito se identificaron dos variantes patogénicas, una ya descrita y otra que condiciona a un codón de paro en el exón 139 no descrita antes y sin frecuencia poblacional reportada. Se confirmó la segregación parental. El caso contrasta con la literatura al encontrarse la CK por debajo del nivel normal, a comparación de lo reportado se encuentran normales o ligeramente aumentados. En NEM2 no existe tratamiento aprobado o que haya demostrado suficiente evidencia para prescribirse por lo que lo indicado es la rehabilitación y manejo de soporte con énfasis en lo respiratorio dado que es la principal causa de mortalidad.

La estructura completa de la nebulina no ha sido descrita. El único dominio descrito 3D es SH3 que sirve de anclaje a los discos Z. Se puede encontrar en PDB como 1NEB y 1ARK. La predicción de la estructura proteica de alta precisión con algoritmos de aprendizaje profundo (Deep Learning) tanto de la proteína wild type y la que corresponde a la variante patogénica específica nos ayuda a entender mejor la función de la proteína así como su implicación en la enfermedad. Sirve como antecedente para establecer dianas terapéuticas de dominios específicos. En este caso podría proponerse los dominios de interacción con actina.



Conclusiones: Este caso presenta una nueva variante patogénica en NEB que condiciona un codón de paro prematuro en el exón 139 que codifica a un súper repetido del dominio de organización de la nebulina. Se realizó el modelamiento de la estructura proteica 3D por Deep Learning del módulo proteico condicionado por esta nueva variante patogénica, lo anterior nunca antes reportado.

Los trastornos neuromusculares son un desafío diagnóstico que puede resolverse por NGS. El uso de predicciones de estructuras de proteínas de estas variantes patogénicas es útil para establecer nuevas dianas terapéuticas, en este caso el motivo de interacción de nebulina con los filamentos de actina.

Bibliografía

1. Politou, A. S., Millevoi, S., Gautel, M., Kolmerer, B., & Pastore, A. (1996). SH3 in muscles: solution structure of the SH3 domain from nebulin. *Journal of molecular biology*, 276(1), 189–202. <https://doi.org/10.1006/jmb.1997.1521>
2. Jumper, J., Evans, R., Pritzel, A. et al. Highly accurate protein structure prediction with AlphaFold. *Nature* 596, 583–589 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03819-2>
3. Heizenstein, P., & Romero, P. A. (2020). Discovery of human ACE2 variants with altered recognition by the SARS-CoV-2 spike protein. *bioRxiv: the preprint server for biology*, 2020.09.17.301861. <http://dx.doi.org/10.1101/2020.09.17.301861>
4. NemaLine Working Grp, Neuhaus SB, Wallgren-Pettersson C, Bönnemann CG, Schara U, Sevais L. 250th ENMC International Workshop: Clinical trial readiness in nemaline myopathy 6-8 September 2019, Hoofddorp, the Netherlands. *Neuromuscular Disorders*. 2020;30(10):866-875

GMM-13

Paciente con enfermedad de Pompe de inicio tardío con Fenotipo Atípico atendida en hospital general del Estado de Sonora.

Diana Mónica Anaya Castro, Hospital San José de Hermosillo | Valentina Martínez Montoya, MSL - Rare Diseases Genzyme (Genética) | Ekaterina Kasakova, Gerente Médico - Enfermedad de Pompe y Esclerosis Múltiple, Sanofi Genzyme México | Octavio Martínez Leyva, Hospital CIMA Hermosillo | diana_reblack@hotmail.com

Introducción: La enfermedad de Pompe (glucogenosis tipo II) es un trastorno autosómico recesivo (AR) causado por deficiencia de la enzima lisosomal α -glucosidasa ácida (GAA), que resulta en acumulación de glucógeno principalmente en miocitos. Hay dos subtipos: clásico de inicio infantil y de inicio tardío (LOPD). La prevalencia estimada es 3.9/1,000,000; sus síntomas cardinales son debilidad de cinturas y axial y neumopatía restrictiva (50% de casos).

Objetivo(s): Presentar a paciente con LOPD con cuadro atípico y resaltar la necesidad del abordaje multidisciplinario para el diagnóstico.

Material(es) y Método(s): Femenino 49 años, con padres no consanguíneos, no endogámicos. Evaluada por paraparesia proximal, parestesias, hipopalestesia e hipoestesia al dolor de distribución radicular (miembros pélvicos de 6-7 años de evolución) y debilidad troncal. Ante sospecha de radiculopatía se realizan Resonancia Magnética (RM) y electromiografía (EMG), obteniendo resultados orientadores a miopatía metabólica, por lo que cuantificamos creatincinasa (CK), función de GAA y con kit comercial Gene All se extrajo DNA. Se realizó NGS con equipo Illumina Mic seq.26. (Apoyo de industria farmacéutica) y secuenciación de nueva generación para 10 genes de distrofias musculares AR. Se extendió el estudio molecular a hermana e hijas.

Resultado(s): EMG con patrón miopático crónico en transición a neuropático, inestabilidad de membrana y descargas miotónicas en músculos paraespinales. RM con daño muscular paravertebral (atrofia y sustitución grasa). CK 221 U/L. Actividad GAA 0.20 mcmol/L/h. Estudio molecular con 2 mutaciones heterocigotas en gen GAA, C. -32-13T>G y c.875A>G (p.Tyr292Cys). Las hijas son portadoras de la variante c.875A>G (p.Tyr292Cys); la hermana no tiene ninguna.

Conclusión(es): Las mutaciones del caso son asociadas a LOPD, pero la clínica y hallazgos paraclínicos son atípicos. Los resultados electrofisiológicos y radiográficos de músculos axiales fueron decisivos. Se recomienda tamizar para GAA a todo paciente adulto con debilidad proximal y axial, ya que la LOPD esta subdiagnosticada en nuestra población.

PACIENTE CON ENFERMEDAD DE POMPE DE INICIO TARDÍO CON FENOTIPO ATÍPICO ATENDIDA EN HOSPITAL GENERAL DEL ESTADO DE SONORA.



Diana Mónica Anaya Castro (1), Valentina Martínez Montoya (2), Ekaterina Kazakova (2), Octavio Martínez Leyva (3), Hospital General del Estado de Sonora "Dr. Ernesto Ramos Bours" (1), Sanofi-Genzyme (2), Hospital CIMA de Hermosillo (3).

Introducción. La enfermedad de Pompe (glucogenosis tipo II) es un trastorno autosómico recesivo (AR) causado por deficiencia de la enzima lisosomal α -glucosidasa ácida (GAA), que resulta en acumulación de glucógeno principalmente en miocitos. Hay dos subtipos: clásico de inicio infantil y de inicio tardío (LOPD). La prevalencia estimada es 3.9/1,000,000; sus síntomas cardinales son debilidad de cinturas y axial y neumopatía restrictiva (50% de casos).

Objetivo. Presentar a paciente con LOPD con cuadro atípico y resaltar la necesidad del abordaje multidisciplinario para el diagnóstico.

Material y métodos. Femenino 49 años, con padres no consanguíneos, no endogámicos (figura 1). Evaluada por paraparesia proximal, parestesias, hipopalestesia e hipoestesia al dolor de distribución radicular (miembros pélvicos de 6-7 años de evolución) y debilidad troncal (figura 2, 3, 4). Ante sospecha de radiculopatía se realizan Resonancia Magnética (RM) y electromiografía (EMG), obteniendo resultados orientadores a miopatía metabólica, por lo que cuantificamos creatinina (CK), función de GAA y con kit comercial Gene All se extrajo DNA. Se realizó NGS con equipo Illumina Mic seq.26. (Apoyo de industria farmacéutica) y secuenciación de nueva generación para 10 genes de distrofias musculares AR. Se extendió el estudio molecular a hermana e hijas.

Resultados. EMG con patrón miopático crónico en transición a neuropático, inestabilidad de membrana y descargas miotónicas en músculos paraespinales. RM con daño muscular paravertebral (atrofia y sustitución grasa) (figura 5). CK 221 U/L. Actividad GAA 0.20 mcmol/L/h. Estudio molecular con 2 mutaciones heterocigotas en gen GAA, C. -32-13T>G y c.875A>G (p.Tyr292Cys). Las hijas son portadoras de la variante c.875A>G (p.Tyr292Cys); la hermana no tiene ninguna.

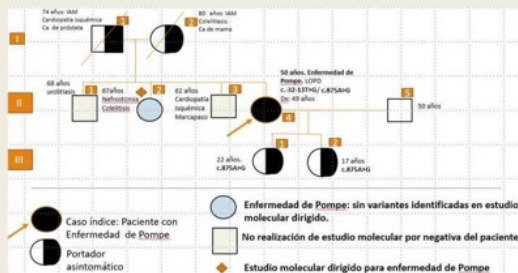
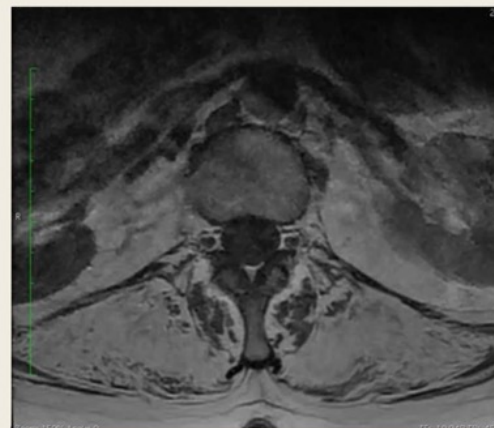


Figura 1. Árbol genealógico



Figura 2



Figura 3

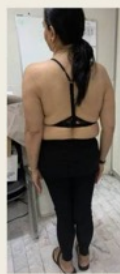


Figura 4

Conclusiones. Las mutaciones del caso son asociadas a LOPD, pero la clínica y hallazgos paraclínicos son atípicos. Los resultados electrofisiológicos y radiográficos de músculos axiales fueron decisivos. Se recomienda tamizar para GAA a todo paciente adulto con debilidad proximal y axial, ya que la LOPD esta subdiagnosticada en nuestra población.

Bibliografía.

- Chan, Justin, et al. "The emerging phenotype of late-onset Pompe disease: A systematic literature review." *Molecular genetics and metabolism* 120.3 (2017): 163-172.
- Beltran Papsdorf TB, Howard JF Jr, Chahin N, Pearls & Oy-sters: clues to the diagnosis of adult-onset acid maltase deficiency. *Neurology*. 2014 Mar 4;82(9)
- Kishnani, Priya S et al. "Pompe disease diagnosis and management guideline." *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics* vol. 8,5 (2006): 267-88
- Miller, Timothy M. "Differential diagnosis of myotonic disorders." *Muscle & nerve* vol. 37,3 (2008): 293-9

GMM-14

Reinterpretación clínica de una variante de sentido erróneo en ASXL1 causante del síndrome de Bohring-Opitz.

Sinuhé Reyes Ruvalcaba, Instituto Nacional de Pediatría | Sergio Enriquez Flores, Instituto Nacional de Pediatría | Gerardo Rodríguez González, Instituto Nacional de Pediatría | Melania Abreu González, Genos Médica | Victoria Del Castillo Ruíz, Instituto Nacional de Pediatría | Miriam E. Reyna Fabián, Instituto Nacional de Pediatría | Esther Lieberman Lieberman, Instituto Nacional de Pediatría | Liliana Fernández Hernández, Instituto Nacional de Pediatría | Sinuhe.reyruv@gmail.com

Introducción: El síndrome de Bohring-Opitz (OMIM#605039, BOS) tiene herencia autosómica dominante y prevalencia

Objetivo(s): 1. Documentar si p.(Gln1448Arg) es la causante del fenotipo BOS a pesar de clasificarse como probablemente benigna (ACMG/AMP). 2. Examinar el posible efecto funcional y estructural de dicha variante mediante el modelado 3D in silico de la proteína.

Material(es) y Método(s): Paciente femenino de 17 años con talla baja, discapacidad intelectual moderada, microcefalia, hemangioma facial, sinofris, exoftalmos, paladar hendido y postura BOS, a quien se le realizó exoma clínico de 1436 genes. Se efectuó modelado molecular 3D de la variante p.(Gln1448Arg).

Resultado(s): Se identificó la variante ASXL1(NM_015338.6):c.4343A>G o p.(Gln1448Arg) en estado heterocigoto, clasificada como probablemente benigna (ACMG/AMP). Aun cuando dicha variante no está reportada previamente en pacientes con BOS, se ha reportado en individuos sanos (rs772452614) en estado heterocigoto (31), homocigoto (1) y en el tumor de Wilms de un paciente. El modelado 3D in silico mostró que se perturba el motivo PHD causando modificaciones postraduccionales de histonas.

Conclusión(es): Mediante el modelado in silico proponemos reclasificar esta variante como patogénica y por lo tanto causante de BOS; la utilización de otras herramientas para determinar patogenicidad es útil en genes como ASXL1, debido a que tiende a adquirir variantes somáticas asociadas a envejecimiento celular y predisponentes a cáncer, por ello, su alta frecuencia en bases de datos como gnomAD.

RECLASIFICACIÓN DE UNA VARIANTE DE SENTIDO ERRÓNEO EN *ASXL1* Y REPORTE DE UN CASO DE PACIENTE CON BOHRING-OPITZ.

¹Reyes-Ruvalcaba Sinuhé, ²Enríquez-Flores Sergio, ³Rodríguez-González Gerardo, ²Abreu-González Melania, Del Castillo-Ruiz Victoria., ¹Lieberman-Hernández Esther, ²Fernández-Hernández Lilitiana.
¹Departamento de Genética Humana, ²Laboratorio de Biología Molecular. Instituto Nacional de Pediatría.
sinuhe_e_ruvarey@hotmail.com, dralilitianafernandez@gmail.com



Palabras clave: Bohring-Opitz, *ASXL1*, *in silico*.

INTRODUCCIÓN. El síndrome de Bohring-Opitz (OMIM #605039, BOS) tiene una herencia autosómica dominante y prevalencia <1/1,000,000. Se caracteriza por dismorfias faciales, paladar hendido, microcefalia, discapacidad intelectual grave y defectos posturales característicos (postura BOS). Existen ~23 variantes patogénicas (sin sentido y corrimiento del marco de lectura) en *ASXL1* (OMIM *612990) causantes de BOS. Reportamos una paciente en quien se identificó una variante de sentido erróneo en *ASXL1*, previamente reportada en población sana (gnomAD); esto generó controversia en su clasificación.

OBJETIVO. 1. Documentar si p.(Gln1448Arg) es la causante del fenotipo BOS a pesar de clasificarse como probablemente benigna (ACMG/AMP). 2. Examinar el posible efecto funcional y estructural de dicha variante mediante el modelado 3D *in silico* de la proteína.

PRESENTACIÓN DEL CASO. Paciente femenino de 17 años con talla baja, discapacidad intelectual moderada, microcefalia, hipertelorismo, fisuras palpebrales oblicuas hacia arriba, hemangioma facial, sinofris, ojos prominentes, paladar hendido y postura característica (“postura BOS”, documentada con fotos de sus primeros años) (figura 1.1 y 1.2), a quien se le realizó exoma clínico de 1,436 genes.



1.1



1.2

Figura 1.1. Fenotipo de la paciente. Observe el hipertelorismo, los ojos prominentes, y la sinofris. La paciente cumple criterios clínicos¹.

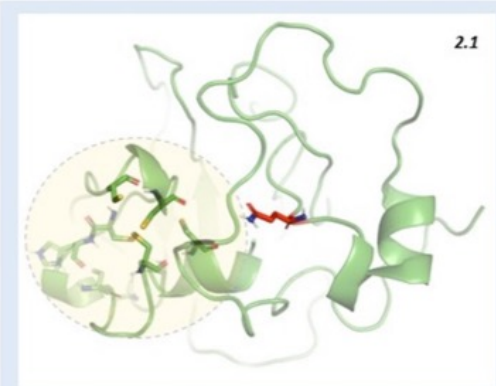
Figura 1.2. “Postura BOS”. La postura BOS de los miembros superiores se observa en los primeros años, y se caracteriza por aducción de los hombros, flexión de los codos y desviación cubital de las muñecas. Esta postura característica pudo ser documentada con fotografías seriadas.

METODOLOGÍA. Previo consentimiento informado se realizó: 1. Exoma clínico que confirmó la variante en *ASXL1*. 2. Abordaje descriptivo del fenotipo clínico de la paciente. 3. Revisión de la literatura y características de la proteína y de la variante. 4. Se efectuó modelado molecular 3D de la variante p.(Gln1448Arg).

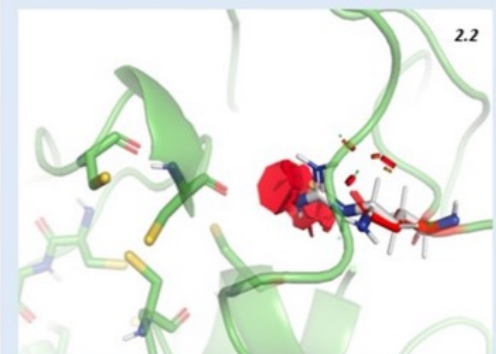
RESULTADOS. Se identificó la variante *ASXL1*(NM_015338.6):c.4343A>G o p.(Gln1448Arg) en estado heterocigoto, clasificada como probablemente benigna (ACMG/AMP). Aun cuando dicha variante no está reportada previamente en pacientes con BOS, se ha reportado en individuos sanos (rs772452614) en estado heterocigoto (31), homocigoto (1) y en el tumor de Wilms de un paciente. El modelado 3D *in silico* mostró que se perturba el motivo PHD causando modificaciones postraduccionales de histonas² (figura 2).

DISCUSIÓN. Las variantes en *ASXL1* se reportan más frecuentemente de lo esperado en bases de datos como GnomAD debido a que se adquieren somáticamente por la senescencia celular, asociadas algunas veces a predisposición a cáncer³ (lo cual se ha discutido ampliamente en la literatura e implica un uso cauteloso de dichas bases de datos en la interpretación de estas variantes). Será de apoyo la extensión del estudio de la variante en los padres de la paciente.

CONCLUSIONES. Mediante el modelado *in silico* proponemos reclasificar esta variante como patogénica y por lo tanto causante de BOS; también se aporta un nuevo tipo de variante (sentido erróneo) nunca reportada en este síndrome. La utilización de otras herramientas para determinar patogénicidad es útil en genes como *ASXL1*.



2.1



2.2

Figura 2. Modelaje 3D de *ASXL1* del extremo C-terminal. 2.1. Se muestra en formato de asas y listones la estructura general de la proteína, así como el motivo dedo de zinc (en líneas discontinuas y sombreada), en rojo se observa la glutamina 1,448 perteneciente a la proteína salvaje.

2.2. Se muestra la variante de glutamina por arginina con los contactos no permitidos “clashes” (en rojo), adyacente al dominio crítico de la proteína en dedos de zinc. El modelaje se hizo en PyMOL, con apoyo previo del banco de trabajo I-TASSER.

Bibliografía:

1. B. Hastings, et al. Bohring-Opitz (Oberklaid-Danks) syndrome: clinical study, review of the literature, and discussion of possible pathogenesis. *European Journal of Human Genetics*. (2011). Vol 19.
2. H. Yang, et al. Gain of function of *ASXL1* truncating protein in the pathogenesis of myeloid malignancies. (2018). *Blood*. 131 (3): 328-341.
3. S. Acasos et al. Mutant *ASXL1* cooperates with BAP1 to promote myeloid leukemogenesis. *Nature*. (2018). 9: 2733.

GMM-15

Riesgo cardiovascular en pacientes con glucosuria renal familiar con una variante no descrita en el Gen SLC5A2.

Jaime Asael Lopez Valdez, *CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO* | Luis Ernesto Jimenez Yarza, *CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO* | José Luis Salas Pacheco, *CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO* | Samuel Varela Ortiz, *CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO* | Alfredo Chew Wong, *CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO* | José Manuel Arreola Guerra, *CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO* | Ana Laura Gonzalez Lopez, *CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO* | Pedro Sanchez Villanueva, *CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO* | Israel Gonzalez Dominguez, *CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO* | jasad16@yahoo.com.mx

Introducción: La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte en el mundo. Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2i) han demostrado disminuir la mortalidad cardiovascular. La glucosuria renal familiar (GRF) (MIM #233100) es un trastorno tubular renal causado por alteraciones del gen SLC5A2 que codifica el co-transportador de glucosa SGLT2.

Objetivo(s): Describir y comparar el riesgo cardiovascular de una familia con GRF con y sin glucosuria fenotípicamente con variante no descrita en el gen SLC5A2.

Material(es) y Método(s): Estudio transversal y comparativo de una familia de 10 hermanos con antecedente de 1 hermano con glucosuria. Se calculará el riesgo cardiovascular mediante escala ASCVD 2013 y se realizará tomografía simple de mediastino para calcular el Score de Calcio en cada uno de ellos y se obtendrá ADN genómico para análisis de exoma empleando el kit TruSeq RapidExome de Illumina en un integrante de esta familia con glucosuria.

Resultado(s): Se evaluaron 10 hermanos con edad promedio de 52 años (44 – 57), 4 hombres y 6 mujeres. Cinco presentaron glucosuria con una mediana de 1000 mg/dL y 23.1 gr/24 hrs. El riesgo cardiovascular estimado mediante escala ASCVD 2013 fue de 4.4 % y no difirió entre los grupos (6.4 vs 2.4, p= 0.25). El Score de Calcio fue reportado en 0 unidades Agatston. El estudio de exoma detectó una variante heterocigota de significado clínico incierto c.767A>G, p.Tyr256Cys en el gen SLC5A2, pero las predicciones in silico la clasifican como deletérea, lo que confirma en esta familia la GRF.

Conclusión(es): En la presente familia con GRF, los integrantes con glucosuria no presentaron riesgo cardiovascular diferente a aquellos sin glucosuria. Ninguno de los pacientes incluidos presentó calcificación en coronarias. Se reporta la primera familia mexicana con GRF con variante homocigota no reportada en el exón 7 del gen SLC5A2.



CHMH CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO Contigo al 100

RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON GLUCOSURIA RENAL FAMILIAR CON UNA VARIANTE NO DESCRITA EN EL GEN SLC5A2

LE JIMENEZ-YARZA, JA LOPEZ-VALDEZ, JL SALAS-PACHECO, S VARELA-ORTIZ, A CHEW-WONG JM ARREOLA-GUERRA, AL GONZALEZ-LOPEZ, P SANCHEZ-VILLANUEVA, I GONZALEZ-DOMINGUEZ CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

jasad16@yahoo.com.mx

INTRODUCCIÓN

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte en el mundo. Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) han demostrado disminuir la mortalidad cardiovascular. La glucosuria renal familiar (GRF) (MIM #233100) es un trastorno tubular renal causado por alteraciones del gen SLC5A2 que codifica el co-transportador de glucosa SGLT2.

OBJETIVO

Describir y comparar el riesgo cardiovascular de una familia con GRF con y sin glucosuria fenotípicamente con variante no descrita en el gen SLC5A2.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio transversal y comparativo de una familia de 10 hermanos con antecedente de 1 hermano con glucosuria. Se calculará el riesgo cardiovascular mediante escala ASCVD 2013 y se realizará tomografía simple de mediastino para calcular el Score de Calcio en cada uno de ellos y se obtendrá ADN genómico para análisis de exoma empleando el kit TruSeq RapidExome de Illumina en un integrante de esta familia con glucosuria.

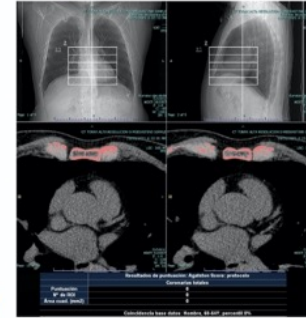
TABLA 1. COMPARACIÓN DE GRUPOS CON GLUCOSURIA Y GRUPO SIN GLUCOSURIA CARACTERÍSTICAS GENERALES

Variables	Todos (n=10)	Glucosuria (n=5)	Sin glucosuria (n=5)	Valor de p
Edad, m (DE)	52.1 (5.9)	53.8 (6.0)	50.4 (5.9)	0.39
Sexo Masc, n (%)	4 (40)	3 (60)	1 (20)	0.52
Talla, m (DE)	1.61 (0.05)	1.63 (0.01)	1.60 (0.08)	0.47
Peso, m (DE)	69.4 (8.1)	73.4 (4.7)	65.5 (9.2)	0.13
IMC, m (DE)	26.5 (1.9)	27.6 (1.8)	25.4 (1.3)	0.06
Tabaquismo, n (%)	2 (20)	1 (20)	1 (20)	1.00
HAS, n (%)	1 (10)	0	1 (20)	1.00
TAS, m (DE)	113.5 (7.4)	115 (10)	112 (4.4)	0.55
TAD, m (DE)	77 (6.7)	76 (5.4)	78 (8.3)	0.66
DM2, n (%)	0	0	0	0
EVC, n (%)	0	0	0	0
Hx IVU, n (%)	3 (30)	2 (40)	1 (20)	1.00

TABLA 2. COMPARACIÓN DE GRUPOS CON GLUCOSURIA Y GRUPO SIN GLUCOSURIA CARACTERÍSTICAS BIOQUÍMICAS

Variables	Todos (n=10)	Glucosuria (n=5)	Sin glucosuria (n=5)	Valor de p
Estudios sanguíneos				
Hb, m (DE)	140 (1.4)	139.8 (1.3)	140.2 (1.6)	0.68
Ht, m (DE)	4.24 (0.26)	4.1 (0.04)	4.1 (0.3)	0.98
Cl, m (DE)	103.3 (1.8)	102.6 (2.3)	104 (0.9)	0.24
Ca, m (DE)	9.6 (0.3)	9.7 (0.19)	9.5 (0.4)	0.40
PO4, m (DE)	3.5 (0.53)	3.5 (0.13)	3.4 (0.77)	0.86
Mg, m (DE)	2.29 (0.47)	2.4 (0.63)	2.08 (0.05)	0.30
Glucosa, m (DE)	93.9 (6.5)	97.4 (5.8)	90.4 (5.6)	0.09
BUN, m (DE)	13.1 (2.2)	13.6 (2.7)	12.6 (1.8)	0.51
Creatinina, m (DE)	0.86 (0.10)	0.91 (0.08)	0.82 (0.11)	0.18
TIG, m (DE)	88.3 (15.7)	86.1 (20.2)	90.5 (11.6)	0.68
Az Úrico, m (DE)	4.4 (1.1)	4.2 (0.6)	4.6 (1.4)	0.52
CO2, m (DE)	26.9 (1.1)	27 (1.5)	26.8 (0.44)	0.79
pH, m (DE)	5.38 (0.24)	5.46 (0.30)	5.3 (0.15)	0.32
Colesterol, m (DE)	223 (22.9)	233 (21.8)	212 (20.8)	0.16
Col HDL, m (DE)	46 (3.9)	45 (1.3)	47 (4.6)	0.45
Col LDL, m (DE)	122 (28.1)	130 (10)	115 (29.7)	0.39
Triglicéridos, m (DE)	795 (128)	340 (21.3)	258 (15.7)	0.37
Urinarios				
Bens U, m (DE)	1.02 (0.008)	1.02 (0.1)	1.02 (0.007)	1
pH U, m (DE)	6.05 (0.55)	6 (0.61)	6.1 (0.54)	0.79
Prot U, m (%)	0	0	0	0
Gluc U (CO mg/dL, m (DE)	425 (500.7)	490 (335.4)	0 (0)	0.003
Gluc URI gr/24hrs, m (DE)	10.9 (12.6)	21.8 (7.9)	0 (0)	0.0003
Creatinina Urinaria, m (DE)	1010.9 (243.8)	1150.6 (225.1)	871.2 (185.2)	0.06
Na U, m (DE)	105.9 (50.9)	126.5 (98)	85.4 (37.5)	0.11
K U, m (DE)	50.2 (19.6)	57.2 (24.1)	43.2 (23.7)	0.38
Ca U, m (DE)	183.3 (79.5)	218.8 (61.2)	147.7 (85.5)	0.16
PO4 U, m (DE)	685.8 (201.2)	773.6 (230.4)	598 (136.8)	0.18
Volumen U, m (DE)	1950 (1050.5)	2138 (458.3)	1762 (517.7)	0.60
GTT Po4, m (DE)	86.6 (5.4)	82.5 (4.9)	82.7 (6.4)	0.94

FIGURA 1. SCORE DE CALCIO PACIENTE CON GLUCOSURIA FAMILIAR



RESULTADOS

Se evaluaron 10 hermanos con edad promedio de 52 años (44 - 57), 4 hombres y 6 mujeres. Cinco presentaron glucosuria con una mediana de 1000 mg/dL y 23.1 gr/24 hrs. El riesgo cardiovascular estimado mediante escala ASCVD 2013 fue de 4.4 % y no difirió entre los grupos (6.4 vs 2.4, p= 0.25). El Score de Calcio fue reportado en 0 unidades Agatston. El estudio de exoma, realizado en solo un paciente, detectó una variante heterocigota de significado clínico incierto c.767A>G, p.Tyr256Cys en el gen SLC5A2, pero las predicciones in silico la clasifican como deletérea, lo que confirma en esta familia la GRF.

FIGURA 2. ÁRBOL GENEALÓGICO FAMILIA MS

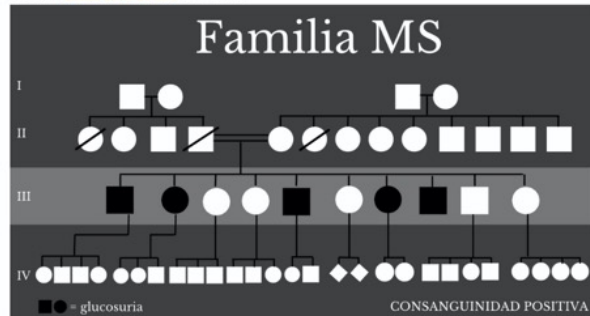


TABLA 3. COMPARACIÓN DE GRUPOS CON GLUCOSURIA Y GRUPO SIN GLUCOSURIA RIESGO CARDIOVASCULAR

Variables	Todos (n=10)	Glucosuria (n=5)	Sin glucosuria (n=5)	Valor de p
PCR, m (DE)	7.03 (2.7)	8.1 (3.2)	5.9 (1.7)	0.22
Riesgo CV, m (DE)	4.4 (4.7)	6.4 (6.1)	2.4 (1.7)	0.25
Probab No 0 de Ca Score, m (DE)	25.6 (12.2)	30 (16.1)	21.2 (5.4)	0.34
Calcio Score, m (DE)	0	0	0	

CONCLUSIÓN

En la presente familia con GRF, los integrantes con glucosuria no presentaron riesgo cardiovascular diferente a aquellos sin glucosuria. Ninguno de los pacientes incluidos presentó calcificación en coronarias. Se reporta la primera familia mexicana con GRF con variante homocigota no reportada en el exón 7 del gen SLC5A2

Aunque el resultado del presente estudio no demostró una diferencia en el depósito de calcio en las coronarias de los pacientes incluidos, la ausencia de depósitos de calcio no descarta la posibilidad de un efecto protector en dichos pacientes.

Además, este grupo de pacientes con alteraciones del receptor SGLT-2 pueden representar un grupo natural de estudio de los efectos a largo plazo de un grupo de medicamentos que será utilizado de una forma generalizada en los siguientes años.

Variantes alélicas de dos genes implicados en esferocitosis hereditaria y su GMM-16 asociación con el Fenotipo Hematológico: SPTA1 rs857725 c.5077A>C y PIEZO1 rs1803382 c.6793C>T.

Laura Lucía Espinoza Mata, Universidad de Guadalajara | lauralucia7@gmail.com

Introducción: La Esferocitosis Hereditaria (EH) es la membranopatía eritrocitaria más común en México, presentándose en 30% de pacientes con anemia hemolítica hereditaria. Más de diez genes están implicados en proteínas de membrana eritrocitaria, SPTA1 y PIEZO1 entre ellos, no suficientemente estudiados en México.

Objetivo(s): Estimar las frecuencias genotípicas y alélicas de SPTA1 rs857725 c.5077A>C y PIEZO1 rs1803382 c.6793C>T en pacientes con EH y evaluar su asociación con el fenotipo hematológico.

Material(es) y Método(s): En 225 muestras de ADN de pacientes con EH se genotipificaron de SPTA1 rs857725 c.5077A>C y de PIEZO1 rs1803382 c.6793C>T mediante discriminación alélica por PCR-TR. Se clasificaron las muestras de acuerdo con sus características clínico-hematológicas. Se realizaron análisis estadísticos por medio del modelo dominante y recesivo para buscar asociación entre variantes y fenotipo hematológico.

Resultado(s): De acuerdo con los datos clínico-hematológicos, se clasificaron 146 individuos con EH; 33 EH+Síndrome Gilbert; 28 EH+Talasemia y 18 con múltiples comorbilidades. Las frecuencias alélicas para el alelo variante son: rs857725, 0.335 (EHW $p=0.6754$) y rs1803382, 0.152 (EHW $p=0.6712$). El análisis de asociación con el fenotipo hematológico se realizó en los individuos sin comorbilidades. En el modelo dominante la variante c.6793C>T presenta diferencia significativa (ANOVA $p=0.037$) con menor HCM y una tendencia a la significancia (ANOVA $p=0.051$) con menor CMHC. Nuestro grupo de trabajo realizó anteriormente la genotipificación de tres SNV (rs77877855 c.5992C>G, rs3737515 α LELY y rs77877855 c.5992C>G) del gen SPTA1 y en el presente, por medio de pruebas de Odds Ratio, se determinó para cada una de las variantes el riesgo de EH moderadamente-severa contra EH leve o moderada según sean heterocigotos simples o compuestos.

Conclusión(es): Se encontró riesgo mayor de presentar anemia moderadamente-severa con la presencia de las variantes c.5077A>C + c.5992C>G ($p=0.0410$) y c.5077A>C + c.6794T>C ($p=0.0305$). Al tener la presencia de los tres anteriores ($p=0.0487$) o de los cuatro ($p=0.0478$).



VARIANTES ALÉLICAS DE DOS GENES IMPLICADOS EN ESFEROCITOSIS HEREDITARIA Y SU ASOCIACIÓN CON EL FENOTIPO HEMATOLÓGICO: SPTA1 rs857725 c.5077A>C y PIEZO1 rs1803382 c.6793C>T

Laura Lucía Espinoza Mata^a, Isis Mariela Herrera Tirado^a, Bertha Ibarra Cortés^b, Francisco Javier Perea Díaz^a

^aDivisión de Genética. Centro de Investigación Biomédica de Occidente. Instituto Mexicano del Seguro Social. ^bInstituto de Genética Humana "Dr. Enrique Corona Rivera". Centro Universitario de Ciencias de la Salud. Universidad de Guadalajara. Sierra Mojada No. 950. Guadalajara Jalisco, México.

Palabras clave: membranopatía eritrocitaria, anemia hemolítica, pacientes mexicanos.



INTRODUCCIÓN

Membranopatía eritrocitaria

Trastorno congénito que resulta de anomalías cualitativas o deficiencias cuantitativas de las proteínas del citoesqueleto y la membrana del eritrocito. Se clasifican en: esfereocitosis, eliptocitosis, piroptoquilocitosis y estomatocitosis hereditaria.

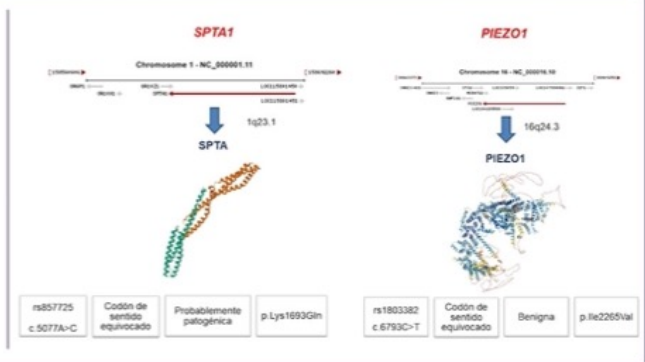
Principales genes asociados a membranopatías hereditarias					
ADD1	ADD2	ANK1	EPB41	EPB42	KCNN4
PIEZO1	RHAG	SLC4A1	SPTA1	SPTB	TAF3

Esfereocitosis Hereditaria (EH)

- Membranopatía eritrocitaria más común
- Presente en el 30% de los pacientes con anemia hemolítica hereditaria
- Prevalencia 1:2,000-5,000
- Poca información de las variantes genéticas implicadas



Esfereocitos



OBJETIVO

Estimar las frecuencias genotípicas y alélicas de SPTA1 rs857725, c.5077A>C y PIEZO1 rs1803382, c.6793C>T en pacientes con EH y evaluar su asociación con el fenotipo hematológico.

MATERIAL Y MÉTODOS

En 225 muestras de ADN de pacientes con EH se genotipificaron para SPTA1 rs857725 c.5077A>C y para PIEZO1 rs1803382, c.6793C>T mediante PCR-Tiempo Real. Se realizaron análisis por modelos dominante y recesivo para estimar asociación entre el genotipo de variantes y el fenotipo hematológico (ANOVA, Odds Ratio).

RESULTADOS

Tabla 1. Comorbilidades en pacientes.

Comorbilidad	Total de Pacientes	Porcentaje (%)
EH	146	64.9%
EH + GILBERT	33	14.7%
EH + TAL	28	6.7%
EH + otras comorbilidades	18	5.7%

EH: Esfereocitosis Hereditaria, GILBERT: Síndrome de Gilbert, TAL: Talasemia.

SPTA1 rs857725, c.5077A>C

Frecuencias alélicas	
C	A
0.644	0.356

PIEZO1 rs1803382, c.6793C>T

Frecuencias alélicas	
T	C
0.834	0.166

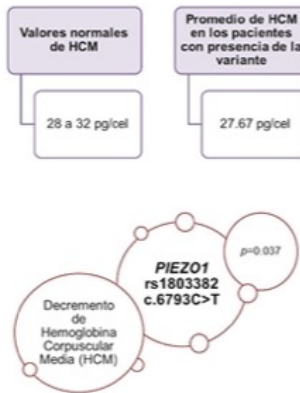


Tabla 2. Odds Ratio para la presencia de variantes de SPTA1.

Variantes de SPTA1	Sig	OR	CI 95%		Total de pacientes
			Min	Max	
c.5077A>C	0.8875	1.0760	0.3900	2.9690	65
c.5077A>C + q ^{LELY}	0.1834	2.1627	0.6942	6.7379	23
c.5077A>C + c.5992C>G	0.0410	4.9200	1.0670	22.6865	8
c.5077A>C + c.6794T>C	0.0305	3.3056	1.1189	9.7652	31
c.5077A>C + q ^{LELY} + c.5992C>G	0.0857	5.1250	0.7950	33.0374	5
c.5077A>C + q ^{LELY} + c.6794T>C	0.0782	2.8462	0.8888	9.1140	20
c.5077A>C + c.5992C>G + c.6794T>C	0.0487	7.6875	1.0116	58.4185	4
c.5077A>C + q ^{LELY} + c.5992C>G + c.6794T>C	0.0478	7.7500	1.0199	58.8898	4

Sig: significancia; OR: Odds Ratio; CI: intervalo de confianza; Min: mínimo; Max: máximo.

Se evaluó el riesgo de presentar EH moderadamente-severa o severa contra EH leve o moderada.

CONCLUSIONES

- No se encontró asociación entre los parámetros de la citometría hemática con la variante rs857725 en pacientes con EH.
- Los pacientes con EH presentan un decremento significativo de HCM con la presencia de la variante rs1803382 de modo heterocigoto u homocigoto.
- Las cuatro variantes estudiadas de SPTA1 influyen en la severidad de la EH.

AGRADECIMIENTOS

- Proyecto registrado R-2019-1305-045. "RELACIÓN GENOTIPO-FENOTIPO HEMATOLÓGICO EN 21 SNPs Y UN STR UBICADOS EN 13 GENES ASOCIADOS A MEMBRANOPATÍAS HEREDITARIAS DE PACIENTES MEXICANOS".
- Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT).

REFERENCIAS

1. Iolascon, A., Andolfo, I. & Russo, R., 2019. Advances in understanding the pathogenesis of red cell membrane disorders. *British Journal for Haematology*.
2. Kalfa, T. A., Connor, J. A. & Begtrup, A. H., 2016. EPB42-Related Hereditary Spherocytosis. *U.S. National Library of Medicine*.
3. King, M. J. y otros, 2015. ICSH guidelines for the laboratory diagnosis of nonimmune hereditary red cell membrane disorders. *International Journal Of Laboratory Hematology*, pp. 317, 304-325.

GRP-01 Detección de SARS-CoV-2 en líquido amniótico de pacientes asintomáticas con diagnóstico de COVID y transmisión vertical.

Rosalba Sevilla Montoya, Instituto Nacional de Perinatología | rosalsevilla@hotmail.com

Introducción: El líquido amniótico (LA) es un valioso recurso para el diagnóstico genético prenatal y pocos estudios de COVID incluyen esta muestra en sus diagnósticos. Su análisis nos permite entender un poco más sobre la fisiopatología de esta infección y de la transmisión vertical de SARS-CoV-2.

Objetivo(s): Descartar la presencia de SARS-CoV-2 en LA de pacientes asintomáticas e identificar una posible transmisión vertical.

Material(es) y Método(s): De abril a septiembre de 2020, se estudiaron 1509 embarazadas en búsqueda de RNA viral de SARS-CoV-2 a través de RT-PCR; 190 tuvieron hisopado positivo y 42 cumplieron con los criterios de inclusión: embarazo único, indicación obstétrica de cesárea, asintomáticas, sin ruptura prematura de membranas y aceptar participar en el estudio. Recolectamos en esterilidad LA y muestras neonatales de hisopado oral y rectal al nacimiento y a las 24 horas de vida. Los hallazgos clínicos fueron recolectados del expediente electrónico.

Resultado(s): Se detectó la presencia de SARS-CoV-2 en LA de 17(40%) pacientes. Se compararon los valores de Ct del hisopado nasofaríngeo materno, LA y las muestras neonatales al nacimiento y a las 24 horas de vida. La única diferencia significativa fue entre la muestra nasofaríngea y el LA($p=0.005$). De los 42 neonatos estudiados, 18(42%) fueron positivos al nacimiento; de estos 10(55%) mostraron persistencia 24 horas posteriores al nacimiento. 15 fueron positivos en el estudio de las 24 horas pero negativos al nacimiento y 9(21%) fueron negativos en todo momento. Encontramos 5(11%) casos que presentaron una fuerte evidencia de transmisión vertical, 7(16%) fueron clasificados como una viremia transitoria y 5(11%) como transmisión intraparto.

Conclusión(es): El LA es una valiosa muestra biológica para detectar SARS-CoV-2, aunque la positividad del mismo no se encuentra relacionada con la del neonato y con la transmisión vertical.



DETECCIÓN DE SARS-COV2

en líquido amniótico de pacientes asintomáticas con diagnóstico de COVID y transmisión vertical



Sevilla-Montoya Rosalba (rosalbasevilla@hotmail.com), Espino-y-Sosa Salvador, Monroy-Muñoz Irma, Estrada-Gutiérrez Guadalupe, Cardona-Pérez Jorge Arturo, Helquera-Repetto Addy C



El líquido amniótico es un valioso recurso para el diagnóstico genético prenatal y pocos estudios de COVID incluyen esta muestra en sus diagnósticos. Su análisis nos permite entender un poco más sobre la fisiopatología de esta infección y de la transmisión vertical de SARS-CoV-2.

Objetivo: Detectar la presencia de SARS-CoV-2 en líquido amniótico de pacientes asintomáticas e identificar una posible transmisión vertical.

Material y métodos:

De abril a septiembre de 2020, 42 embarazadas cumplieron con los criterios de inclusión: embarazo único, indicación obstétrica de cesárea, asintomáticas, sin ruptura prematura de membranas y aceptar participar en el estudio. Recolectamos en esterilidad LA y muestras neonatales de hisopado oral y rectal al nacimiento y a las 24 horas de vida. Los hallazgos clínicos fueron recolectados del expediente electrónico.



Resultados:

Se detectó la presencia de SARS-CoV-2 en LA de 17(40%) pacientes. De los 42 neonatos estudiados, 18(42%) fueron positivos al nacimiento; de estos 10(55%) mostraron persistencia 24 horas posteriores al nacimiento. 15 fueron positivos en el estudio de las 24 horas pero negativos al nacimiento y 9(21%) fueron negativos en todo momento. Encontramos 5(11%) casos que presentaron una fuerte evidencia de transmisión vertical, 7(16%) fueron clasificados como una viremia transitoria y 5(11%) como transmisión intraparto. Hubo 6 (14%) defectos congénitos y 3 muertes neonatales no relacionadas a COVID. Todas las pacientes iniciaron asintomáticas pero 25 (59%) desarrollaron síntomas leves, siendo la cefalea el más frecuente. Considerando el valor de Ct como un indicador de la carga viral utilizamos un análisis de regresión logística para determinar si el Ct materno estaba asociado al desenlace del resultado del neonato. No observamos una asociación significativa (OR 1.029, CI 0.875-1.211, p=0.726).

CONCLUSIONES:

El líquido amniótico es una valiosa muestra biológica para detectar RNA viral de SARS CoV-2, aunque su positividad; así como su carga viral indirecta medida por Ct, no se encuentran relacionados con la del neonato y con la transmisión vertical. Nuestro estudio apoya la existencia de transmisión vertical, inclusive en pacientes asintomáticas y la presencia del virus en líquido amniótico.



GRP-02

Experiencia a través de los años del Tamiz Prenatal No Invasivo (cfDNA) metodología de SNPs.

Luisa Fernanda Mariscal Mendizábal, Centro Médico ABC Santa Fe | draluisafernandamariscal@gmail.com

Introducción: En México el uso del NIPT se ha incrementado. Sin embargo, no existe estadística sobre el número de pacientes que se realizan esta prueba y el tipo de metodología utilizada. Sendia Genetics es distribuidor exclusivo de PanoramaTM (Natera, Inc.) en México, lo que permite generar datos estadísticos.

Objetivo(s): Describir los resultados y características de las mujeres en las que se solicitó un estudio de NIPT por metodología SNPs en México.

Material(es) y Método(s): Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo y observacional de octubre de 2017 a octubre de 2021 de pacientes tamizadas con NIPT que analiza los cromosomas 13, 18, 21, X, Y y 5 síndromes de microdelección.

Resultado(s): Se obtuvieron 829 muestras de sangre de 791 pacientes, se realizó análisis en 811 correspondiendo a 784 pacientes. De estas, el rango de edad más frecuente fue entre 30 y 40 años y las SDG entre 10 y 15. 31 casos fueron embarazos gemelares. Del total de pacientes, 299 solicitó 22q11.2 y 104 las 5 microdelecciones. En 23 muestras no se pudieron obtener resultados. Bajo riesgo: 716 casos y 2 casos de resultados parciales de bajo riesgo. Alto riesgo: 21 casos por baja fracción fetal, 28 de T21, 6 casos de hallazgos atípicos, 4 de T18, 4 de monosomía X, 2 de trisomía X, 1 de T13, y 4 resultados indicativos de “gemelo evanescente, triploidía o embarazo múltiple no reconocido”.

Conclusión(es): En este primer reporte de PanoramaTM en México, el rango de edad predominante fue entre 30 y 40 años y el estudio más solicitado fue para aneuploidías 13-18-21-X-Y. Del 1% de alto riesgo la causa más frecuente fue T21 coincidiendo con la literatura, se encontraron hallazgos atípicos y de alto riesgo por baja fracción fetal. No se encontró ningún caso de microdelecciones. Hace falta continuar reportando estos estudios.

Experiencia a través de los años del Tamiz Prenatal No Invasivo (cfDNA) metodología de SNPs

DRA. LUISA FERNANDA MARISCAL MENDIZÁBAL^{1,2}, MARIANA FICHTNER¹, ALEJANDRO ESQUEVEL¹, VÍCTOR RAMOS¹, ALEXIS DOMÍNGUEZ¹
CENTRO MÉDICO ABC SANTA FE, SENDIA GENETICS³
draluisafernandamariscal@gmail.com

Introducción^{1,2,3}

La utilización de tamiz prenatal no invasivo o DNA placentario circulante libre en sangre materna (cfDNA) se ha incrementado de forma importante desde el 2016 cuando las academias y sociedades internacionales de genética, ginecología y medicina materno fetal recomendaron su uso en todas las mujeres embarazadas y lo calificaron como el estudio de tamizaje más sensible y específico para aneuploidías prenatales con nivel de evidencia A. La metodología de amplificación por PCR múltiple de SNPs seguida de NGS, permite analizar por separado el DNA placentario del materno y tener resultados más confiables. En regiones como Norteamérica y algunos lugares de Europa, forman parte del abordaje rutinario de todas las mujeres embarazadas y es costeadado por el sistema de salud pública de cada región. En México, a pesar de no utilizarse de forma rutinaria, también se ha incrementado el número de mujeres embarazadas tamizadas de esta forma, sin embargo, no existe estadística sobre el número de casos ni el tipo de prueba que se solicita. Sendia Genetics es distribuidor de Panorama™ (Natera, Inc.), por lo que las pruebas solicitadas en México se gestionan de forma centralizada, permitiendo obtener estadística de esta prueba.

Objetivo

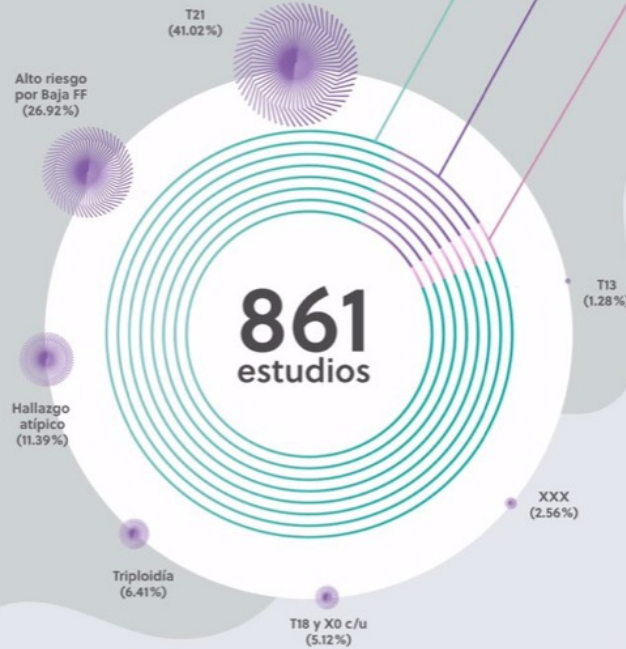
Describir los resultados y características de las mujeres en las que se solicitó un estudio de NIPT por metodología SNPs en México.

Material y Método

Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo y observacional de octubre de 2017 a octubre de 2021 de pacientes tamizadas con NIPT que analiza los cromosomas 13, 18, 21, X, Y y 5 síndromes de microdelección.

Resultados

Edad materna vs riesgo



Relación entre estados y edad materna



757
Bajo riesgo

78
Alto riesgo

26
No resultado

- 8 (26%) FF Insuficiente
- 18 (30.76%) Otros

Hallazgos Atípicos⁴

La metodología de SNP^s permite identificar hallazgos atípicos a lo estandarizado. Se reportan cuando pueden tener impacto clínico importante

- Mosaicismo fetal
- Anomalías estructurales
- Microdele/dup

- 1 → Mosaico con tres líneas celulares + microdup del Y → 26 años
- 4 → Bajo riesgo 13,18,21 → atípico cromosomas sexuales (37,40,29,31 años)
- 1 → Mosaico de XXY → 39 años
- 2 → Resultado atípico cromosoma X (42 y 40 años)
- 1 → Gemelar monocigótico alteración cromosoma X → 34 años

Alto Riesgo por Baja Fracción Fetal⁵

Cuando Panorama™ detecta FF menor a 2.8% corre un segundo algoritmo para determinar si amerita una nueva muestra o se reporta como alto riesgo para triploidía, T13 o T18.



Conclusiones

- México → Primer reporte y descripción de casos de NIPT Panorama™ en México.
- Edad → Aunque cada vez se solicita en más mujeres de todas las edades, el rango de edad más frecuente es entre los 35 y 40 años.
- Tipo → De acuerdo con lo recomendado en la literatura, Panorama básico es el más solicitado (Gr. 13-18-21-X-Y).
- Alto riesgo → La Trisomía 21 es el resultado de alto riesgo más frecuente igual que lo reportado a nivel internacional, seguido de baja fracción fetal exclusivo de Panorama™.
- Atípicos → La metodología de Panorama™ permite identificación de hallazgos atípicos accionables quitando el riesgo de contaminación materna.
- Fracción Fetal → El segundo algoritmo de baja FF permite ganar tiempo y tener resultados accionables.
- Microdelecciones → A pesar del mejor VPP de esta metodología para la detección de Microdelecciones, no se detectaron casos de alto riesgo.
- Médicos → Los principales especialistas que solicitan Panorama™ son los genetistas, esto podría deberse a que conocen las ventajas de la estrategia y las indicaciones específicas.
- Estudios → Se requieren más estudios en México que nos permitan conocer la casuística y características de la población tamizada.

Bibliografía

1. Committee Opinion No.640, 2015, Obstet Gyn, 126(3), e19-e31
2. Okunskiy S, et al. 2016, J Fetal Med 15(2), 131-135
3. Anttila, C.G, et al. 2019, Prenat Diagn, 39(5), 482-490
4. Dhillon W, et al. J Clin Med. 2019 Aug; 8, 1381
5. Mikkanna T, et al. 2019, Ultrasonogr Obstet Gynecol. 53, 73-79



GRP-03 Experiencia de un laboratorio privado en México sobre el Diagnóstico de Aneuploidías por NGS en embriones obtenidos por fertilización in vitro.

Pamela Ayala Hernández, Hospital Ángeles Clínica Londres | Andrea Fernanda Espinosa Arce, GD Technologies | Eunice Evelyn López Hernández, GD Technologies | Miguel Ángel Noriega Juárez, GD Technologies | Adriana Ballescá Estrada, Thermo Fisher Scientific | Marcela Frago Benítez, GD Technologies | genetica.ayala@gmail.com

Introducción: La reproducción humana se caracteriza por ser ineficiente, por cada ciclo menstrual existe un 30% de éxito. El 15% de la población presenta infertilidad, pocos recurren a técnicas de reproducción asistida. La tecnología de diagnóstico genético preimplantacional (PGD) empezó a adaptarse como una herramienta de tamizaje (PGS/PGT-A) para parejas sometidas a Fertilización in vitro (FIV), con el objetivo de aumentar las tasas de implantación y embarazo clínico. El factor de riesgo más importante para aneuploidía es la edad materna reproductiva avanzada (>35 años). El 80% de la prevalencia de aneuploidías se encuentra en este grupo de edad.

Objetivo(s): Reportar la tasa de aneuploidías en embriones de mujeres sometidas a técnicas de reproducción asistida y comparar esta tasa entre mujeres con y sin edad materna avanzada.

Material(es) y Método(s): Estudio observacional, retrospectivo y longitudinal. Se incluyeron 301 embriones provenientes de 46 pacientes y se dividieron en dos grupos (22 mujeres 35 años: 150 embriones). Se buscó diferencia estadísticamente significativa entre la tasa de aneuploidías de los dos grupos. El análisis se llevó a cabo utilizando la prueba de correlación de Pearson y se corroboró la diferencia entre los grupos usando la prueba de χ^2 .

Resultado(s): El grupo de embriones obtenidos en mujeres 35 años fue 60%. El análisis estadístico no encontró correlación entre la edad materna y la aparición de aneuploidías. [$r = 0.0719$, $p = 0.213$; $\chi^2 = 1.803$, $p = 0.179$]

Conclusión(es): En la muestra estudiada, la edad materna avanzada (>35 años) no favorece la aparición de aneuploidías en los embriones obtenidos por TRA.

EXPERIENCIA DE UN LABORATORIO PRIVADO EN MÉXICO SOBRE EL DIAGNÓSTICO DE ANEUPLODÍAS POR NGS EN EMBRIONES OBTENIDOS POR FERTILIZACIÓN IN VITRO.

Autores

Pamela Ayala Hernández(1), Andrea Fernanda Espinosa Aroel(2), Eunice Evelyn López Hernández(2), Miguel Ángel Noriega Juárez(2), Adriana Ballecá Estrada(3), Marcela Fragozo Benítez(2).

Instituciones

(1)Hospital Angeles Clínica Londres, (2)GD Technologies, (3) Thermo Fisher Scientific.

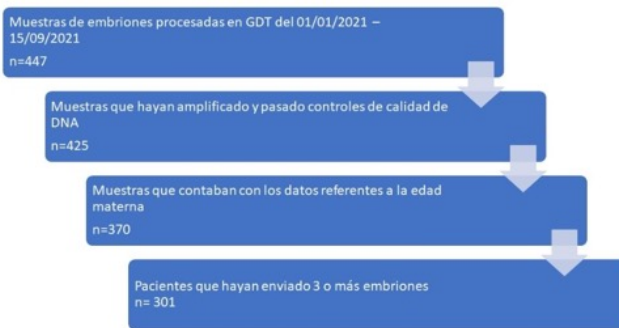


Figura 1. Criterios de selección de la muestra.

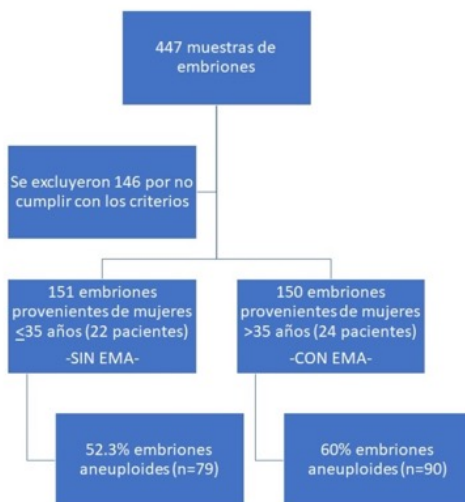


Figura 2. Algoritmo de la metodología aplicada en nuestro análisis.

CONCLUSIÓN

En la muestra estudiada, la **edad materna avanzada (>35 años) no favorece la aparición de aneuploidías en los embriones obtenidos por TRA.**

INTRODUCCIÓN

La reproducción humana se caracteriza por ser ineficiente, por cada ciclo menstrual existe un 30% de éxito, más aún la mitad de los embarazos logrados, se pierde (a). Además, el 15% de las parejas presenta problemas de infertilidad, por lo que en ocasiones su opción teraéutica es mediante las Técnicas de Reproducción Asistida (TRA) (b).

La tecnología de diagnóstico genético preimplantacional (PGD) empezó a adaptarse como una herramienta de tamizaje (PGS/PGT-A) para parejas sometidas a Fertilización in vitro (FIV), con el objetivo de aumentar las tasas de implantación y embarazo clínico, mediante la diferenciación de embriones euploides y aneuploides (c).

El factor de riesgo más importante para aneuploidía es la edad materna reproductiva avanzada (>35 años). El 80% de la prevalencia de aneuploidías se encuentra en este grupo de edad (c).

OBJETIVO

Reportar la tasa de aneuploidías en embriones de mujeres sometidas a técnicas de reproducción asistida y comparar esta tasa entre mujeres con y sin edad materna avanzada.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional, retrospectivo y longitudinal. **Se incluyeron 301 embriones provenientes de 46 pacientes y se dividieron en dos grupos (22 mujeres <35 años: 151 embriones; 24 mujeres >35 años: 150 embriones).** Se buscó diferencia estadísticamente significativa entre la tasa de aneuploidías de los dos grupos. **El análisis se llevó a cabo utilizando la prueba de correlación de Pearson y se corroboró la diferencia entre los grupos usando la prueba de chi cuadrada.**

RESULTADOS

El grupo de embriones obtenidos en mujeres <35 años presentó una prevalencia de aneuploidías del 52.3%, mientras que el porcentaje correspondiente a >35 años fue 60%. **El análisis estadístico no encontró correlación entre la edad materna y la aparición de aneuploidías. [r = 0.0719, p = 0.213; c2 = 1.803, p = 0.179]**

	Aneuploides	Euploides	Total por filas
Con EMA	79 (84.78) [0.39]	72 (66.22) [0.5]	151
Sin EMA	90 (84.22) [0.4]	60 (65.78) [0.51]	150
Total por columna	169	132	301 (Gran total)

The chi-square statistic is 1.8036. The p-value is .17928. Not significant at $p < .01$.

The chi-square statistic with Yates correction is 1.5051. The p-value is .219892. Not significant at $p < .01$.

BIBLIOGRAFÍA

(a) Pinar MH et al. (2018) Early Pregnancy Losses: Review of Nomenclature, Histopathology, and Possible Etiologies, Fetal and Pediatric Pathology, 37:3, 191-209, DOI: 10.1080/15513815.2018.1455775. (b) Firth HV et al. 2017. Female infertility and amenorrhoea: genetic aspects in Oxford Desk Reference Clinical Genetics and Genomics, 2nd edition. 722-723 pp (c) Sciorio R et al. (2019): Preimplantation genetic diagnosis (PGD) and genetic testing for aneuploidy (PGT-A): status and future challenges, Gynecological Endocrinology, DOI: 10.1080/09513590.2019.1641194.

GRP-04 Frecuencia del haplotipo M2 del gen ANXA5 en pacientes con pérdida gestacional recurrente del Instituto Nacional de Perinatología (INPer).

Román Morales Martínez, *INTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA* | Javier Pérez Durán, *INTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA* | Mónica Aguinaga Ríos, *INTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA* | romanmoralesmartinez.gm@gmail.com

Introducción: La pérdida gestacional recurrente (PGR) se define como la pérdida de dos o más embarazos, la etiología es variable y 50% de los casos es idiopático. Previamente se describió que la proteína ANXA5 funciona como inmunorregulador, tromborregulador y protector placentario. Bogdanova et al identificaron dos variantes del haplotipo silvestre en el promotor del gen ANXA5 (M1/M2). Los portadores del haplotipo M2 tienen un riesgo mayor de PGR en comparación con los portadores del haplotipo silvestre (N). Estudios en poblaciones europeas y asiáticas han confirmado estos hallazgos. La frecuencia poblacional de haplotipos M2/ANXA5 es de 12.4% (proyecto 1000G); sin embargo, la prevalencia varía en diferentes grupos étnicos (11%- 42%). El haplotipo M2/ANXA5 presenta variación en: G-467A, rs112782763; A-448C, rs28717001; T-422C, rs28651243; G-373A, rs113588187. México no tiene datos de las frecuencias alélicas del haplotipo M2/ANXA5 por lo que es necesario determinar estas frecuencias y si existe asociación con la PGR

Objetivo(s): Determinar la frecuencia del haplotipo M2/ANXA5 en una muestra de la población de pacientes con PGR del INPer.

Material(es) y Método(s): De mayo a agosto del 2021 se incluyeron 14 pacientes con PGR, 7 femeninos y 7 masculinos,. Extracción de DNA genómico total a partir de sangre periférica de los 14 pacientes con previo consentimiento libre e informado. Se realizó secuenciación tipo Sanger del promotor del gen ANXA5 con cebadores específicos. Fw, CCGAGCCCTGGACAGCTCCC; Rv, CCCC GCGACCACGCTCTCCTC y se determinaron las frecuencias del haplotipo M2.

Resultado(s): Frecuencias: Genotipo N/N: 10 pacientes, 6 femeninos y 4 masculinos (10/14, 71.43%) Genotipo M2/M2: 2 pacientes, 1 femenino y 1 masculino (2/14, 14.28%) Genotipo N/M2: 2 pacientes masculinos (2/14, 14.28%)
N: haplotipo silvestre. M2: variante del haplotipo.

Conclusión(es): El 28.56 % de los pacientes con PGR de nuestra muestra son portadores del haplotipo M2, 14.28% son heterocigotos y 14.28% son homocigotos. Nuestros hallazgos concuerdan con las distribuciones reportadas del haplotipo M2 en pacientes con PGR.



FRECUENCIA DEL HAPLOTIPO M2 DEL GEN ANXA5 EN PACIENTES CON PÉRDIDA GESTACIONAL RECURRENTE DEL INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA (INPer)



Román Morales Martínez¹, Mónica Aguinaga Ríos², Javier Pérez Durán³.

¹ Alumno de maestría en Ciencias de la Salud (Instituto Politécnico Nacional) sede INPer, ² Coordinación de Genética Clínica, INPer, ³ Departamento de genética y genómica humana, INPer. djavier40@gmail.com, romanmoralesmartinez.gm@gmail.com

Palabras clave: pérdida gestacional recurrente, haplotipo M2 del gen ANXA5

INTRODUCCIÓN. La pérdida gestacional recurrente (PGR) se define como la pérdida de dos o más embarazos, la etiología es variable y el 50% de los casos es de origen desconocido(1). Previamente se describió que la proteína Anexina 5 funciona como inmunorregulador, tromborregulador y protector placentario. Bogdanova et al. identificaron dos haplotipos en el promotor del gen ANXA5 (M1/M2) y se ha asociado a las parejas portadoras del haplotipo M2 con un riesgo mayor de PGR en comparación con el haplotipo silvestre (N) (2,3,4). Estudios en poblaciones europeas, asiáticas y austronesias han confirmado estos hallazgos (5). Se estima que la frecuencia poblacional de haplotipos M2/ANXA5 es 12.4% (proyecto 1000G en muestras europeas); sin embargo, la prevalencia en diferentes grupos étnicos tiene un rango amplio (11%-42%) (6,7). El haplotipo M2/ANXA5 presenta variación en: G-467A, rs112782763; A-448C, rs28717001; T-422C, rs28651243; G-373A, rs113588187.

OBJETIVOS. Determinar la frecuencia del haplotipo M2 del gen ANXA5 en una muestra de la población de pacientes con PGR del INPer.

MATERIAL Y MÉTODOS. Durante el periodo de mayo a agosto del 2021 se han incluido 14 pacientes con PGR del INPer, de los cuales 7 son de sexo femenino y 7 masculino. Se realizó historia clínica y se firmaron los consentimientos informados para realizar extracción del DNA genómico total a partir de sangre periférica.

Se realizó secuenciación tipo Sanger de la región del promotor del gen ANXA5 con cebadores específicos. Fw, CCGAGCCCTGGACAGCTCCC; Rv, CCCCGCACCACGCTCTCTCTC y se determinaron las frecuencias del haplotipo M2.

RESULTADOS.

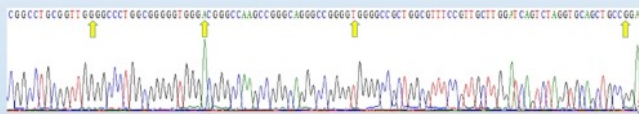


Fig.1a. Haplotipo silvestre N (GATG). Homocigoto

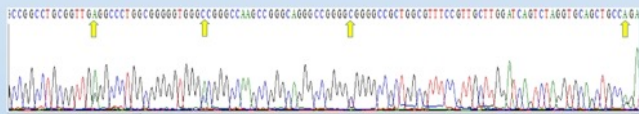


Fig. 1b. Haplotipo M2 (ACCA). Heterocigoto

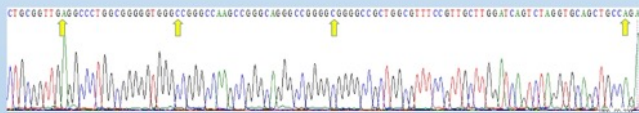


Fig. 1c. Haplotipo M2 (ACCA). Homocigoto

Figura 1. Electroferograma de la secuenciación Sanger. Se muestran las 4 variantes de un solo nucleótido que comprenden el haplotipo silvestre N y M2 de ANXA5.

Tabla 1. Frecuencia del haplotipo N (haplotipo silvestre) y M2 (variante del haplotipo de la muestra de los 14 pacientes)

Genotipo	Sexo Femenino n (%)	Sexo Masculino n (%)	Total n (%)
N/N	6 (42.84)	4 (28.56)	10 (71.43)
N/M2	0 (0)	2 (14.28)	2 (14.28)
M2/M2	1 (7.14)	1 (7.14)	2 (14.28)
Portadores M2 (n)	1	3	4 (28.56)

Tabla 2. Datos clínicos y estudios realizados en pacientes femeninos

n	7
Edad, media (rango)	31.7 (22-39)
Factores adquiridos	
Tabaquismo	2 (28.5%)
Obesidad	2 (28.5%)
IMC, media	29.04
Hipertensión arterial sistémica	2 (28.5%)
Alteraciones anatómicas en aparato reproductor	1 (14.2%)
Alteraciones hematológicas	4 (57.1%)
Alteraciones endocrinas	7 (100%)
Alteraciones inmunológicas	3 (42.2%)
Cariotipo 46 XX	7 (100%)

Tabla 3. Características del grupo de mujeres con PGR

n	7
Embarazos, media (rango)	3 (2-5)
Abortos, media (rango)	3 (2-5)
Semanas de gestación en que se presentó el aborto media (rango)	7.7 (5-11)

Tabla 4. Datos clínicos y estudios realizados en pacientes masculinos

n	7
Edad, media (rango)	32.4 (22-42)
IMC, media	31.69
Cariotipo 46 XY	7 (100%)
Alteraciones en espermatobioscopia	2 (28.5%)

Discusión: La muestra analizada en este estudio consistió en el mismo número de mujeres y hombres con antecedentes de PGR. Ser portador paterno del haplotipo M2 confiere el mismo riesgo de abortos espontáneos recurrentes que las madres portadoras del haplotipo M2 con PGR, por lo que es un factor hereditario para riesgo de PGR. Esto es así porque el efecto protector de la proteína Anexina 5 está determinado por el genotipo feto-placentario, que depende de los genes heredados por ambos progenitores (5,6,7). Es necesario incluir el estudio del haplotipo M2 en ambos integrantes de la pareja durante el abordaje diagnóstico para PGR.

Conclusión: Se identificó que el 28.56 % de los pacientes con PGR de nuestra muestra son portadores del haplotipo M2, 14.28% en estado heterocigoto y 14.28% en estado homocigoto. Nuestros hallazgos concuerdan con las distribuciones reportadas del haplotipo M2 en pacientes con PGR.

Bibliografía

- ESHRE Guideline Group on RPL et al. "ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss." Human reproduction open vol. 2018,2 hoy004. 6 Apr. 2018, doi:10.1093/hropen/hoy004
- Bogdanova N, Horst J, Chlystun M, Croucher PJ, Nebel A, Bothing A, Todorova A, Schreiber S, Gerke V, Krawczak M, and Markoff A. 2007. A common haplotype of the annexin A5 (ANXA5) gene promoter is associated with recurrent pregnancy loss. Hum Mol Genet 16, 573-8.
- Udry S, Aranda F, Latino O, & Larrañaga G. d. (2013). Anexinas y pérdidas recurrentes de embarazo [Anexins and recurrent pregnancy loss]. Medicina, 73(5), 495-500.
- Aranda F, Udry S, Peres Wingeyer S, Amshoff L C, Bogdanova N, Wieacker P, Latino J O, Markoff A, & de Larrañaga G. (2018). Maternal carriers of the ANXA5 M2 haplotype are exposed to a greater risk for placenta-mediated pregnancy complications. Journal of assisted reproduction and genetics, 35(5), 921-928. https://doi.org/10.1007/s10815-018-1142-4
- Demetriou C, Abu-Amero S, White S, Piskett E, Markoff A, Stanier P, Moore GE, Regan L. Investigation of the Annexin A5 M2 haplotype in 500 white European couples who have experienced recurrent spontaneous abortion. Reprod Biomed Online. 2015 Nov;31(5):681-8. doi: 10.1016/j.rbmo.2015.07.004. Epub 2015 Jul 17. PMID: 26371709.
- Nagimaja L, Nommsemms D, Rull K, Christiansen O, Neilsen H and Laan M. Annexin A5 Promoter Haplotype M2 is not a risk factor for recurrent pregnancy loss in Northern Europe. PLOS One Julio, 2015.
- Ang KC, Bogdanova N, Markoff A, Ch'ng ES, Tang TH. Association between M2/ANXA5 haplotype and repeated pregnancy loss: a meta-analysis. Fertil Steril. 2019 May;111(5):971-981.e2. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.01.015. Epub 2019 Mar 25. PMID: 30922645.

GRP-05

Impacto de la infección por SARS-CoV2 en el crecimiento fetal como potencial agente trofógeno.

Ana Cecilia Jara Ettinger, *Departamento de Genética y Genómica Humana, INPer, CdMx* | Gilda Garza-Mayén, *Departamento de Genética y Genómica Humana, INPer, CdMx* | A. Cecilia Helguera Repetto, *Departamento Inmunobioquímica, INPer, CdMx* | Elías Isaac Valdés Montoya, *Departamento Inmunobioquímica, INPer, CdMx* | María José Rodríguez Sibaja, *Departamento de Medicina Materno Fetal, INPer, CdMx* | Rosalba Sevilla Montoya, *Departamento de Genética y Genómica Humana, INPer, CdMx* | anacecijara@gmail.com

Introducción: Se ha postulado que el SARS-CoV-2 ingresa a las células huésped al interactuar con el receptor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE). Los niveles de este receptor se encuentran sobreexpresados en la placenta, convirtiéndola en un objetivo potencial de infección; la disminución de la biodisponibilidad de ACE2 lleva a una hipoperfusión placentaria la cual podría repercutir sobre el crecimiento fetal.

Objetivo(s): Determinar la prevalencia de restricción del crecimiento fetal (RCF) en pacientes que cursaron con infección por SARS-CoV2 durante el embarazo

Material(es) y Método(s): Serie de casos de pacientes embarazadas con diagnóstico de infección por SARS-CoV2 y seguimiento en un hospital de tercer nivel de atención. Se recabaron los datos sociodemográficos, ultrasonidos prenatales y resultados obstétricos y neonatales del expediente electrónico. Se determinó la prevalencia de RCF de acuerdo con la última evaluación ultrasonográfica.

Resultado(s): Se incluyeron 146 mujeres embarazadas con diagnóstico de SARS-CoV2 entre las 7-41 semanas. Se diagnosticó RCF en 11.6% (18/146); 6 casos correspondieron a embarazos gemelares y 10 a embarazos únicos. De estos últimos, 85% se identificaron como RCF temprana y 15% como tardía. En 4 casos se diagnosticó cromosomopatía y en 1 caso la RCF se asoció a lupus eritematoso sistémico. En los 5 casos restantes no se identificaron otros factores asociados a RCF. El 43% de las pacientes cursó con preeclampsia, sin embargo ninguna con RCF.

Conclusión(es): La evidencia sobre la repercusión de SARS-CoV2 en el crecimiento fetal es limitada. En nuestro estudio la prevalencia de RCF en pacientes con SARS-CoV2 fue superior a la reportada en población general, sin embargo, hasta el 66% de los casos presentaron factores de riesgo asociados a esta patología. Es necesario realizar estudios a mayor escala para establecer la asociación de SARS-CoV2 como potencial trofógeno para el crecimiento fetal.



Instituto Nacional de Perinatología

Isidro Espinosa de los Reyes



Impacto de la infección por SARS-CoV2 en el crecimiento fetal como potencial agente trofógeno

Autores: Jara Ana Cecilia¹, Garza-Mayén Gilda¹, Helguera Repetto A Cecilia², Sevilla Rosalba¹, Elias Isaac Valdés Montoya², María José Rodríguez Sibaja³

1. Departamento de Genética, INPer, CdMx. 2. Departamento Inmunobiología, INPer, CdMx. 3. Departamento de Medicina Materno Fetal, INPer, CdMx

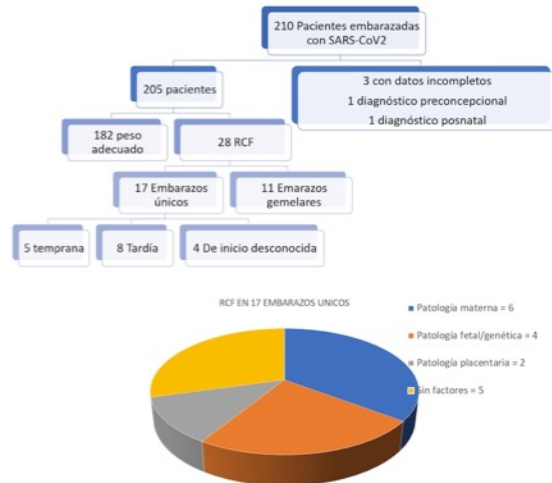
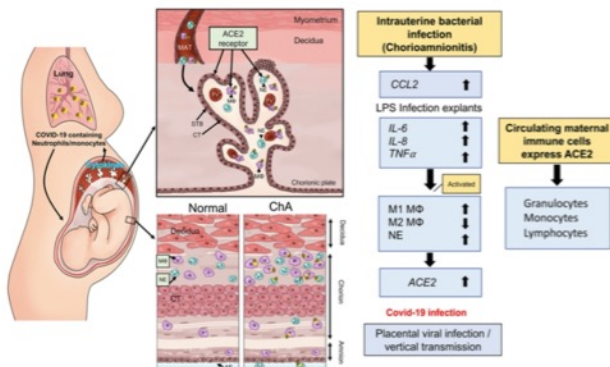
Palabras clave: COVID, SARS COV2, embarazo, restricción de crecimiento intrauterino

INTRODUCCIÓN

Se ha postulado que el SARS-CoV-2 ingresa a las células huésped al interactuar con el receptor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE). Los niveles de este receptor se encuentran sobreexpresados en la placenta, convirtiéndola en un objetivo potencial de infección; la disminución de la biodisponibilidad de ACE2 lleva a una hipoperfusión placentaria la cual podría repercutir sobre el crecimiento fetal.

RESULTADOS

Se incluyeron 205 mujeres embarazadas con diagnóstico de SARS-CoV2 entre las 7-41 semanas. Se diagnosticó RCF en 13% (28/205); 11 casos correspondieron a embarazos gemelares y 17 a embarazos únicos. De estos últimos se identificaron factores de riesgo maternos en 6, patología genética en 4, placentaria en 2 y sin factores de riesgo identificables en 5 casos.



OBJETIVOS

Determinar la prevalencia de restricción del crecimiento fetal (RCF) en pacientes que cursaron con infección por SARS-CoV2 durante el embarazo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Serie de casos de pacientes embarazadas con diagnóstico de infección por SARS-CoV2 y seguimiento en un hospital de tercer nivel de atención. Se recabaron los datos sociodemográficos, ultrasonidos prenatales y resultados obstétricos y neonatales del expediente electrónico. Se determinó la prevalencia de RCF de acuerdo con la última evaluación ultrasonográfica.

CONCLUSIONES

La evidencia sobre la repercusión de SARS-CoV2 en el crecimiento fetal es limitada. En nuestro estudio la prevalencia de RCF en pacientes con SARS-CoV2 fue superior a la reportada en población general, sin embargo, hasta el 70% de los casos presentaron factores de riesgo asociados a esta patología. Es necesario realizar estudios a mayor escala para establecer la asociación de SARS-CoV2 como potencial trofógeno para el crecimiento fetal.

REFERENCIAS

1. L Phatcharawan, 2020
2. P Antsaklis, 2021
3. S Armin, 2021
4. E Eltemamy, 2021
5. ISUOG, 2020

GRP-06 Microcefalia y malformaciones mayores del Sistema Nervioso Central: hallazgos en hijos de pacientes embarazadas con infección por SARS-CoV-2.

Gilda Garza Mayén, *Departamento de Genética y Genómica Humana, INPer, CdMx.* | Ana Cecilia Jara Ettinger, *Departamento de Genética y Genómica Humana, INPer, CdMx.* | José Antonio Ramírez Calvo, *Departamento de Medicina Materno-Fetal, INPer, CdMx.* | Oscar Villavicencio Carrisoza, *Departamento de Inmunobioquímica, INPer, CdMx.* | Elías Isaac Valdés Montoya, *Departamento de Inmunobioquímica, INPer, CdMx.* | A Cecilia Helguera Repetto, *Departamento de Inmunobioquímica, INPer, CdMx.* | Rosalba Sevilla Montoya, *Departamento de Genética y Genómica Humana, INPer, CdMx.* | gildagarza.m@gmail.com

Introducción: Las series de casos publicadas de SARS-CoV-2 en embarazadas son escasas. Hasta el momento se desconoce si podría tener efectos teratogénicos.

Objetivo(s): Determinar si existe un impacto en el perímetro cefálico pre y/o postnatal, así como malformaciones mayores del Sistema Nervioso Central (SNC) mediante el ultrasonido estructural en un grupo de embarazadas con infección por SARS-CoV-2 en el Instituto Nacional de Perinatología (INPer).

Material(es) y Método(s): Estudio descriptivo, transversal en n=200 pacientes embarazadas diagnosticadas con infección por SARS-CoV-2 mediante RT-qPCR de marzo del 2020 a julio del 2021. Se revisó el expediente electrónico, ultrasonidos (USG) prenatales y hallazgos postnatales. Se correlacionó el percentil de la circunferencia cefálica (CC), circunferencia abdominal (CA) [Hadlock], diámetro cerebelar [Chang] y perímetro cefálico (PC) postnatal [INTERGROWTH-21st] con las semanas de gestación. Se reportaron los hallazgos de malformaciones mayores del SNC.

Resultado(s): En 2do trimestre 4% de los fetos tuvieron una CC en p70% tenían antecedente de infección en 1er trimestre y aproximadamente la mitad una relación CC/CA

Conclusión(es): Este es el primer estudio que evalúa las alteraciones del PC pre y postnatales en infección gestacional por SARS-CoV-2. Aunque se requieren estudios más extensos y complementarios, nuestro estudio no encontró una relación significativa con el desarrollo microcefalia, microcefalia relativa y/o malformaciones mayores del SNC como sucede con otros agentes infecciosos.



“Microcefalia y malformaciones mayores del Sistema Nervioso Central: hallazgos en hijos de pacientes embarazadas con infección por SARS-CoV2”



Garza-Mayén Gilda¹, Jara Ana Cecilia¹, Ramírez-Calvo José Antonio², Villavicencio-Carrisoza Oscar³, Valdés Montoya Elias Isaac³, Helguera Repetto A Cecilia³, Sevilla Rosalba¹.
1. Departamento de Genética, INPer, CdMx. 2. Médico Adscrito al Departamento de Medicina Materno-Fetal, INPer, CdMx. 3. Departamento de Inmunobiología, INPer, CdMx.

gildagarza.m@gmail.com

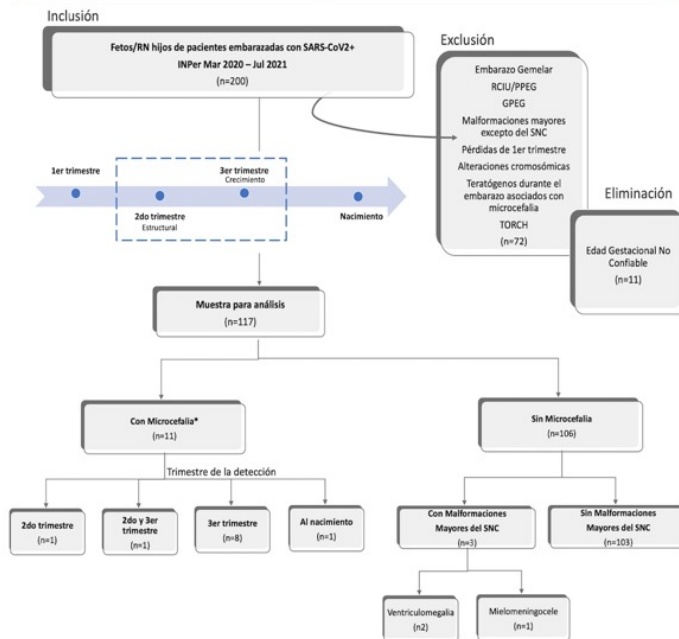
INTRODUCCIÓN

Las series de casos publicadas de SARS-CoV-2 en embarazadas son escasas y hasta el momento se desconoce si podría tener efectos teratogénicos.

OBJETIVO

Determinar si existe un impacto en la circunferencia cefálica (CC) y/o perímetro cefálico (PC) pre y/o postnatal además de casos de malformaciones mayores del Sistema Nervioso Central (SNC) diagnosticados mediante el ultrasonido estructural en un grupo de embarazadas con infección por SARS-CoV-2 en el Instituto Nacional de Perinatología (INPer).

METODOLOGÍA



RESULTADOS

TABLA 1. Casos de hijos de madres con infección por SARS-CoV2 durante el embarazo con microcefalia pre y postnatal y su relación con el momento de la infección y antecedentes personales patológicos (APP) maternos

Sex	Percentilias				Clasificación	Peso/Edad	COVID RN	Edad	Antecedentes Maternos	
	2º CC	3º Cereb CC	3º RN	PC					APP	COVID (+)
M	1.8	20.1	14.7	12	Termino	Adecuado	S/D	24	Hipotiroidismo, Resistencia a la insulina	3º
F	2.1	11.9	1.3	67.0	Termino	Adecuado	(-)	30	Hipertensión Arterial Crónica	3º
M	7.8	34.1	2.7	75	Termino	Adecuado	S/D	34	Hipotiroidismo autoinmune, Trombocitopenia	1º
F	9.7	54	1.4	74.6	Termino	Adecuado	S/D	36	Epilepsia tx. CBZ	1º
F	10.2	46	0.8	70	Termino	Adecuado	(-)	33	Intolerancia a los CHOS	2º
F	11.9	47.2	52.8	1.6	Termino	Adecuado	S/D	31	Hipotiroidismo, Trastorno Bipolar, Marihuana	1º
F	13.8	60.6	2.5	38.3	Termino	Adecuado	(-)	35	Antecedente de CUCI	1º
F	20.3	46	1.8	19.6	Termino	Adecuado	S/D	36	Hipotiroidismo	1º
F	23	44.4	2.8	S/D	S/D	S/D	S/D	31	-----	1º
F	35.9	50	0.5	5.1	Termino	Adecuado	(-)	31	Enfermedad Renal	3º
F	41.7	47.2	2.2	13.9	Termino	Adecuado	(-)	43	Miomatosis Uterina	1º

S/D: Sin Data

TABLA 2. Casos de hijos de madres con infección por SARS-CoV2 (+) durante el embarazo con malformaciones mayores del SNC

Sex	Percentilias				Clasif.	Peso/Edad	Dx	USG TF / RMN	COVID RN	Antecedentes Maternos		
	2º CC	3º Cereb CC	3º RN	PC						Edad	APP	COVID (+)
F	1.8	S/D	98.9	84.2	Termino	Adecuado	33 sdg Mielomeningocele	Dilatación ventricular severa	S/D	23	-----	3º
F	>99	1.3	80.8	17.66	Pretermino	Adecuado	25 sdg Ventriculomegalia triventricular severa y Dismorfias Cariotipo 46,XX Panel de Genes (-)	Ventriculomegalia triventricular severa por probable estenosis del conducto mesencefálico	(+)	21	-----	3º
M	20.1	38.2	17.9	87	Termino	Adecuado	20.6 sdg Ventriculomegalia moderada	Ventriculomegalia moderada	(+)	37	Mioma toxis	3º

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

- Primer estudio que evalúa la existencia de microcefalia y malformaciones del SNC pre y postnatal en infección gestacional por SARS-CoV2.
- Se encontraron 9/117 casos de microcefalia en 3er trimestre, 8 de ellos con valores normales al nacimiento. Además, existen entidades maternas que pueden influir en estos hallazgos.
- Se detectaron 3 casos de malformaciones mayores del SNC, probablemente no asociadas con la infección por prenatal por SARS-CoV2 y que no exceden la prevalencia reportada en este Instituto.
- En el resto de los casos (n=103) El tamaño de la CC, índice CC/CA y tamaño del cerebro, se encontraban en percentilias normales.
- No se puede descartar, sin embargo, no parece haber relación con el desarrollo de microcefalia, microcefalia relativa y/o malformaciones mayores del SNC como sucede con otros agentes.

GYA-01

Esculturas olmecas, un modelo clínico de dismorfias y craneosinostosis.

Mario René Romero Gonzalez, JUBILADO | quasipoeta@gmail.com

Introducción: En la práctica médica, la exploración clínica es relevante por la información recabada y, tratándose del fenotipo, su descripción debe ser precisa con el empleo de la nomenclatura adecuada(1,2). Este ejercicio nos permite diferenciar una microcefalia, de una macrocefalia, la persistencia de fontanelas abiertas o, la evidencia clínica del cierre de estas, una craneosinostosis (CS), (2,3). La clasificación realizada por David y Postvillow de simples y complejas, continúa siendo de gran utilidad, unida hoy, a los hallazgos moleculares(4). Hace más de 3000 años surgiría una de las civilizaciones del México antiguo: La Cultura Olmeca (CO) llamada nuestra cultura madre; se asentarían en el altiplano central, desarrollando la agricultura, así como el modelado de exquisitas figurillas, esculpiendo sus colosales cabezas definiendo un primer estilo artístico.

Objetivo(s): Apoyándonos de la clínica, analizar los rasgos de las esculturas olmecas, más allá de un estilo arqueológico.

Material(es) y Método(s): Material. Presentación de material histórico (MH): figuras antropomorfas pequeñas y monumentales, elaboradas en: arcilla, piedra, o barro, de los periodos pre-clásico al post-clásico. Método. Descriptivo por observación clínica del fenotipo.

Resultado(s): Presentamos los hallazgos de algunos ejemplos del (MH) de la (CO), describiendo en ellos dismorfias como: aplanamiento del occipital, alargamiento craneal en sentido superior, hipoplasia del tercio medio facial; ojos con estrabismo convergente, comisuras palpebrales oblicuas hacia arriba y abajo; diversas anomalías de la nariz: puente nasal deprimido, ancho, narinas antevertidas, columnela corta; boca con comisuras oblicuas hacia abajo, filtrum corto, entre otras.

Conclusión(es): Tenemos un (MH) extenso para apreciar, disfrutar, pero también para analizarlo con otro enfoque, el del pensamiento clínico y podremos sospechar un diagnóstico definido, más allá del estilo artístico empleado, por lo que proponemos la presencia de dismorfias: turricefalia, braquicefalia, estrabismo, anomalías diversas, entre otras, que nos sugieren algo más que una representación de un dignatario.



ESCUULTURAS OLMECAS, UN MODELO CLÍNICO DE DISMORFIAS Y CRÁNEOSINOSTOSIS

MARIO RENÉ ROMERO GONZÁLEZ
CIUDAD DE MÉXICO, MÉXICO
quasipoeta@gmail.com



INTRODUCCIÓN. LA EXPLORACIÓN CLÍNICA ES RELEVANTE POR LA INFORMACIÓN RECADADA Y TRATÁNDOSE DEL FENOTIPO, SU DESCRIPCIÓN DEBE SER PRECISA EMPLEANDO LA NOMENCLATURA ADECUADA¹, RECONOCEREMOS UNA MICROCEFALIA DE UNA BRAQUICEFALIA, LA PERSISTENCIA DE FONTANELAS ABIERTAS O DEL CIERRE DE ESTAS, UNA CRÁNEOSINOSTOSIS (CS)^{2,3}, LA CLASIFICACIÓN DE DAVID Y POSTVILLVO CONTINÚA SIENDO DE GRAN UTILIDAD UNIDA HOY, A LOS HALLAZGOS MOLECULARES⁴, HACE MÁS DE 3000 AÑOS SURGIRIA UNA DE LAS CIVILIZACIONES DEL MÉXICO ANTIGUO: LA CULTURA OLMECA (CO); SE ASENTARÍAN EN EL ALTIPLANO CENTRAL, DESARROLLARÍAN EL MODELADO DE EXQUISTAS FIGURILLAS, ESCULPIENDO SUS COLOSALES CABEZAS DEFINIENDO UN PRIMER ESTILO ARTÍSTICO⁵.

OBJETIVO. ANALIZAR LOS RASGOS DE LAS ESCULTURAS OLMECAS, MÁS ALLÁ DE UN ESTILO ARQUEOLÓGICO.

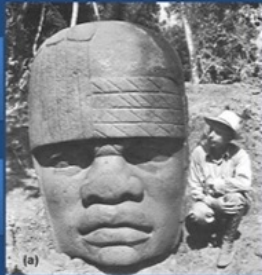
MATERIAL. FIGURAS ANTROPOMORFAS MONUMENTALES Y PEQUEÑAS ELABORADAS EN: ARCILLA, JADEÍTA, MADERA, DE LOS PERIODOS PRE-CLÁSICO AL POST-CLÁSICO.

MÉTODO. DESCRIPTIVO – RETROSPECTIVO (DESCRIPCIÓN CLÍNICA DEL FENOTIPO)

RESULTADOS. DISMORFIAS FACIALES. DISMORFIAS CRANEALES. ANOMALÍAS ÓSEAS. ANOMALÍAS DÉRMICAS (UNO)

PRIMER HALLAZGO, CULTURA MADRE

PRIMER HALLAZGO
1862 JOSÉ MARÍA MELGAR
HACIENDA DE HUEYAPAN
(TRES ZAPOTES) 1869



1994 ANN CYPHERS
CABEZA No 17
SAN LORENZO TENOCHTITLÁN
(6)



ENRIQUE VILLAMAR BECERRIL
EXTRAE ADMN
SAN LORENZO, LOMA DEL ZAPOTE
CINCO HAPLOGRUPOS (A)
(A B C S X)(6)

DOS ENTIERROS:
LOMA DE ZAPOTE, 1200 aC
SAN LORENZO, 1000 Ae
AFRICANO (L)(6)

**HALLAZGOS MÁS ALLÁ DE UN ESTILO PROPIO
CABEZA GIGANTE, LA VENTA, TABASCO, MNAH 1800 – 400 aC**



CABEZA DESPRENDIDA, COSTA DEL GOLFO, PRECLÁSICO MEDIO



VASJA DE PIEDRA (CO), YUCATÁN PRECLÁSICO MEDIO



**OFRENDA DEL MANATÍ, VERACRUZ, MNAH ANOMALÍAS
CRÁNEOFACIALES, CON ASIMETRÍA, CUELLO CORTO**



DISCUSIÓN. LOS HALLAZGOS E INVESTIGACIONES HAN IDO EN AUMENTO DESDE 1938 Y, EN ESTE SIGLO, LA APLICACIÓN DE LA GENÉTICA MOLECULAR HA PERMITIDO CONOCER EL HAPLOGRUPO AL QUE PERTENECEN LOS OLMECAS, CONFIRMANDO ASÍ, SU ORIGEN MESOAMERICANO⁷. PARA CYPHERS, CADA CABEZA MONUMENTAL FUE LABRADA PARA REPRESENTAR A UN GOBERNANTE⁸. PERO ES DE LLAMAR LA ATENCIÓN QUE SE REPITAN RASGOS SUGESTIVOS DE DISMORFIAS Y NO SOLO AISLADAS, NOSOTROS PROPONEMOS LA EXISTENCIA DE UN MODELO CLÍNICO DE DISMORFIAS CRÁNEOFACIALES A OBSERVAR, EN LA (CO), EN EL ÚLTIMO PERIODO RESALTAN ENTIDADES MÁS COMPLEJAS.

CONCLUSIONES. LA CULTURA OLMECA TUVO SU ESTILO PROPIO, ESTAS ESCULTURAS NOS MUESTRAN LA EVIDENCIA. ES RELEVANTE LA DIVERSIDAD DE MANIFESTACIONES DEL ARTE OLMECA, PERO CUANDO ESTE LO ASOCIAMOS AL CRITERIO CLÍNICO GENÉTICO, PODREMOS DESCUBRIR SORPRESAS DE DISMORFIAS Y/O ALGUNA ENFERMEDAD. DISFRUTEMOS LOS SECRETOS CLÍNICOS QUE TIENE EL ARTE DEL MÉXICO PREHISPÁNICO.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cohen M. Myr and Maclean RE, Editors "Craniostenosis" second ed. Oxford: University Press, 2000.
2. Cyphers A, "La ofrenda 4 de la Venta, Tabasco", *Agencia Mexicana* num. 131, pp. 40 – 41.
3. Escudé C. *El Arte Prehispánico*, Edit. Conaculta, México, 2015.
4. Elements of morphology: Human Malformation Terminology, national Human Genome Research Institute, 2008. FCNA.
5. Altamirano J, Cunill C, Hoyne H, Mugaughran J, Muenke M, Henri G. 2009. Elements of morphology: Standard of terminology for the head and face. *Am J Med Genet part A* 149 a: 628, 2010.
6. Cyphers A, "Las ofrendas de San Lorenzo", *Rev. Arqueología Mexicana* num. 150, pp. 38-26, 2010.
7. Cyphers A, "Cabezas colosales olmeacas son de origen mesoamericano y no africano", *Boletín UNAM*.
8. FCNA 118 Ciudad Universitaria, 9 de febrero de 2009.
9. Romero M. "Elementos de morfología. Describiendo el fenotipo en el México antiguo" XI Congreso Nacional de la Asociación Mexicana de Genética Humana, Aguascalientes, Ags, noviembre del 2018.

Materiales fotográficos

- a) Archivos del Instituto Smithsonian.
- b) Romero M (autor)
- c) Museo Arqueológico de Puebla, Pue.
- d) Los Mayas una civilización milenaria, Editorial HF Ultramar. ISBN: 978-3-631-6293-0

GYA-02

Gemelos unidos (siameses) en el arte, su representación en esculturas de la civilización de Tlatilco.

Priscila Elizabeth Méndez Marrufo, *Centro Médico Nacional La Raza* | Eugenia Dolores Ruiz Cruz, *Centro Médico Nacional La Raza* | pris.marrufo@gmail.com

Introducción: Los gemelos unidos o siameses son un raro defecto del desarrollo, nacen unidos entre sí, y representan un espectro de entidades clínicas. Su prevalencia se ha estimado entre 1:50,000 a 1:100,000 RNV. Actualmente existen dos principales teorías involucradas en el desarrollo de gemelos unidos: 1) La fisión donde hay una división incompleta del eje embrionario y 2). La fusión donde hay una fusión secundaria de dos embriones. Tlatilco fue una civilización agrícola que data del 2,500-500 a.C. Se redujo el tamaño de la introducción.

Objetivo(s): Presentar el fenotipo del material histórico de la civilización de Tlatilco.

Material(es) y Método(s): Descripción de material fotográfico de esculturas y retratos de gemelos unidos exhibidas en diferentes museos; Peabody Museum of Natural History, Yale Univ., The Saint Louis Art Museum, Princeton University Art Museum, National Museum of Anthropology, NYC., Dallas Museum of Art.

Resultado(s): Esta civilización no desarrollo lenguaje escrito, en excavaciones de 1942 se encontraron figuras con fenotipo que sugieren gemelos diprosopus (Con duplicación parcial de estructuras faciales), parapagos dicefalos (están unidos lateralmente comparten un tronco con 2 brazos y 2 piernas y dos cabezas) y pygopagos (se encuentran unidos por la pelvis con 4 brazos y 3 piernas). Estas esculturas no son únicas de esta civilización, también se han observado en la civilización mesopotámica, griega, Moche y neolíticos.

Conclusión(es): Se desconoce el significado de estas esculturas, no se cuenta con datos por escrito de la incidencia o etiología de este padecimiento en esta civilización, pero una de las principales hipótesis propone verlo desde una perspectiva teratogénica. Los estudios del periodo preclásico proponen la existencia de factores de podríamos considerarlos de riesgo para malformaciones congénitas como un ambiente desfavorable, que incluye condiciones nutricionales deficientes. Estos defectos han influido en la vida y arte a lo largo de la historia de la humanidad. La genética y el arte siempre han estado en estrecha relación, se debe seguir fomentando su búsqueda y el interés hacia estos temas.



Gemelos unidos (siameses) en el arte, su representación en esculturas de la civilización de Tlatilco.

Dra. Priscila Elizabeth Méndez Marrufo/Dra. Eugenia Dolores Ruiz Cruz
Centro Médico Nacional La Raza
draeugenia.ruiz@gmail.com / pris.marrufo@gmail.com



Introducción:

Los gemelos unidos o siameses son un raro defecto del desarrollo, nacen unidos y representan un espectro de entidades clínicas¹. Su prevalencia se ha estimado entre 1:50,000 a 1:100,000 RNV². Actualmente existen dos principales teorías involucradas en el desarrollo de gemelos unidos: 1) La fisión dónde hay una división incompleta del eje embrionario y 2). La fusión dónde hay una unión secundaria de dos embriones³. Tlatilco fue una civilización agrícola que data del 2,500 a.C-500 d.C.⁴.

Objetivo:

Presentar el fenotipo del material histórico de la civilización de Tlatilco.

Material y método:

Descripción de material fotográfico de esculturas y retratos de gemelos unidos exhibidas en diferentes museos; Peabody Museum of Natural History, Yale Univ. The Saint Louis Art Museum, Princeton University Art Museum, National Museum of Anthropology, NYC., Dallas Museum of Art.

Resultados:

Tlatilco fue una civilización que no desarrolló lenguaje escrito⁵, en excavaciones de 1942 se encontraron figuras con fenotipo que sugieren gemelos *diprosopus* (Con duplicación parcial de estructuras faciales), *parapagos dicefalos* (están unidos lateralmente y comparten un tronco con 2 brazos, 2 piernas y dos cabezas) y *pygopagos* (se encuentran unidos por la pelvis con 4 brazos y 3 piernas). Estas esculturas no son únicas de esta civilización, también se han observado en la civilización Mesopotámica, Griega, Polinesia, Africana, entre otras⁶⁻⁷.



2. Figuras de izquierda a derecha, *parapagos*, *parapagos dicefalos*, y *pygopagos*. De The Saint Louis Art Museum, Dallas Museum of Art.



1. Figuras de *Diprosopus*, de Peabody Museum of Natural History, Yale Univ., Princeton University Art Museum, National Museum of Anthropology, NYC.,

Conclusiones:

Se desconoce el significado de estas esculturas, no se cuenta con datos por escrito de la incidencia, con respecto a la etiología existen algunas hipótesis, la más importante propone verlo desde una perspectiva teratogénica. Los estudios del periodo preclásico consideran la existencia de factores que podríamos considerarlos de riesgo para defectos congénitos como un ambiente desfavorable y condiciones nutricionales deficientes⁸.

Estos defectos congénitos han influido en la vida y el arte a lo largo de la historia de la humanidad. La genética y el arte siempre han estado en estrecha relación, se debe seguir fomentando su búsqueda y el interés hacia estos temas.

Referencias:

- Spencer R. Conjoined Twins: Developmental Malformations and Clinical Implications. Baltimore and London: JHU Press. 2003
- Oswaldo M. Mutchinick, Leonora Luna-Muñoz, Emmanuelle Amar, et al. Conjoined Twins: A Worldwide Collaborative Epidemiological Study of the International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research. American Journal of Medical Genetics Part C. 2011.
- Lucas L. Boer, Annelieke N. Schepens-Franke, Roelof Jan Oostra, Two is a Crowd: On the Enigmatic Etiopathogenesis of Conjoined Twinning. Clinical Anatomy 32:722-741, Academic Medical Center, University of Amsterdam. 2019.
- Porter, M. N. Tlatilco y las culturas preclásicas del Nuevo Mundo. Viking Fund Publications in Anthropology, no. 19. 1953.
- Covarrubias, M., Tlatilco: el arte y la cultura preclásica del valle de México, Cuadernos Americanos, vol.9 (3), México Cultura, 1950, pp.149-162
- Covarrubias, M. Tlatilco, archaic Mexican art and culture. DYN4/5:40-46, 1943.
- Bendersky Gordon. Tlatilco Sculptures, Diprosopus, and the Emergence of Medical Illustrations. Perspectives in Biology and Medicina, vol. 43 (4), 2000, pp. 477-501.
- Salas Cuesta M., Hernández Espinoza, P. Tlatilco, México: Una aldea del preclásico un ejemplo de adaptación al medio ambiente. Perfil biocultural. Anales de Antropología; Vol 31,

OCG-01

Identificación y análisis de variantes en el GEN HOXB13 de pacientes mexicanas con cáncer cervica.

Alejandra Aguilar Salazar, *Centro de Biotecnología Genómica-IPN* | Erick de Jesús De Luna Santillana, *Centro de Biotecnología Genómica-IPN* | Karina Janett Juárez Rendón, *Centro de Biotecnología Genómica-IPN* | alesita.aguilar@hotmail.com

Introducción: El cáncer cervical (CC), es un problema de salud pública mundial. El gen HOXB13, es un importante marcador molecular para cáncer de próstata. Sin embargo, no existen reportes en los cuales se busquen variantes en HOXB13 para CC, por lo que es importante identificar nuevos marcadores diagnósticos y pronósticos de la enfermedad.

Objetivo(s): Identificar y analizar variantes en el exoma del gen HOXB13 de pacientes mexicanas con CC.

Material(es) y Método(s): 48 muestras de pacientes con CC y 48 de mujeres sanas fueron analizadas. A partir de sangre periférica se extrajo DNA. El exoma se amplificó por PCR-PF y la búsqueda de variantes se realizó por secuenciación de Sanger. Se calcularon los genotipos, las frecuencias alélicas y genotípicas, además del equilibrio Hardy Weinberg (HW), mediante el software Arlequín v.3.0. Las frecuencias de ambos grupos fueron comparadas por Chi-cuadrada. Una p

Resultado(s): Se identificaron 3 variantes no reportadas. En el exón 1, c.366C>T (p.Ser122Ser) y c.513T>C (p.Ser171Ser). La primera en estado heterocigoto, con frecuencias alélicas y genotípicas de 3.1% y 6.2% respectivamente y la segunda en homocigoto y heterocigoto con frecuencias de 17.7%, 31.3% y 2.1%. En el exón 2A, c.710C>T (p.Ala237Val) en estado heterocigoto, con frecuencias alélicas y genotípicas de 5.45% y 10.9% respectivamente. La población estuvo en equilibrio HW. La variante no sinónima mostró significancia estadística ($p=0.023$). Sin embargo, el análisis bioinformático predijo un efecto benigno en la función de la proteína, demostrando que a pesar del cambio de aminoácido, la proteína podría no estar alterada.

Conclusión(es): Se identificaron 3 variantes no reportadas en el gen HOXB13. Sin embargo, para la variante no sinónima es necesario realizar estudios in vivo que confirmen la predicción no patogénica realizada por los servidores bioinformáticos

"IDENTIFICACIÓN Y ANÁLISIS DE VARIANTES EN EL GEN *HOXB13* DE PACIENTES MEXICANAS CON CÁNCER CERVICAL"

Aguilar-Salazar A¹, De Luna Santillana EDJ¹, Juárez-Rendón KJ¹.

¹Centro de Biotecnología Genómica. Instituto Politécnico Nacional. Blvd. del Maestro S/N. Reynosa, Tamaulipas. México. alesita.aguilar@hotmail.com

Palabras clave: Cáncer cervical, *HOXB13*, Variantes génicas.

INTRODUCCIÓN. El cáncer cervical (CC), es un padecimiento ginecológico, de origen multifactorial, cuyas lesiones precancerosas comienzan donde el endocérnix y el exocérnix se conectan.¹ Actualmente es el 4to. tipo de cáncer más común en mujeres de todo el mundo,² y en México, ocupa el 3er. lugar en incidencia y el 2do. lugar en mortalidad por lo cual es considerado un problema de salud pública.³

Con relación a la etiología, se ha reportado que es causado por infecciones recurrentes del virus del papiloma humano (VPH) de alto riesgo (95% de los casos). Sin embargo, aún existe un grupo VPH negativo (5% de los casos),⁴ sugiriendo que existen otros factores, entre ellos los genéticos, que podrían estar implicados en su desarrollo.⁵ Los genes *HOX*, son de gran interés dada su participación en procesos de desarrollo y diferenciación celular normal y anormal y particularmente el gen *HOXB13*, además de participar en el desarrollo de estructuras genito-urinarias, ha sido asociado a carcinogénesis, por lo que ha sido considerado un factor de riesgo principalmente para cáncer de próstata.⁶ Sin embargo, a la fecha no existen reportes que busquen variantes en el gen *HOXB13*, en pacientes mexicanas con CC.

OBJETIVO. Identificar y analizar variantes en el exoma del gen *HOXB13* de pacientes mexicanas con CC.

MATERIAL Y MÉTODOS. 48 muestras de pacientes con CC y 48 de mujeres sanas fueron analizadas. A partir de sangre periférica se extrajo DNA. El exoma se amplificó por PCR-PF (primers en Tabla 1), y la búsqueda de variantes se realizó por secuenciación de Sanger. Se calcularon los genotipos, las frecuencias alélicas y genotípicas, además del equilibrio Hardy Weinberg (HW), mediante el software Arlequín v.3.0. Las frecuencias de ambos grupos fueron comparadas por Chi-cuadrada. Una $p < 0.05$ fue considerada significativa. Los servidores bioinformáticos SIFT, PolyPhen-2 y Mutation Taster, permitieron predecir el impacto funcional de la proteína en la variante no sinónima.

Tabla 1. Exones, iniciadores, amplicón y condiciones de PCR del gen *HOXB13*.

Exón	Sentido	Antisentido	Amplicón	Condiciones de PCR
1A	GTTAAACCTG TCAAAGCGCA	GCAAGCCTTC GATATCCTTG	659pb	95°C por 5min, 33 ciclos a 95°C por 1min, 55°C por 1min, 72°C por 55seg y 72°C por 7min.
1B	CACCTCATGA GCCGACCCTC	AGAGGTACCT GCAAATGCTG	635pb	95°C por 5min, 30 ciclos a 95°C por 1min, 58°C por 1min, 72°C por 55seg y 72°C por 7min.
2A	GCTTGCAAGG CCTGGGCTCTG	GGTGGAGAGG GTAATGGAAG	771pb	95°C por 5min, 32 ciclos a 95°C por 1min, 59°C por 1min, 72°C por 55seg y 72°C por 7min.
2B	GAAGGCGATC CCTTTGCAGG	GGTTTGGCGG GTTGTCAGGA	815pb	95°C por 5min, 32 ciclos a 95°C por 1min, 61°C por 1min, 72°C por 55seg y 72°C por 7min.
2C	GATTGAGCGC ACAGGCCTGA	GCAGAGTGTG GGAGTTAGAG	804pb	95°C por 5min, 32 ciclos a 95°C por 1min, 61°C por 1min, 72°C por 55seg y 72°C por 7min.

RESULTADOS. Se identificaron 3 variantes no reportadas (Figura 1). En el exón 1 se observaron las variantes sinónimas c.366C>T (p.Ser122Ser) y c.513T>C (p.Ser171Ser). La primera en estado heterocigoto (A), con frecuencias alélicas y genotípicas de 3.1% y 6.2% respectivamente y la segunda en estado heterocigoto y homocigoto mutado (B y C respectivamente), con frecuencias de 17.7%, 31.3% y 2.1%. En el exón 2A, se identificó la variante no sinónima c.710C>T (p.Ala237Val), en estado heterocigoto (D), con frecuencias alélicas y genotípicas de 5.45% y 10.9% respectivamente. La población estuvo en equilibrio HW. La variante no sinónima mostró significancia estadística ($p=0.023$). Sin embargo, el análisis bioinformático predijo un efecto benigno en la función de la proteína, demostrando que a pesar del cambio de aminoácido, la proteína podría no estar alterada (Figura 2).

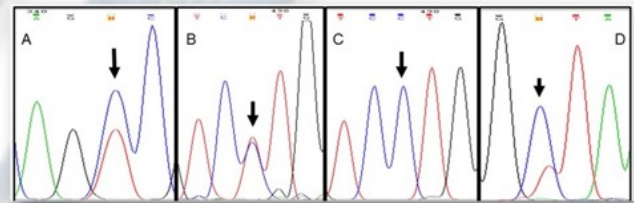


Figura 1. Electroferogramas que muestran las variantes identificadas en el exón 1 y 2A del gen *HOXB13*.

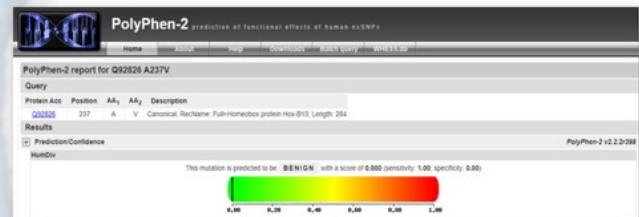


Figura 2. Predicción bioinformática con efecto benigno para la variante c.710C>T (p.Ala237Val).

CONCLUSIONES. En el exoma del gen *HOXB13* de identificaron las variantes no reportadas: 366C>T (p.Ser122Ser), c.513T>C (p.Ser171Ser) y c.710C>T (p.Ala237Val). A pesar de que el análisis bioinformático predijo un efecto benigno en la función de la proteína, es necesario realizar estudios *in vivo* que confirmen este hallazgo.

BIBLIOGRAFÍA.

- Saleh M, Virarkar M, Javadi S, Et al. Cervical cancer: 2018 Revised International Federation of Gynecology and Obstetrics Staging System and the role of imaging. *AJR Am J Roentgenol* 2020;214:1182-1195.
- Liu J, Nie S, Gao M, Et al. Identification of EPHX2 and RMI2 as two novel key genes in cervical squamous cell carcinoma by an integrated bioinformatic analysis. *J Cell Physiol* 2019;234:21260-21273.
- Isla-Ortiz D, Palomares-Castillo E, Mille-Loera JE, Et al. Cervical cancer in young women: do they have a worse prognosis? A retrospective cohort analysis in a population of Mexico. *Oncologist* 2020;25:e1363-e1371.
- Marquina G, Manzano A, Casado A. Targeted agents in cervical cancer: beyond bevacizumab. *Curr Oncol Rep* 2018;20:40.
- Machalek DA, Wark JD, Tabrizi SN, Et al. Genetic and environmental factors in invasive cervical cancer: design and methods of a classical twin study. *Twin Res Hum Genet* 2017;20:10-18.
- Roudi, R, Nemat H, Moghadam M.R, Et al. Association of homeobox B13 (*HOXB13*) gene variants with prostate cancer risk in an Iranian population. *Med. J. Islam. Repub. Iran* 2018.

OCG-02 Aplicación de un Screening Genético para identificar pacientes con Síndrome Lynch en Cáncer Colorrectal de inicio temprano: Primera etapa.

Miguel Angel Trujillo Rojas, *Universidad de Guadalajara* | Manuel Alejandro Rico Méndez, *Universidad de Guadalajara* | Martha Alejandra Fernandez Galindo, *Universidad de Guadalajara* | Jose Luis Venegas Rodríguez, *Universidad de Guadalajara* | Beatriz Armida Flores López, *Universidad de Guadalajara* | Melva Gutiérrez Angulo, *Universidad de Guadalajara* | María De La Luz Ayala Madrigal, *Universidad de Guadalajara* | Sergio Cervantes Ortiz, *Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca"* | Saúl Armando Beltrán Ontiveros, *Universidad Autónoma de Sinaloa* | José Miguel Moreno Ortiz, *Universidad de Guadalajara* | migflo93@gmail.com

Introducción: El cáncer colorrectal de inicio temprano (CCRIT) (

Objetivo(s): Identificar casos con sospecha de SL a partir del análisis de MSI y metilación de MLH1 en pacientes con CCRIT.

Material(es) y Método(s): Se analizaron 39 muestras de DNA extraído de tejido tumoral de pacientes con CCRIT. Se realizó una PCR específica de metilación y los amplicones se visualizaron en geles de poliacrilamida. Para el análisis de MSI se utilizaron cinco marcadores: BAT-25, BAT-26, NR-21, NR-24, y NR-27. Se consideró como: estabilidad de microsatélites (MSS) cuando ninguno de los marcadores mostró inestabilidad, inestabilidad de microsatélites baja (MSI-L) cuando solo uno mostró inestabilidad e inestabilidad de microsatélites alta (MSI-H) cuando dos o más marcadores mostraron inestabilidad.

Resultado(s): El análisis de metilación mostró 67% de muestras no metiladas, 31% parcialmente metiladas y 2% metiladas. El análisis de MSI mostró 34 pacientes MSS y 5 MSI-H. Una muestra con MSS permite descartar SL. Se encontraron 5 pacientes con MSI-H, de este grupo 2 mostraron metilación de MLH1, sugiriendo casos esporádicos. De los 3 restantes, la inestabilidad podría deberse a variantes patogénicas en línea germinal.

Conclusión(es): Se detectaron 3 pacientes con sospecha de SL. Para el diagnóstico molecular definitivo se aplicará el resto del algoritmo diagnóstico. El diagnóstico de SL contribuye a la prevención de cáncer en los pacientes y sus familiares.

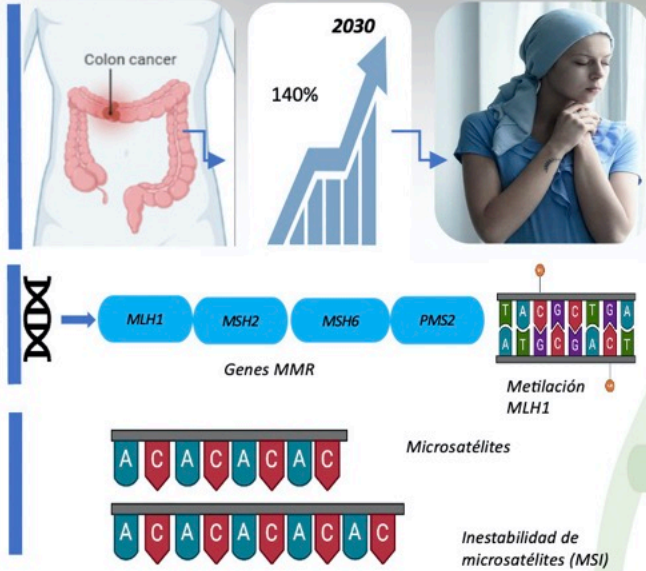


APLICACIÓN DE UN SCREENING GENÉTICO PARA IDENTIFICAR PACIENTES CON SÍNDROME LYNCH EN CÁNCER COLORRECTAL DE INICIO TEMPRANO: PRIMERA ETAPA

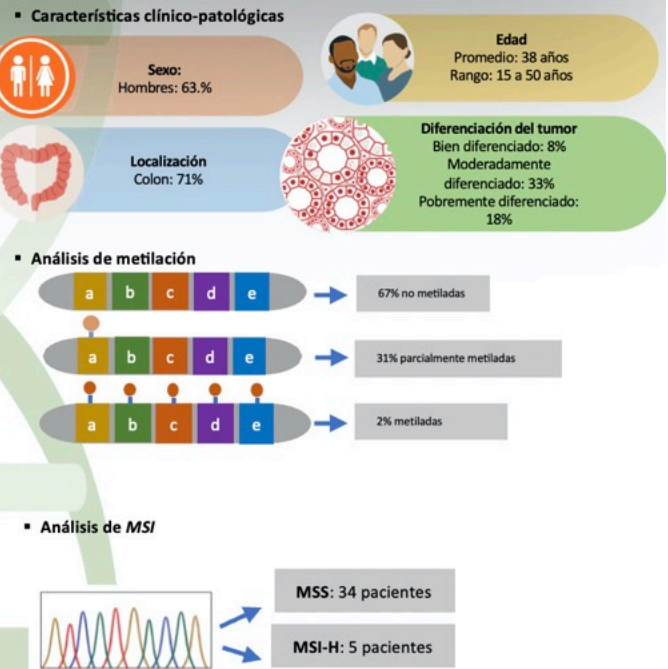
Trujillo-Rojas MA, Rico-Méndez MA, Fernandez-Galindo MA, Venegas-Rodríguez JL, Flores-López BA, Gutiérrez-Angulo M, Ayala-Madrigal ML, Cervantes-Ortiz S, Moreno-Ortiz JM.

Doctorado en Genética Humana, Instituto de Genética Humana "Enrique Corona Rivera", Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara. Hospital Civil "Juan I. Menchaca". E-mail: miguel.trojas@alumnos.udg.mx

1 INTRODUCCIÓN



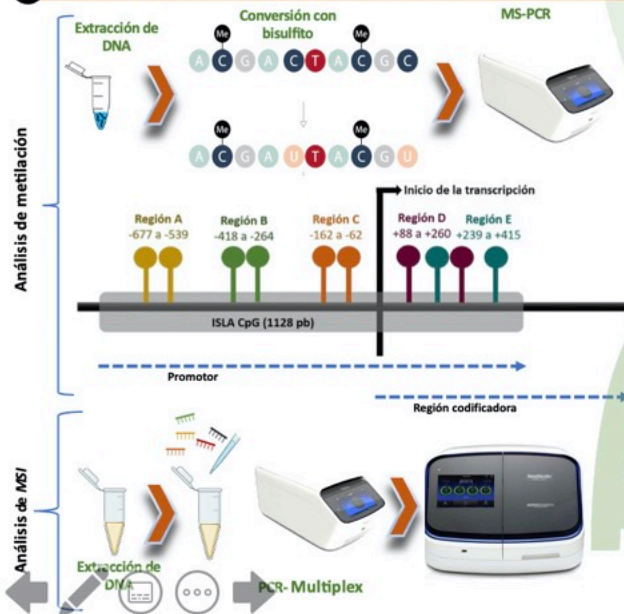
4 RESULTADOS



2 OBJETIVO

Identificar casos con sospecha de Síndrome Lynch (SL) a partir del análisis de MSI y metilación del gen *MLH1* en pacientes con CCRIT.

3 MATERIAL Y MÉTODO



5 DISCUSIÓN

El diagnóstico molecular de SL es complejo y la evaluación de la MSI es el primer paso en el algoritmo diagnóstico¹. Una muestra con resultado MSS sugiere un sistema MMR intacto y permite descartar SL², al respecto, 34 pacientes mostraron este resultado. Se encontró 5 pacientes con MSI-H lo cual sugiere una deficiencia del sistema MMR, la cual puede ser de origen hereditario o esporádico. De este grupo dos mostraron algún grado de metilación de *MLH1* y podría explicar la MSI-H en estos pacientes y lo cual sugiere que son casos esporádicos, pues la inactivación epigenética del gen *MLH1* debido a hipermetilación de su promotor provoca los casos esporádicos con MSI. En los otros 3 casos con MSI-H, la inestabilidad podría deberse a variantes patogénicas en línea germinal y por tanto podrían tratarse de SL.

6 CONCLUSIONES

Se detectaron 3 pacientes con sospecha de SL. Para el diagnóstico molecular definitivo de SL se aplicará el resto del algoritmo diagnóstico². El diagnóstico de SL contribuye a prevenir la mortalidad por diversos tipos de cáncer (colorrectal y endometrio) en los pacientes y en sus familiares³.

7 BIBLIOGRAFÍA

1. Harada & Morlote. *Adv Anat Pathol* 2020;27:20-22. 2. Hegde et al. *Genet Med* 2014;16(1):101-16. 3. Hampel & Chapelle. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011; 4(1): 1-5.

OCG-03 Asociación de variantes de los genes CASP8 (rs3834129) y CTGF (rs6918698) en pacientes mexicanos con cáncer colorrectal.

Anilú Margarita Saucedo Sariñana, *Universidad de Guadalajara, Centro de Investigación Biomédica de Occidente del IMSS* | Yuri Giovanna Vanessa Trujillo Fernández, *Universidad de Guadalajara, Centro de Investigación Biomédica de Occidente del IMSS* | Jaime Patricio Barros Núñez, *Unidad de Investigación Médica, UMAE Pediatría del IMSS* | Martha Patricia Gallegos Arreola, *División de Genética, Centro de Investigación Biomédica de Occidente del IMSS* | Mónica Alejandra Rosales Reynoso, *División de Medicina Molecular, Centro de Investigación Biomédica de Occidente del IMSS* | saucedo.anilu@gmail.com

Introducción: El cáncer colorrectal (CCR) es uno de los tipos de cáncer más frecuentes a nivel mundial; se ha establecido que es resultado de la interacción entre factores genéticos y ambientales. El gen CASP8 codifica para la proteína Caspasa 8 la cual participa en la vía extrínseca de la apoptosis, mientras que el gen CTGF codifica para el factor de crecimiento de tejido conectivo (CTGF). En nuestra población no se conoce si las variantes analizadas en estos genes se asocian con el CCR.

Objetivo(s): Determinar si existe asociación de la variante rs3834129 del gen CASP8 y la variante rs6918698 del gen CTGF en pacientes mexicanos con cáncer colorrectal.

Material(es) y Método(s): Se analizaron 500 muestras de ADN genómico correspondiente a 250 pacientes diagnosticados con CCR esporádico y 250 controles. La identificación de los genotipos se realizó mediante la técnica de PCR-RFLP. Se estimaron las frecuencias alélicas y genotípicas. Los grupos se estratificaron por características demográficas y clínicas. El análisis de asociación se realizó mediante la prueba de Odds Ratio.

Resultado(s): La población está en equilibrio de Hardy-Weinberg. En la variante rs3834129 del gen CASP8 se observó un riesgo significativo en pacientes mayores de 50 años que portan el genotipo del/del, con etapas avanzadas y por localización tumoral en recto. En la variante rs6918698 del gen CTGF se observó que los pacientes con el genotipo G/G tienen un riesgo disminuido de desarrollar CCR en etapas tempranas y riesgo disminuido para tumores localizados en colon y recto. A diferencia de otras poblaciones la variante rs3834129 se asoció con riesgo, mientras la variante rs6918698 se encontró asociada con protección para CCR.

Conclusión(es): Las variantes estudiadas pueden ser utilizadas como marcadores genéticos de predisposición para CCR. La variante rs3834129 de CASP8 se asoció con riesgo para CCR y la variante rs6918698 de CTGF se asoció como factor protector para CCR.

OCG-04

Conocimiento de riesgo genético entre portadores de variantes patogénicas asociadas a cáncer de mama en México.

Salvador González Santiesteban, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” | Dione Aguilar y Mendez, Hospital Zambrano Hellion TecSalud | Cynthia Villarreal Garza, Hospital Zambrano Hellion TecSalud | Fernanda Aguilar y Mendez, Hospital Zambrano Hellion TecSalud | Bryan F. Vaca Cartagena, Hospital Zambrano Hellion TecSalud | Andrea Becerril Gaitan, Hospital Zambrano Hellion TecSalud | Alejandro Aranda Gutierrez, Hospital Zambrano Hellion TecSalud | Daniela Obregon Leal, Hospital Zambrano Hellion TecSalud | Melina Miaja Avila, Hospital Zambrano Hellion TecSalud | María Fernanda Ochoa Chávez, Instituto Nacional de Rehabilitación | Andrés Rodríguez Faure, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” | Hermes Joseff Franco Jimenez, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” | Jeffrey N. Weitzel, Latin American School of Oncology | Yanin Chavarri Guerra, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” | gonzalezsantiesteban@hotmail.com

Introducción: INTRODUCCIÓN: La atención de personas con variantes patogénicas (VP) asociadas a cáncer de mama incluye educación del riesgo de cáncer, modo de herencia, estrategias de vigilancia y cirugías reductoras de riesgo. Existe poca información del conocimiento de los pacientes que han sido sometidos a pruebas genéticas en población hispana.

Objetivo(s): OBJETIVOS: Este estudio explora el conocimiento del riesgo genético entre portadores de VP en población mexicana.

Material(es) y Método(s): MÉTODO: Se invitó a portadores de VP en dos centros en México a contestar la versión validada en español del KnowGene cancer genetics questionnaire. Todos habían recibido consejería genética al menos 6 meses antes. Se calculó la proporción de respuestas correctas y se utilizó prueba de Chi cuadrada para el análisis estadístico.

Resultado(s): RESULTADOS: Entre octubre 2020 y junio 2021, 155 personas fueron incluidas en el análisis. La edad media fue 45 años (rango 21-73), 140 (90%) eran mujeres, 88 (57%) tenían educación superior y 100 (65%) tenían diagnóstico previo de cáncer. Los genes con VP más comunes fueron BRCA1/BRCA2 (74%), CHEK2 (10%), PALB2 (7%) y ATM (5%). El puntaje promedio de conocimiento fue de 58.7/100. La mayoría (86%) de los participantes tenían conocimiento de poder desarrollar más de un tipo de cáncer, el 38% contestó erróneamente que “todos los hijos de una persona con VP tendrán riesgo hereditario para cáncer” y solo 30% acertó que una variante de significado incierto podría no influir en su manejo. Los participantes con educación superior y de >40 años tuvieron mayor proporción de respuestas correctas. El sexo, tipo de mutación e historia personal de cáncer no se asoció a mayor puntaje en el cuestionario.

Conclusión(es): CONCLUSIÓN: Estos resultados muestran que el conocimiento en mexicanos portadores de VP que recibieron asesoría genética es subóptimo. Se deberán desarrollar modelos educativos que optimicen el asesoramiento genético tradicional.



Conocimiento de riesgo genético entre portadores de variantes patogénicas asociadas a cáncer de mama en México



Salvador González Santiesteban¹, Dione Aguilar y Méndez², Cynthia Villarreal Garza², Fernanda Mesa Chávez², Bryan F. Vaca Cartagena², Andrea Becerril Gaitán², Alejandro Aranda Gutiérrez², Daniela Obregón Leal², Melina Miaja Ávila², María Fernanda Ochoa Chávez³, Andrés Rodríguez Faure¹, Hermes Joseff Franco Jiménez¹, Jeffrey N. Weitzel⁴, Yanin Chàvarri Guerra¹

¹Departamento de oncología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", Ciudad de México, México. ²Centro de Cáncer de Mama, Hospital Zambrano Hellion TecSalud, Tecnológico de Monterrey, Nuevo León, México. ³Instituto Nacional de Rehabilitación, Ciudad de México, México. ⁴Latin American School of Oncology, Los Angeles California, United States of America

INTRODUCCIÓN

- La atención de personas con variantes patogénicas (VP) asociadas a cáncer de mama engloba: educación del riesgo cuantitativo de cáncer, herencia, estrategias de vigilancia y cirugías reductoras de riesgo.
- Existe información limitada del conocimiento de pruebas genéticas en población hispana.
- La mayoría de los estudios en esta población se han centrado en la percepción subjetiva del riesgo de cáncer.
- Este estudio explora el conocimiento de riesgo genético en portadores de VP asociadas a cáncer de mama.

MÉTODOS

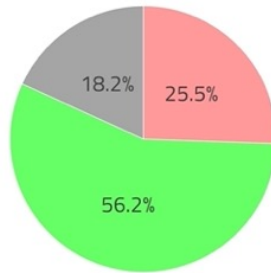
- Se invitó a participar a portadores de VP en dos centros en Ciudad de México y Monterrey.
- Se utilizó la versión validada (en estudio piloto) en español del *KnowGene cancer genetics questionnaire* que incluye 16 preguntas que evalúa conocimientos de herencia, implicaciones clínicas e interpretación de prueba.
- Todos los participantes recibieron asesoría genética al menos 6 meses antes de participar en el estudio.
- Se calculó el puntaje medio de la prueba (proporción de respuestas correctas) y se utilizó prueba de Chi cuadrada para el análisis estadístico.

RESULTADOS

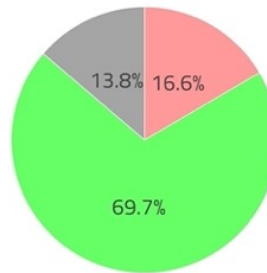
- Entre octubre 2020 y junio 2021, 155 participantes contestaron el cuestionario y fueron incluidos en el análisis.
- La edad media fue de 45 años (rango 21-73).
- 90% (n=140) eran mujeres.
- 65% (n=100) tenían diagnóstico previo de cáncer.
- Los genes con VP más comunes entre los participantes fueron: *BRCA1/BRCA2* (74%), *CHEK2* (10%), *PALB2* (7%), *ATM* (5%).
- Las mutaciones en *TP53*, *PTEN*, *RAD51C* y *NF1* representaron menos del 3%.
- El puntaje promedio fue de 58.7 (DE 19).
- Un mayor nivel educativo, socioeconómico y edad se asociaron a mejor desempeño en la prueba.
- El sexo, tipo de mutación e historia personal de cáncer no se asociaron a mayor puntaje en el cuestionario.

ÁREAS EVALUADAS

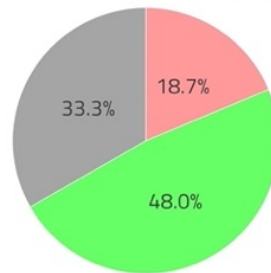
Implicaciones clínicas



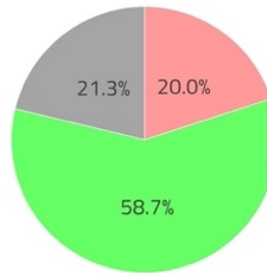
Herencia



Interpretación de prueba



Evaluación global



■ Incorrecta ■ Correctas ■ No sé

Lugar de residencia de participantes



Factores demográficos y desempeño en el cuestionario

Variable	Promedio de aciertos	Valor p
NIVEL EDUCATIVO		
Básico/Medio	54.9	.0001
Superior	61.6	
EDAD		
<40 años	55.8	.038
>40 años	60.6	
NIVEL SOCIOECONÓMICO		
Bajo	56.6	<.001
Medio	59.4	
Alto	64.3	

CONCLUSIÓN

- Estos resultados muestran que el conocimiento en mexicanos portadores de VP que recibieron consejería genética es subóptimo.
- El desarrollo de nuevos modelos educativos que mejoren la consejería genética tradicional, podría incrementar el conocimiento de los individuos sometidos a pruebas genéticas.
- Se deberá evaluar si el nivel de entendimiento de los resultados de las pruebas genéticas influye en la adherencia a las estrategias de vigilancia y cirugías reductoras de riesgo en esta población.

[@s_santiesteban](https://twitter.com/s_santiesteban)

OCG-05

Arreglos cromosómicos atípicos en dos pacientes pediátricos con leucemia aguda y t(9;22)(q34;q11).

Citlalli Jackeline Gonzalez Torres, *Centro de Investigación Biomédica de Occidente, Centro Médico Nacional de Occidente-IMSS* | Rosa María González Arreola, *Centro de Investigación Biomédica de Occidente, Centro Médico Nacional de Occidente-IMSS* | Verónica Judith Picos Cárdenas, *Centro de Investigación Biomédica de Occidente, Centro Médico Nacional de Occidente-IMSS* | María Teresa Magaña Torres, *Centro de Investigación Biomédica de Occidente, Centro Médico Nacional de Occidente-IMSS* | Juan Ramón González García, *Centro de Investigación Biomédica de Occidente, Centro Médico Nacional de Occidente-IMSS* | citlallitorres25@gmail.com

Introducción: La translocación cromosómica t(9;22)(q34;q11) se presenta en pacientes con leucemia mieloide crónica y en leucemias agudas mieloides y linfoides. Este arreglo cromosómico fusiona los genes BCR y ABL1, localizados en el cromosoma 22 y 9, respectivamente. Generalmente, la translocación ocurre de manera balanceada; sin embargo, también ocurren variaciones que involucran un tercer cromosoma o inserciones de material cromosómico entre los cromosomas 9 y 22 y, también, deleciones que afectan a la región adyacente a los puntos de ruptura en el cromosoma derivado 9. Esta deleción ocurre en diversas poblaciones, en frecuencias y tamaños variables y su impacto en el pronóstico y supervivencia de los pacientes es aún controversial.

Objetivo(s): Describir las características hematológicas y citogenéticas de dos pacientes con leucemia aguda y con arreglos cromosómicos atípicos derivados de la t(9;22)(q34;q11).

Material(es) y Método(s): Se estudió a dos pacientes, mujer de 13 años y hombre de 17 años, con diagnóstico de leucemia aguda mieloide (LAM-M5) y leucemia aguda linfoblástica (LAL-L1), respectivamente. Se procedió a hacer una hibridación in situ fluorescente (FISH) con la sonda BCR/ABL1 tricolor-dual fusión de Cytocell (catálogo LPH 038) sobre las células en interfase y sobre metafases obtenidas de cultivo directo de médula ósea.

Resultado(s): Ambos pacientes mostraron el mismo resultado de FISH nuclear: nuc ish(ASS1x1,ABL1x2,BCRx2)(ASS1 con ABL1)x1(ABL1 con BCR)x1[200]

Conclusión(es): Estos resultados son compatibles con la deleción de las secuencias ASS1-5'ABL1-3'BCR, normalmente localizadas en el cromosoma derivado 9. Se ha especulado que estas deleciones son más frecuentes en pacientes con leucemias agudas que en los casos con leucemia mieloide crónica. Por otra parte, hemos estudiado 60 pacientes pediátricos con leucemia aguda, de los cuales hemos encontrado la fusión BCR/ABL1 en tres casos, lo que nos da una frecuencia de 5%.



Arreglos cromosómicos atípicos en tres pacientes pediátricos con leucemia aguda y t(9;22)(q34;q11)



González Torres CJ1, González Arreola RM1,2, Picos Cárdenas VJ3, Magaña Torres MT1, González García JR1.

1. Centro de Investigación Biomédica de Occidente, Centro Médico Nacional de Occidente-IMSS 2. Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara 3. Laboratorio de Genética, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Sinaloa

1 Introducción

La translocación cromosómica t(9;22)(q34;q11) se presenta en pacientes con leucemia mieloide crónica y en leucemias agudas mieloides y linfoides.

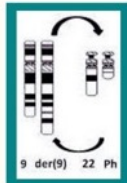


Fig.1: t(9;22)
(q34;q11)

Este arreglo cromosómico fusiona los genes *BCR* y *ABL1*, localizados en el cromosoma 22 y 9, respectivamente. Generalmente, la translocación es balanceada; sin embargo, también ocurren variaciones que involucran un tercer cromosoma o inserciones de material cromosómico entre los cromosomas 9 y 22 y, además, deleciones que afectan a la región adyacente a los puntos de ruptura en el cromosoma der(9).



2 Objetivo

Describir las características hematológicas y citogenéticas de tres pacientes con leucemia aguda y con arreglos cromosómicos atípicos derivados de la t(9;22)(q34;q11).

3 Materiales y métodos

Se estudiaron 3 pacientes.

Mujer de 13 años, con diagnóstico de leucemia aguda mieloide (LAM-M5).

Hombre de 17 años, con diagnóstico de leucemia aguda linfoblástica (LAL-L1).

Mujer de 2 años, con diagnóstico de leucemia aguda linfoblástica (LAL-L1).

Se procedió a hacer una hibridación in situ fluorescente (FISH) con sondas específicas de *BCR/ABL1* tricolor-dual fusión de Cytocell (catálogo LPH 038) y de Kreatech (KBI 10006), sobre las células en interfase y sobre metafases obtenidas de cultivo directo de médula ósea.

Bibliografía:

Deininger MW *et al.* (2000) 96:3343-56
González García *et al.* Molecular Cytogenetics (2015) 8:14
Saglio G *et al.* Proc Natl Acad Sci U S A. (2002) 99:9882-7
Comentarios y sugerencias: jrpg_gene@hotmail.com

4 Resultados

Los pacientes 1 y 2 mostraron el resultado de FISH nuclear: nuc ish(ASS1x1,ABL1x2,BCRx2)[200].

El resultado del paciente 3 fue: nuc ish(ASS1x2,ABL1x3,BCRx2)[200].

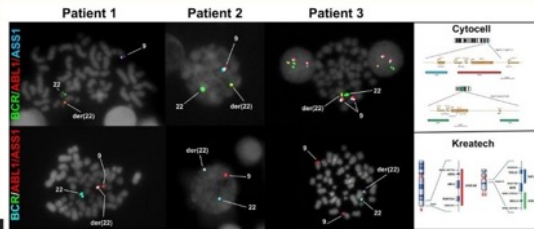


Fig. 2. FISH nuclear y en metafases con 2 diferentes marcas de sondas. Se señalan los cromosomas implicados en el arreglo cromosómico de cada paciente.



5 Discusión

En la figura 4 se muestra un modelo hipotético que explica la ocurrencia de la t(9;22) y que genera al mismo tiempo deleciones. Dicho modelo se basa en la existencia de secuencias homólogas conocidas como duplicones.

Se ha especulado que estas deleciones son más frecuentes en pacientes con leucemias agudas que en los casos con leucemia mieloide crónica. En nuestro laboratorio, hemos encontrado que 4 de 24 casos con leucemia mieloide crónica (16.6%) presentaron la deleción de las mismas secuencias observadas en estos pacientes; si bien, el tamaño de muestra de los pacientes con leucemia aguda estudiados es aún muy reducido, la proporción de casos con la deleción (3/4) fue estadísticamente diferente (prueba exacta de Fisher, $p < 0.05$).

Por otra parte, hemos estudiado 60 pacientes pediátricos con leucemia aguda, de los cuales hemos encontrado la fusión *BCR/ABL1* en cuatro casos, lo que nos da una frecuencia de 6.67% para nuestra población atendida en el CMNO-IMSS.

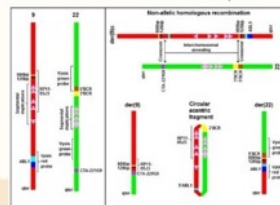


Fig. 4. Diagrama hipotético que explica la ocurrencia de la t(9;22) con generación de deleciones (figura modificada de González García et al, 2015).

6 Conclusión

Estos resultados son compatibles con la deleción de las secuencias ASS1-5'ABL1-3'BCR (en los pacientes 1 y 2) y de secuencias 3'BCR (en el paciente 3), normalmente localizadas en el cromosoma derivado 9.

OCG-06

Espectro fenotípico de ATM en una familia mexicana: dominancia, recesividad y abordaje multidisciplinario.

Ana Carolina Tamayo Palacio, Hospital Infantil de México Federico Gómez | Silvia Vidal Millán, Fundación de Cáncer de mama A.C. | Jesús Aguirre Hernandez, Hospital Infantil de México Federico Gómez | Patricia Baeza Capetillo, Hospital Infantil de México Federico Gómez | América Villaseñor Dominguez, Hospital Infantil de México Federico Gómez | Guadalupe Fernanda Godínez Zamora, Hospital Infantil de México Federico Gómez | Rosa Yasmín Cano Pedro, Hospital Infantil de México Federico Gómez | carotamayo04@gmail.com

Introducción: ATM codifica para una proteína de la familia de las cinasas PI3/PI4; regula el ciclo celular, respuesta al daño del DNA y estabilidad genómica. Variantes patogénicas (VP) en estado heterocigoto (herencia dominante) en este gen están asociadas con predisposición a cáncer hereditario, y las VP homocigotas (herencia recesiva) con el síndrome de Ataxia Telangiectasia (AT), caracterizado por ataxia cerebelar, inmunodeficiencia, telangiectasias y riesgo aumentado de cáncer.

Objetivo(s): Describir el espectro fenotípico de cuatro individuos de una familia mexicana con VP en ATM.

Material(es) y Método(s): Se hizo evaluación clínica del probando y de abuela materna en diferentes instituciones. Análisis del árbol genealógico de 4 generaciones, así como exoma completo (NextSeq 500, Illumina®) en el probando y panel (INVITAE®) en una tía abuela materna; previo asesoramiento preprueba y consentimiento informado.

Resultado(s): Masculino de 11 años, hijo de padres sanos, no consanguíneos en quien se sospechó AT a la edad de 9 años. El estudio molecular identificó 2 variantes patogénicas heterocigotas en ATM c.2839-3_2839delinsGATACTA y c.7705_7706del (p.Asp2569Ter). La abuela materna presentó cáncer de mama izquierda, ductal, infiltrante con receptores hormonales positivos a la edad de 61 años. No se cuenta con estudio molecular. El árbol genealógico del probando también mostró dos tías abuelas maternas con cáncer de mama, en una de ellas se identificó la variante c.2839-3_2839delinsGATACTA.

Conclusión(es): Dado que el probando presenta la misma variante en ATM que la tía abuela materna, se asume que la madre es portadora y debe corroborarse el estado de portador en el padre. Este trabajo muestra la importancia del estudio molecular en familias con sospecha de Síndrome de Cáncer Hereditario. Las familias con VP en ATM, tendrán riesgo de presentar AT con herencia autosómica recesiva y riesgo aumentado de cáncer con herencia autosómica dominante y requieren de un abordaje multidisciplinario y comunicación interinstitucional.



Fundación de
Cáncer de Mama

ESPECTRO FENOTÍPICO DE *ATM* EN UNA FAMILIA MEXICANA: DOMINANCIA, RECESIVIDAD Y ABORDAJE MULTIDISCIPLINARIO

Ana Carolina Tamayo Palacio¹, Silvia Vidal Millán², Jesús Aguirre Hernández¹, Patricia Baeza Capetillo¹, América Villaseñor Domínguez¹, Guadalupe Fernanda Godínez Zamora¹, Rosa Yasmín Cano Pedro¹.
Institución(es): 1 Hospital Infantil de México Federico Gómez. 2. Fundación de Cáncer de Mama A.C. FUCAM



Introducción:

ATM codifica para una proteína de la familia de las cinasas PI3/PI4; regula el ciclo celular, respuesta al daño del DNA y estabilidad genómica. Variantes patogénicas (VP) en estado heterocigoto (herencia dominante) en este gen están asociadas con predisposición a cáncer hereditario, y las VP homocigotas (herencia recesiva) con el síndrome de Ataxia Telangiectasia (AT), caracterizado por ataxia cerebelar, inmunodeficiencia, telangiectasias y riesgo aumentado de cáncer.

Objetivo:

Describir el espectro fenotípico de una familia mexicana con VP en *ATM*.

Materiales y métodos:

Se hizo evaluación clínica del probando y de abuela materna en diferentes instituciones. Análisis del árbol genealógico de 4 generaciones, así como exoma completo (NextSeq 500, Illumina®) en el probando y panel (INVITAE®) en una tía abuela materna; previo asesoramiento preprueba y consentimiento informado.

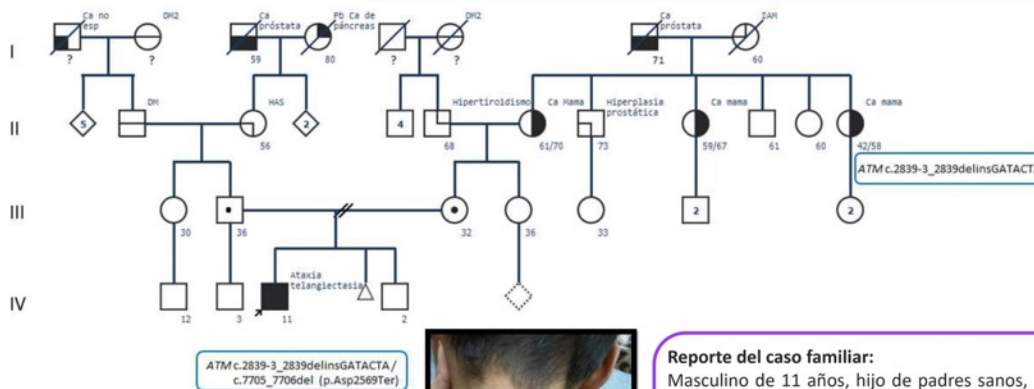


Figura 1. Árbol genealógico de 4 generaciones



Figura 2. A. Telangiectasias oculares. B. Telangiectasias dérmicas.

Figura 3. Alineamiento de las lecturas de *ATM* en el explorador visual Integrative Genome Viewer (IGV). Se muestra la variante c.2839-3_2839delinsGATACTA identificada en el probando, en estado heterocigoto.

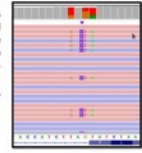


Figura 4. Alineamiento de las lecturas de *ATM* en el explorador visual Integrative Genome Viewer (IGV). Se muestra la variante c.7705_7706del identificada en el probando, en estado heterocigoto.



Reporte del caso familiar:

Masculino de 11 años, hijo de padres sanos, no consanguíneos, con antecedentes heredo-familiares de cáncer en ambas ramas. Adecuado desarrollo psicomotor hasta los 4 años, donde comenzó con caídas frecuentes. Posteriormente presentó episodios de crisis de ausencia, a los 5 años inició con alteraciones de la coordinación y dislalia, a los 7 años con sensación de mareo y pérdida del equilibrio lentamente progresivo. Uso de silla de ruedas desde los 8 años y diagnóstico de Inmunodeficiencia combinada. Cuadro clínico compatible con Ataxia Telangiectasia. El estudio molecular identificó 2 variantes patogénicas heterocigotas en *ATM* c.2839-3_2839delinsGATACTA y c.7705_7706del (p.Asp2569Ter). La abuela materna presentó cáncer de mama izquierda, ductal, infiltrante con receptores hormonales positivos a la edad de 61 años. No se cuenta con estudio molecular. Dos tías abuelas maternas con cáncer de mama, en una de ellas se identificó la variante patogénica en *ATM* c.2839-3_2839delinsGATACTA.

Conclusiones:

- ✓ Los casos descritos muestran la importancia de la identificación de variantes patogénicas en el gen *ATM* en pacientes con sospecha de A-T, así como el interrogatorio intencionado sobre antecedentes de cáncer en la familia.
- ✓ Los pacientes con variantes patogénicas en *ATM*, sea en estado heterocigoto u homocigoto, tendrán diversas manifestaciones, diferencias en edad de presentación y morbimortalidad.
- ✓ Es necesario realizar la segregación familiar para establecer un adecuado seguimiento en los portadores de dichas variantes en *ATM*, por el riesgo aumentado de cáncer.
- ✓ Se requiere un abordaje multidisciplinario.
- ✓ La comunicación interinstitucional es un aporte fundamental en el manejo y seguimiento de las familias.

Referencias

- Omnig.org. 2021. OMIM Entry - * 607585 - ATM SERINE/THREONINE KINASE; ATM. [online].
Stucci, L. S., et al. (2021). The ATM Gene in Breast Cancer: Its Relevance in Clinical Practice. *Genes*, 12(5), 727. <https://doi.org/10.3390/genes12050727>
Moslemi, M., et al. (2021). The association between ATM variants and risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC cancer*, 21(1), 27. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-07749-6>
Rodríguez, Richard S et al. "Novel Compound Heterozygous Mutation c.3955_3958dup and c.5825C>T in the ATM Gene: Clinical Evidence of Ataxia-Telangiectasia and Cancer in a Peruvian Family." *Molecular syndromology* vol. 12,5 (2021). doi:10.1159/000515696
Podralska, M. J., et al. (2014). Ten new ATM alterations in Polish patients with ataxia-telangiectasia. *Molecular genetics & genomic medicine*. <https://doi.org/10.1002/mgg3.98>



OCG-07

Evolución clonal en pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica positivos para la fusión génica ETV6/RUNX1.

Rosa María González Arreola, Centro de Investigación Biomédica de Occidente-IMSS | Janet Margarita Soto Padilla, Centro Médico Nacional de Occidente-IMSS | José Luis Toro Castro, Centro Médico Nacional de Occidente-IMSS | Beatriz Kazuko De la Herrán Arita, Centro Médico Nacional de Occidente-IMSS | Hugo Antonio Romo Rubio, Centro Médico Nacional de Occidente-IMSS | María Guadalupe Domínguez Quezada, Centro de Investigación Biomédica de Occidente-IMSS | María Teresa Magaña Torres, Centro de Investigación Biomédica de Occidente-IMSS | Juan Ramón González García, Centro de Investigación Biomédica de Occidente-IMSS | rosa_41612@hotmail.com

Introducción: La translocación cromosómica t(12;21)(p13;q22) se presenta con una frecuencia aproximada de 20% en pacientes pediátricos con leucemia aguda linfoblástica (LAL). Este arreglo cromosómico fusiona los genes ETV6 y RUNX1, localizados en el cromosoma 12 y 21, respectivamente. Los pacientes que presentan la fusión ETV6/RUNX1 responden de manera satisfactoria a los esquemas quimioterapéuticos, por lo que estos pacientes tienen un mejor pronóstico y una supervivencia mayor que otros pacientes con otras fusiones génicas o alteraciones cromosómicas. La fusión ETV6/RUNX1 se considera como el cambio inicial, pero muchos pacientes presentan alteraciones secundarias propias de la evolución clonal.

Objetivo(s): Describir las características citogenómicas relacionadas con la evolución clonal de pacientes con LAL positivos para la fusión ETV6/RUNX1.

Material(es) y Método(s): Se estudiaron 6 pacientes con diagnóstico de LAL del servicio de hematología de la UMAE Hospital de Pediatría del CMNO-IMSS. Se hizo un estudio de hibridación in situ fluorescente (FISH) en células de médula ósea recolectadas antes de la quimioterapia, cultivadas por 2 horas y procesadas para la obtención de cromosomas por el método estándar.

Resultado(s): Los 6 casos fueron positivos para la fusión ETV6/RUNX1. A todos los pacientes se les detectó anomalías cromosómicas secundarias: 3 de ellos con un resultado citogenómico anormal (definido como ≤ 3 anomalías), mientras que, los otros tres mostraron un resultado citogenómico complejo (≥ 4 anomalías). El gen CDKN2A/B fue el que se presentó alterado con mayor frecuencia (una deleción monoalélica, una bialélica y una ganancia de dos copias).

Conclusión(es): A pesar de que ningún paciente había recibido quimioterapia al momento de la toma de muestra para el estudio, todos los casos presentaron evolución clonal, en diferentes grados y tipos de alteraciones específicas. Esto, pudiera estar relacionado con las respuestas a las terapias de inducción y de consolidación, así como a la supervivencia de los pacientes.

OCG-08 Fenotipos predominantes en síndrome de Lynch y espectro de variantes patogénicas en un hospital de tercer nivel de la Ciudad de México.

Pamela Rivero García, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán | Yanin Chávarri Guerra, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán | José Luis Rodríguez Olivares, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán | María A. López Hernández, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán | Jeffrey Weitzel, Escuela Latinoamericana de Oncología | Danielle Castillo, City of Hope | Fernando Candanedo González, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán | Javier Rios Valencia, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán | Vanessa Rosas Camargo, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán | Osvaldo M. Mutchinick Baringoltz, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán | Jazmín Arteaga Vázquez, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán | pamelariverogarcia@hotmail.com

Introducción: El síndrome de Lynch (SL) es responsable del 3-8% del cáncer colorectal (CCR) y del 2-3% del cáncer endometrial (CE). En México, no contamos con un registro de referencia para esta entidad, por lo que resulta de gran interés conocer el tipo de variantes patogénicas (VPs), así como describir el fenotipo de las neoplasias asociadas.

Objetivo(s): 1. Conocer la frecuencia y tipos de VPs en pacientes que cumplen criterios clínicos para SL. 2. Identificar las diferentes neoplasias asociadas.

Material(es) y Método(s): Estudio descriptivo. Se incluyeron pacientes con SL y estudio genético positivo para variantes patogénicas (VPs) en los genes MMR (mismatch-repair) (proyecto No. HEM-1900). Se analizaron variables demográficas, número y tipo de neoplasias, puntuación PREMM5 y tipo de VPs. Empleamos estadística descriptiva y prueba de Fisher para la comparación de variables por tipo de mutación.

Resultado(s): Se identificaron un total de 46 pacientes/32 familias con VPs. El 46.3% se diagnosticó antes de los 50 años. El 35.6% presentó 2 o más neoplasias, siendo más frecuentes el CCR (63.6%) y el CE (13.6%). Otros órganos afectados fueron: intestino, piel, ovario, estómago, cerebro, urotelio y mama. La frecuencia de mutaciones en genes MMR fueron: MLH1(62.5%), MSH2(28.1%), MSH6(6.3%) y PMS2(3.1%). La inmunohistoquímica tuvo una concordancia del 82%. La frecuencia de rearrreglos genómicos grandes (RGG) fue del 12.5%. No se observaron diferencias fenotípicas entre VPs puntuales y RGG. Se observaron 27 VPs diferentes, 2 recurrentes y una de estas explica el 15% de la etiología del SL.

Conclusión(es): La frecuencia de RGG es similar a la reportada en otros estudios. Se confirma la importancia de detectar portadores pre-sintomáticos para la identificación temprana de las neoplasias asociadas. Proponemos a la mutación c.676C>T(p.Arg226Ter), rs63751615, (GRCh37) como característica de la población mexicana, la cual tuvo una frecuencia de 1/7 en la muestra analizada vs. 1/250,000 en otras poblaciones centroamericanas.



Fenotipos predominantes en síndrome de Lynch y espectro de variantes patogénicas en un hospital de tercer nivel en la Ciudad de México

Pamela Rivero García*, Yanin Chávarri Guerra*, José Luis Rodríguez Olivares*, María A. López Hernández*, Yevgeniya Syryd*, Jeffrey Weitzel**, Danielle Castillo***, Fernando Candanedo González*, Javier Ríos Valencia*, Vanessa Rosas Camargo*, Osvaldo M. Mutchinick Baringoltz*, Jazmín Arteaga Vázquez*. *Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, **Escuela Latinoamericana de Oncología, ***City of Hope

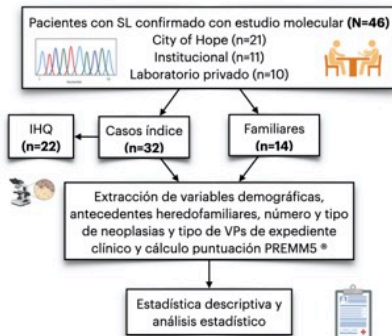
Introducción

El síndrome de Lynch (SL) es responsable del 3-8% del cáncer colorectal (CCR) y del 2-3% del cáncer de endometrio (CE)¹. Es un trastorno genético autosómico dominante causado por variantes patogénicas (VP) en la línea germinal de alguno de los genes de reparación de bases mal pareadas o *mismatch repair genes* (MMR). En México, no contamos con un registro de referencia para esta entidad, por lo que resulta de gran interés conocer el tipo de variantes patogénicas (VP), así como describir el fenotipo de las neoplasias asociadas.

Objetivos

1. Conocer la frecuencia y los tipos de VP en pacientes que cumplen criterios clínicos para SL.
2. Identificar las diferentes neoplasias asociadas.

Materiales y métodos



Resultados

Se identificaron un total de 46 pacientes de 32 familias con VPs en genes MMR. El 37% fueron hombres y el 63% mujeres. El 46.3% del total presentó cáncer antes de los 50 años, con una mediana de edad de 50 (min-max, 28-85). Las neoplasias más frecuentes fueron colorectal (63.6%) y endometrio (13.6%). El cáncer de colon fue de localización derecha en el 59% de los casos y se presentó de forma sincrónica/metacrónica en un 27.3%. Otros órganos afectados se pueden observar en la **figura 1**. El 35.6% presentó 2 o más neoplasias. El porcentaje de genes afectados fue: *MLH1* (62.5%), *MSH2* (28.1%), *MSH6* (6.3%) y *PMS2* (3.1%). El 40%, 70% y 100% de los casos índice con SL cumplieron criterios de Amsterdam-I, Amsterdam-II y de Bethesda, respectivamente. La puntuación del PREMM5[®], mostró gran variación interindividual, observándose valores de este índice entre 2.4% y >50%. La inmunohistoquímica (IHQ) se realizó en 22 pacientes y tuvo una concordancia del 81.8% con el estudio molecular (**tabla 1**). Se observaron VP puntuales (65.6%), dup/del/ins (21.9%) y rearreglos genómicos grandes (RGG) (12.5%). En la **tabla 2** se enlistan las 25 VPs identificadas; de estas, 2 VP puntuales fueron recurrentes: una en *MLH1*, la **c.676C>T** (p.Arg226Ter) y otra en *MSH2*, la **c.70C>T** (p.Gln24Ter) (**figura 2**). La variante **c.676C>T** se encontró en 5 familias no relacionadas y por lo tanto explica el 15% de la etiología del SL de nuestra población.

Figura 1. Frecuencia de neoplasias observadas en 46 pacientes con SL.

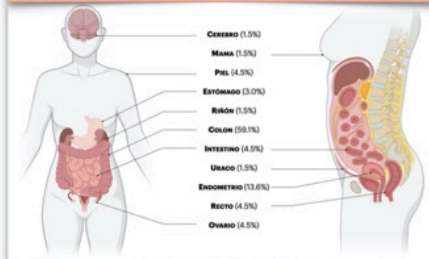


Figura 2. Localización de las VP en los genes MMR, detectadas en individuos con síndrome de Lynch. (A) *MLH1*, (B) *MSH2*

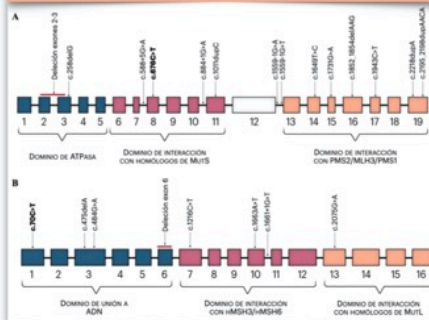


Tabla 2. Tipos de variantes patogénicas observadas en las 32 familias estudiadas.

Mutación	Secuencia	Tipo de mutación
MLH1		
Puntuales (n=8)		
c.676C>T (p.Arg226Ter)		Sin sentido
c.1943C>T (p.Pro638Leu)		Sentido erróneo
c.1559-1G>T (p.Leu521Lysfs*34)		Splicing
c.1559-1G>A (p.?)		Splicing
c.588-5G>A (p.Arg182Serfs*6)		Cambio de marco de lectura
c.1731G>A (p.Ser556Argfs*14)		Sentido erróneo
c.16491>C p.(Leu550Pro)		Sentido erróneo
c.884-1G>A (p.?)		Splicing
Duplicación/delección/inserción (n=5)		
c.2195_2198dupAACAA (p.His733GlnfsTer14)		Cambio de marco de lectura
c.1011dupC (p.Asn338Glnfs)		Cambio de marco de lectura
c.2218dupA (p.Ile740Asnfs*6)		Cambio de marco de lectura
c.258delG		Cambio de marco de lectura
c.1852_1854delAAG (p.Lys618del)		Delección
Rearreglos genómicos grandes (n=1)		
Delección del exón 2-3		
MSH2		
Puntuales (n=6)		
c.70C>T (p.Gln24Ter)		Sin sentido
c.1216C>T (p.Arg406Ter)		Sin sentido
c.1663A>T (p.Lys555Ter)		Sin sentido
c.2075G>A (p.Gly692Glu)		Sentido erróneo
c.484G>A (p.Gly162Arg)		Sentido erróneo
c.1661-1G>T (p.?)		Splicing
Duplicación/delección/inserción (n=1)		
c.475delA (p.Arg159Aspfs*15)		Cambio de marco de lectura
Rearreglos genómicos grandes (n=1)		
Delección del exón 6		
MSH6		
Puntuales (n=1)		
c.2105C>G (p.Ser702Ter)		Sin sentido
Duplicación/delección/inserción (n=1)		
c.3934_3935insGGAG		Cambio de marco de lectura
PMS2		
Puntuales (n=1)		
c.1882C>T (p.Arg628Ter)		Sin sentido

Rojo: VPs recurrentes; Azul: variantes nuevas

Conclusiones

Los genes que mostraron con mayor frecuencia VPs en nuestra muestra fueron *MLH1* (62.5%) y *MSH2* (28.1%), al igual que en otras poblaciones². La distribución de los tipos de neoplasias fue similar a la reportada en la literatura. Se observaron más mujeres afectadas que hombres M:H, 1.7:1. El 35.6% presentó >1 tumor, siendo el CCR metacrónico la segunda neoplasia más frecuente. La IHQ tuvo una concordancia del 82%, lo que apoya su uso como método de tamizaje universal para guiar la búsqueda de VP en genes MMR. La frecuencia de RGG fue similar a aquella reportada en otros estudios y no se observaron diferencias fenotípicas entre VPs puntuales y RGG. Proponemos a la mutación **c.676C>T** (p.Arg226Ter), rs63751615, (GRCh37) como característica de la población mexicana, pues tuvo una prevalencia mayor a aquella reportada en otras poblaciones de América (1/7 vs. 1/250,000)³. Asimismo, se encontraron 2 variantes nuevas que no se habían descrito previamente (c.258delG en *MLH1* y c.3934_3935insGGAG en *MSH6*). Se confirmó la importancia de la detección de portadores pre-sintomáticos, ya que fue posible identificar 11 pacientes que formarán parte de una cohorte de seguimiento en búsqueda de neoplasias asociadas de acuerdo a guías internacionales. Es importante contar con registros institucionales sobre VP y síndromes de predisposición hereditaria a cáncer para poder plantear estrategias de prevención y programas de detección oportuna.

Referencias: ¹Chen E, Liu T, Xu X. Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer and Cancer Syndromes: Recent Basic and Clinical Discoveries. J Oncol. 2018;2018:3979135. ²Win AK, Jenkins MA, Dowty JG, et al. Prevalence and Penetration of Major Genes and Polygenes for Colorectal Cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2017; 26(3):404-412. ³Karczewski, K.J., Francioli, L.C., Tiao, G. et al. The mutational constraint spectrum quantified from variation in 141,456 humans. Nature. 2020;581(7809):434-443.

OCG-09 Identificación de Inestabilidad de Microsatélites en pacientes con cáncer de próstata: un biomarcador para la administración de pembrolizumab.

Martha Alejandra Fernández Galindo, *Doctorado en Genética Humana. Instituto de Genética Humana "Dr. Enrique Corona Rivera". Departamento de Biología Molecular y Genómica. Centro Universitario de Ciencias de la Salud. Universidad de Guadalajara.* | Manuel Alejandro Rico Méndez, *Centro Universitario de Ciencias de la Salud. Universidad de Guadalajara.* | Miguel Ángel Trujillo Rojas, *Centro Universitario de Ciencias de la Salud. Universidad de Guadalajara.* | Carlos Eduardo Aceves Chavoya, *Servicio de Oncología Quirúrgica. Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde".* | Jesús Madueña Molina, *Universidad Autónoma de Sinaloa.* | José Alfredo Contreras Gutiérrez, *Universidad Autónoma de Sinaloa.* | Saúl Armando Beltrán Ontiveros, *Universidad Autónoma de Sinaloa.* | Ruth Ramírez Ramírez, *Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias. Universidad de Guadalajara.* | Melva Gutiérrez Angulo, *Centro Universitario de los Altos. Universidad de Guadalajara.* | José Miguel Moreno Ortiz, *Centro Universitario de Ciencias de la Salud. Universidad de Guadalajara.* | ale_fg@live.com

Introducción: Diversos factores genéticos están implicados en el desarrollo de Cáncer de Próstata (CaP), destacando la inestabilidad de microsatélites (MSI), caracterizada por alteraciones en la longitud de secuencias repetitivas del DNA debido a defectos en su reparación. Un alto nivel de MSI (MSI-H) se asocia con niveles elevados de antígenos anormales en células tumorales. Se ha propuesto que las células T pueden reconocer y atacar mayormente este tipo de células. Las guías NCCN recomiendan la prueba de MSI para pacientes con CaP y el uso de pembrolizumab en aquellos con MSI-H. El pembrolizumab se une al receptor PD-1 (proteína de muerte celular programada tipo 1) que mantiene el sistema inmune bajo control, impidiendo su ensamble con su ligando PD-L1 bloqueando su actividad y reforzando la respuesta inmunitaria contra las células cancerosas, lo que desacelera el crecimiento tumoral.

Objetivo(s): Determinar la MSI en varones mexicanos con CaP.

Material(es) y Método(s): Se extrajo DNA de 23 muestras de tejido tumoral (Proyecto No.0241). Se determinó la MSI mediante PCR multiplex utilizando cinco marcadores: NR-27, NR-21, NR-24, BAT-25 y BAT-26. Los fragmentos resultantes se identificaron mediante electroforesis capilar (SeqStudio Applied Biosystem). La interpretación se realizó mediante la plataforma Thermo Fisher Connect™ Microsatellite Analysis CE Fragment Sizing. La MSI se clasificó como: MSS (microsatélites estables, ningún marcador inestable), MSI-L (inestabilidad baja, 1 marcador inestable), MSI-H (inestabilidad alta, 2 o más marcadores inestables). Los pacientes firmaron una carta de consentimiento informado.

Resultado(s): El análisis de MSI mostró: 91.30% de MSS, 4.35% MSI-L y 4.35% MSI-H, estos últimos serían candidatos para recibir pembrolizumab.

Conclusión(es): El análisis de MSI es una prueba rápida, segura y eficaz que impactaría en la elección de tratamiento de precisión. Los pacientes con MSI-H se verían beneficiados por el uso de pembrolizumab mejorando su pronóstico y sobrevida.

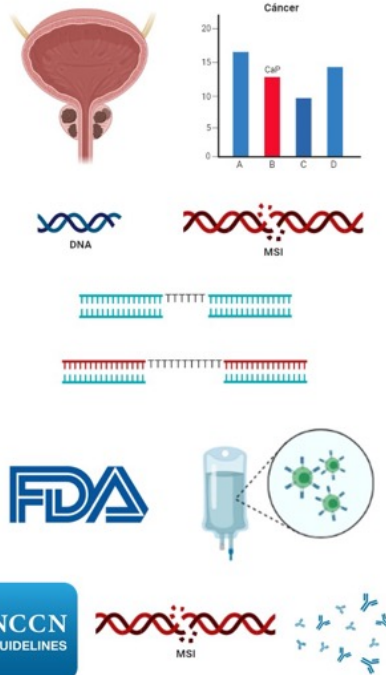
INESTABILIDAD DE MICROSATÉLITES EN PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA: UN BIOMARCADOR PARA LA ADMINISTRACIÓN DE PEMBROLIZUMAB

Fernández-Galindo MA^{1,2}, Rico-Méndez MA^{1,3}, Trujillo-Rojas MA^{1,2}, Aceves-Chavoya CE⁴, Madueña-Molina J⁵, Contreras-Gutiérrez JA⁵, Beltrán-Ontiveros SA⁵, Ramírez-Ramírez R³, Gutiérrez-Ángulo M⁶, Moreno-Ortiz JM¹

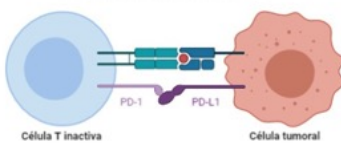
¹Instituto de Genética Humana, CUCS, UDG; ²Doctorado en Genética Humana, CUCS, UDG; ³CUCBA, UDG;

⁴Servicio de Oncología Quirúrgica, Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde"; ⁵Universidad Autónoma de Sinaloa; ⁶CUALTOS, UDG

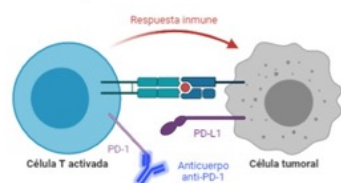
INTRODUCCIÓN



El punto de control inmunológico PD-1/PD-L1 inhibe la activación de las células T



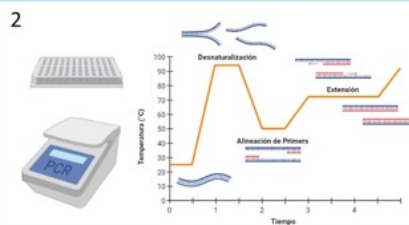
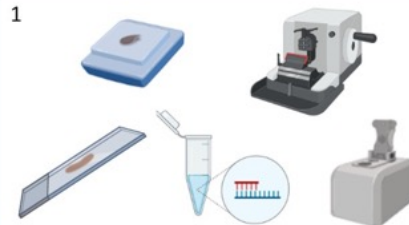
Anticuerpos anti-PD-1 permiten la activación de células T



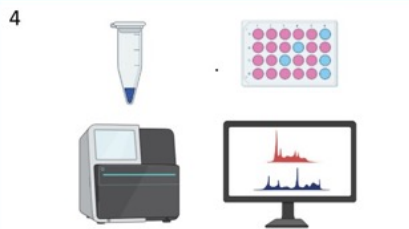
OBJETIVO

Determinar la Inestabilidad de Microsatélites en hombres mexicanos con cáncer de próstata (CaP).

MATERIAL Y MÉTODOS



Markador	Gen	Longitud y localización	Fluoróforo	Secuencia de Primers	Tamaño (pb)
NR-27	BIRC2	27 (A) 5' UTR	HEX	F: 5' AACCATGCTGGCAACCCT 3' R: 5' CGATAACTAGCAATGACC 3'	87
NR-21	SLC7A8	21 (T) 5' UTR	FAM	F: 5' GAGTGGCTGGCAGATTCTA 3' R: 5' CTGGTCACTCGCGTTTACA 3'	109
NR-24	ZNF2	24 (T) 3' UTR	NED	F: 5' GCTGAATTTTACCTCTGAC 3' R: 5' ATTGTGCCATTGATTCCAA 3'	131
BAT-25	KIT	25 (T) Intron 16	HEX	F: 5' TACCAGGTGGCAAGGGCA 3' R: 5' TCTGCATTTTAACTATGGCTC 3'	153
BAT-26	MSH2	26 (A) Intron 5	FAM	F: 5' CTGGGATATCAAGTTTTFAG 3' R: 5' AACCATTCACATTTTAAACC 3'	183

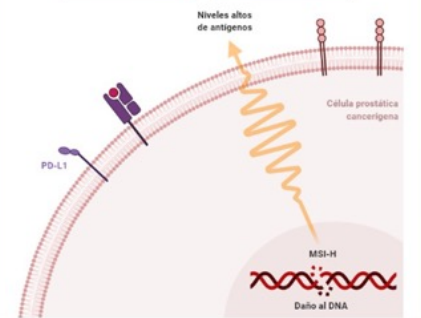
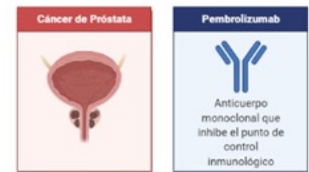


RESULTADOS

n = 23 muestras
Edad: 67.74 ± 6.736
PSA: 21.265 ug/dL ± 30.816
Agresividad:
baja (12.28%), media (33.34%), alta (54.38%)
Estado de MSI:
MSS (91.30%), MSI-L (4.35%), MSI-H (4.35%)

CONCLUSIONES

La frecuencia de MSI en hombres mexicanos con CaP fue de 8.7%, 4.35% MSI-L y 4.35% MSI-H. Los pacientes con MSI-H se verían beneficiados por el uso de pembrolizumab. El análisis de MSI es una prueba rápida, segura y eficaz que, de realizarse rutinariamente, aportaría información de utilidad e impactaría directamente en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de los pacientes, brindando una medicina de precisión y, mejorando así su calidad y esperanza de vida.



OCG-10 Isoderivativo 17(q10) en dos pacientes con leucemia promielocítica aguda positivos para la fusión PML/RARA.

Adriana García Romero, *Doctorado en Genética Humana, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara* | César Borjas Gutiérrez, *Servicio de Hematología, Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS* | María Teresa Magaña Torres, *División de genética, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, IMSS* | Rosa María González Arreola, *Doctorado en Genética Humana, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara* | Juan Ramón González García, *División de genética, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, IMSS* | adriana.23.gar@gmail.com

Introducción: La Leucemia Promielocítica Aguda (LPA) se caracteriza por la fusión de los genes PML y RARA generada por la translocación cromosómica t(15;17). La proteína resultante del gen híbrido PML/RARA origina la enfermedad debido a su función dominante negativa. En algunos casos se pueden presentar alteraciones cromosómicas secundarias, cuyo impacto en el pronóstico no está bien definido.

Objetivo(s): Describir dos casos de pacientes con LPA con la presencia de un ider(17)(10q).

Material(es) y Método(s): Se captaron 2 pacientes con LPA a quienes se les realizó cariotipo e hibridación in situ fluorescente (FISH) con sonda tipo dual color/dual fusión para los genes PML y RARA.

Resultado(s): Caso 1 Mujer de 42 años con epistaxis profusa, disnea, palidez, equimosis y síndrome purpúrico. En médula ósea se observa un cariotipo 46,XX,der(15)t(15;17)(q24;q21),ider(17)(q10)t(15;17)(q24;q21)[4]/46,XX[10]. La FISH nuclear mostró el siguiente resultado: nuc ish(PML,RARA)x3(PML con RARAx2)[165/284]/(PML,RARA)x4(PML con RARAx3)[85/284]. Caso 2 Varón de 42 años que presentó púrpura húmeda, hepatomegalia, anemia y trombocitopenia. El cariotipo en la médula ósea fue 46,XY,t(15;17)(q24;q21)[6]/46,XY,der(15)t(15;17)(q24;q21),ider(17)(q10)t(15;17)(q24;q21)[8]. La FISH nuclear mostró el siguiente patrón: nuc ish(PML,RARA)x3(PML con RARAx2)[143/280]/(PML,RARA)x4(PML con RARAx3)[126/280].

Conclusión(es): La presencia del ider(17)(q10) en estos pacientes implica la pérdida de los genes localizados en el brazo corto del cromosoma 17, entre los que destaca el gen tumor supresor TP53; por otra parte, también se duplica la información contenida en el brazo largo del cromosoma der(17), donde se localizan, por ejemplo, el protooncogén ERBB2 y el gen híbrido RARA/PML. Si bien, no se ha relacionado a este gen híbrido RARA/PML con la LPA, la ganancia de una copia extra pudiera proporcionar alguna ventaja selectiva que favoreciera a la evolución de la enfermedad, tal y como sucede con la ganancia de copias del gen híbrido BCR/ABL1 en leucemia mieloide crónica y algunas leucemias agudas.



Isoderivativo 17(q10) en dos pacientes con leucemia promielocítica aguda positivos para la fusión PML/RARA

García Romero A^{1,2}, Borjas Gutiérrez C³, Magaña Torres MT³, González Arreola RM^{1,2}, González García JR^{1,2}.

¹Centro de Investigación Biomédica de Occidente, Centro Médico Nacional de Occidente. ²Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara. ³Servicio de Hematología, Centro Médico Nacional de Occidente

e-mail: jrgg_gene@hotmail.com



ANTECEDENTES

La leucemia promielocítica aguda (LPA) se caracteriza por la presencia de la translocación cromosómica t(15;17)(q24;q21), la cual fusiona los genes *PML* y *RARA*, y origina el gen híbrido *PML/RARA*. La proteína híbrida 5'PML/3'RARA inhibe la diferenciación mieloide mediante una función dominante negativa sobre las proteínas de los genes normales. Aproximadamente 40% de los casos con LPA desarrollan anomalías cromosómicas secundarias (ACS)¹. En este trabajo reportamos la presencia de un isoderivativo 17 [ider(17)(q10)] como ACS en dos casos con LPA.

RESULTADOS

Caso 1

Mujer de 42 años con epistaxis profusa, disnea, palidez, equimosis y síndrome purpúrico.

Cariotipo

46,XX,der(15)t(15;17)(q24;q21),i(der17)(q10)t(15;17)(q24;q21)[4]/46,XX[10]

FISH

nuc ish(PML,RARA)x3(PML con RARAx2)[165/284]/(PML,RARA)x4(PML con RARAx3)[85/284]

Caso 2

Varón de 42 años con púrpura húmeda, hepatomegalia, fiebre, anemia y trombocitopenia.

Cariotipo

46,XY,t(15;17)(q24;q21)[6]/46,XY,der(15)t(15;17)(q24;q21),ider(17)(q10)t(15;17)(q24;q21)[8].

FISH

nuc ish(PML,RARA)x3(PML con RARAx2)[143/280]/(PML,RARA)x4(PML con RARAx3)[126/280].

Cuadro 1. Datos bioquímicos y de aspirado de MO de ambos casos.

Criterios	Caso 1	Caso 2
Hemoglobina (g/dl)	8.9*↓	7.9*↓
Plaquetas (miles/μL)	10*↓	12*↓
Leucocitos (miles/μL)	1.11*↓	14.38*↑
Linfocitos (%/μL)	55*↑	16.8*
Monocitos (%/μL)	10.8	28.6*↑
Eosinófilos (%/μL)	0.9*↓	0.3*↓
Bosófilos (%/μL)	0↓	0.3
Neutrófilos totales (%/μL)	27*↓	39.7
Bilirrubina (mg/dL)	0.8	0.8
Fibrinógeno (mg/dL)	ND	279.2
Dímero II (ng/mL)	9011.06*↑	9581.60*↑
Aspirado de M.O.		
Normoblastos	3%	1%
Linfocitos	0%	4%
Promielocitos	45%	21%
Monoblastos	0%	20%
Blastos mieloides	52%	54%

El * denota aquellos datos fuera de los valores de referencia

REFERENCIAS

- Kim et al., 2011
- Manola et al., 2010
- Mozziconacci et al., 2002
- Zimonjic et al., 2000

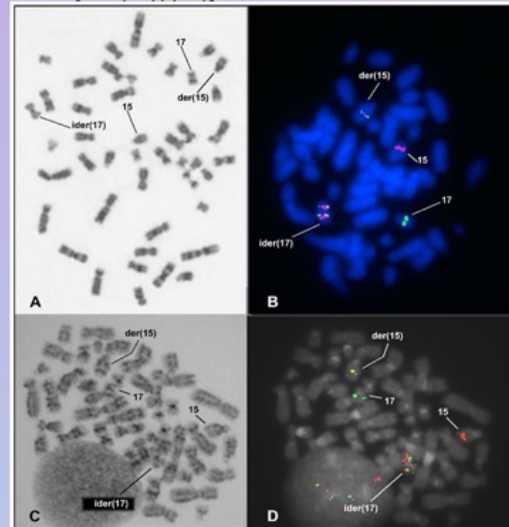


Figura 1. Células de los pacientes. Las figuras A y C muestran metafases teñidas con bandeado GTG del caso 1 y 2, respectivamente. En ambas figuras se señalan los cromosomas implicados en el arreglo cromosómico y los cromosomas normales. Las figuras B (paciente 1) y D corresponden a metafases estudiadas mediante FISH con la sonda de color y fusión dual PML/RARA de Cytocell (catálogo LPH 023); en ambas figuras se observa la doble fusión sobre el cromosoma ider(17). Note que C y D corresponden a la misma célula metafásica.

DISCUSIÓN

Uno de los cambios cromosómicos secundarios más frecuentes en LPA (0.6-4.9% de los casos) es el ider(17)(q10); éste, ocasiona un efecto de dosis génica, además de la pérdida del gen *TP53*, lo que pudiera conferir ventajas proliferativas y de crecimiento para las células. Se sabe que el híbrido recíproco *RARA/PML* no es indispensable para el origen de la LPA ya que se observa en el 70-80% de los casos. Se ha visto en modelos murinos que este híbrido puede potenciar el efecto leucemogénico de *PML/RARA*, ya que aumenta la incidencia de la enfermedad hasta en un 55-60%. Variaciones en este transcrito híbrido dependerán del punto de ruptura del cromosoma 15.

CONCLUSIONES

La presencia del ider(17)(q10) tiene como consecuencia la pérdida del gen *TP53* y la duplicación de la información del brazo largo del der(17), que contiene varios genes, entre ellos, el híbrido *RARA/PML*. La ganancia de esta copia extra podría proporcionar ventajas en la evolución y desarrollo de la enfermedad.

OCC-11 La importancia del estudio citogenético y molecular en el pronóstico de la leucemia linfoblástica aguda en un paciente pediátrico de diagnóstico reciente.

Karol Lizbeth Carrasco Colín, *Unidad de Genética, Hospital Ángeles Lomas, Huixquilucan, Edo México* | *Marlene Zamora*, *Unidad de Genética, Hospital Ángeles Lomas, Huixquilucan, Edo México* | *Mirna Rios*, *Hematologo Pediatra, Hospital Angeles, Culiacán, Sin* | *Dora Gilda Mayén*, *Unidad de Genética, Hospital Ángeles Lomas, Huixquilucan, Edo México* | karollizbeth@gmail.com

Introducción: La Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA), es la alteración de células troncales hematopoyéticas que se origina por precursores linfoides de células B y T. Es el cáncer hematológico más común en niños y adolescentes menores de 20 años. El riesgo de la enfermedad se determina por factores clínicos, la edad, inmunofenotipo, morfología, citogenética y molecular. El tratamiento consiste en quimioterapia o trasplante de médula ósea (MO). Se presenta el caso: paciente masculino de dos años de edad, con dos semanas de evolución con dolor en extremidades inferiores, los estudios de laboratorio muestran anemia, trombocitopenia y neutropenia y la exploración física palidez de tegumentos, equimosis, petequias, adenomegalias y hepatoesplenomegalia. Se establece diagnóstico clínico de probable LLA.

Objetivo(s): Destacar la importancia en la toma de decisiones médicas, del estudio citogenético en un paciente pediátrico con Leucemia Linfoblástica Aguda sin tratamiento.

Material(es) y Método(s): Se realiza aspiración de médula ósea y se observa al microscopio la presencia de 92% de blastos de aspecto linfóide L1. Se realiza Inmunofenotipo, conteo celular y se cultivan 1×10^5 /mL de medio de 24Hrs, 48Hrs con y sin CO₂ y cosecha directa. Se analiza FISH para nueve sondas t(9;22), t(8;14), t(12;21), t(14;16), t(14;18), t(1;19), del(6)(q21), del(7)(q31) y 11q23 y se realiza cariotipo.

Resultado(s): Con diagnóstico confirmado por inmunofenotipo de LLA-preB se inicia quimioterapia como tratamiento de primera línea, hasta el momento de riesgo bajo, Posteriormente se reporta FISH positivo para re-arreglos de MLL 11q23, positivo atípico para translocación (14;16) (q32; q23) IGM/MAF, lo que permite clasificara la LLA de riesgo alto y se continúa con quimioterapia de inducción a la remisión e inicia protocolo de Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas.

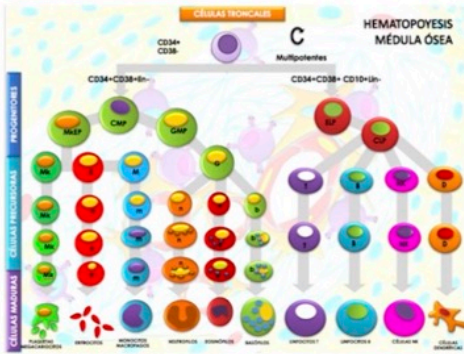
Conclusión(es): Las herramientas de citogenética clásica y molecular en LLA son relevantes en el diagnóstico, estratificación del riesgo y la toma temprana de decisiones médicas con el fin de optimizar el manejo terapéutico en cada paciente.

LA IMPORTANCIA DEL ESTUDIO CITOGENÉTICO Y MOLECULAR EN EL PRONÓSTICO DE LA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN UN PACIENTE PEDIÁTRICO DE DIAGNÓSTICO RECIENTE.

KAROL CARRASCO(1), MARLENE ZAMORA(1), MIRNA RÍOS(2), DORA GILDA MAYÉN(1)
(1) UNIDAD DE GENÉTICA, HOSPITAL ÁNGELES LOMAS//HUIXQUILUCAN, EDO MÉXICO.
(2) HEMATOLOGO PEDIATRA, HOSPITAL ANGELES, CULIACÁN, SIN
KAROL.CARRASCO@UNIDADGENETICA.COM



INTRODUCCION



La Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA), es la alteración de células troncales hematopoyéticas con expansión clonal que se origina por precursores linfoides de células B y T. Es el cáncer hematológico más común en niños y adolescentes menores de 20 años. El riesgo de la enfermedad se determina por factores clínicos, la edad, inmunofenotipo, morfología, citogenética convencional y molecular.

CASO CLINICO



MASCULINO
2 AÑOS



- Dolor en extremidades inferiores.
- Palidez
- Anemia
- Trombocitopenia y neutropenia
- Equimosis.
- Petequias
- Adenomegalias

SE ESTABLECE DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE
LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

OBJETIVO

Destacar la importancia del estudio citogenético convencional y molecular en la toma de decisiones médicas oportunas, en un paciente pediátrico con Leucemia Linfoblástica Aguda sin tratamiento.

METODOLOGÍA



3mL Aspirado de médula ósea.

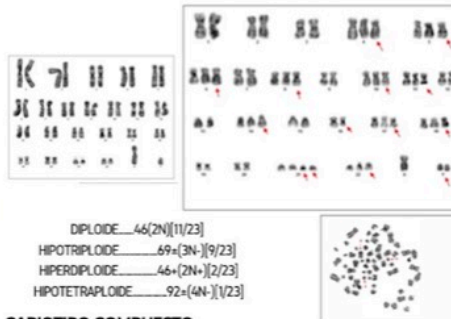
- Morfología e inmunofenotipo.

- **Citogenética Clásica:** Siembra y Cosecha de Células Mononucleares. 1x10⁵/mL de medio de 24Hrs. 48Hrs con y sin CO₂ y cosecha directa. Reporte del Cariotipo (14 días hábiles).

- **Citogenética Molecular:** FISH para 9 sondas t(9:22), t(8:14), t(12:21), t(14:16), t(14:18), t(1:19), del(6)(q21), del(7)(q31) y 11q23 dual color, locus específico y break-apart (Abbott y Cytocell) (6 días hábiles).

MORFOLOGÍA E INMUNOFENOTIPO

Se observó la presencia de 92% de blastos de aspecto linfóide L1. Inmunofenotipo: CD99+, CD19+, CD22low, CD79a+, CD10+, CD24+, CD34+, CD38+, CD45+, HLA-DR+ compatible con Leucemia Linfoblástica Aguda Pre B.



CARIOTIPO COMPUESTO

59-60,XY,+X,+Y,+4,+5,+6,+8,+10,+11,del(11)(q23),+14,+der(16)t(14:16)(q32;q23),+17,+18,+21,+21,+22 [cp12]/46,XY[11].

HIBRIDACION IN SITU FLUORESCENTE (FISH)

FISH en núcleos hiperdiploides. A) Sonda dual color- dual fusion (DC-DF) para t(9:22) *BCR/ABL* negativo. B) Sonda DC-DF para t(12:21) *ETV6/RUNX1* negativo. C) Sonda locus específico (LSI) para del(7)(q11.2) *ELN/UTS4/BL/PS22* negativo. D) Sonda DC-DF para t(8:14) *MYC/IGH/CEP8* negativo. E) Sonda LSI para del(6)(q21) *AZG/PRED3* negativo. F) Sonda DC-DF para t(1:19) *PBX1/EN2* negativo. G) Sonda DC-DF para t(14:18) *IGH/MALT1* negativo. H) Sonda break apart para 11q23 *5'MLL/3'MLL* positivo (25.5%). I) Sonda DC-DF para t(14:16) *IGH/MAF* positivo atípico (9.5%).

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Se reporta FISH positivo para re-arreglos de *MLL* 11q23 y positivo atípico para t(14:16) (q32:q23) *IGH/MAF* (Legües et al.) determinó el patrón atípico a una señal roja, una señal verde y una fusión relevante para el pronóstico del paciente. Se esperaba un cariotipo hiperdiploide acorde a la baja actividad mitótica y a las señales extras observadas por FISH. En el cariotipo se observó la delección en 11q23 y trisomías para los cr. 4,5,6,8,10,14,17,18,22 y tetrasomía del cr. 21. Finalmente, se confirma por inmunofenotipo Leucemia Linfoblástica Aguda Pre B.

Debido a la decisión médica de realizar Cariotipo y FISH y por la rapidez en que se entregaron los resultados, el paciente fue candidato a trasplante de MO a un Centro especializado, en lugar de continuar con la quimioterapia.



REFERENCIAS //

- LEGÜES,MA. COLS.(2019) REV.MED CHILE 147:61-64.
- VENTURAR, COLS.(2016) J. MOL. DIAG MAY VOL:8-2

OCG-12

Metilación del GEN MLH1 en pacientes mexicanos con cáncer colorrectal: un evento epigenético en mujeres.

Manuel Alejandro Rico Méndez, Instituto de Genética Humana Dr. Enrique Corona Rivera, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara. | Martha Alejandra Fernández Galindo, Instituto de Genética Humana “Dr. Enrique Corona Rivera”. Universidad de Guadalajara. | Miguel Ángel Trujillo Rojas, Instituto de Genética Humana “Dr. Enrique Corona Rivera”. Universidad de Guadalajara | Josselyn Jiménez García, Instituto de Genética Humana “Dr. Enrique Corona Rivera”. Universidad de Guadalajara | Jesús Arturo Hernández Sandoval, Instituto de Genética Humana “Dr. Enrique Corona Rivera”. Universidad de Guadalajara | Ruth Ramírez Ramírez, Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias. Universidad de Guadalajara. | Anahí González Mercado, Instituto de Genética Humana “Dr. Enrique Corona Rivera”. Universidad de Guadalajara | Jesús Alonso Valenzuela Pérez, Servicio de Colon y Recto, Hospital Civil “Dr. Juan I. Menchaca”. | Saúl Armando Beltrán Ontiveros, Universidad Autónoma de Sinaloa. | José Miguel Moreno Ortíz, Instituto de Genética Humana “Dr. Enrique Corona Rivera”. Universidad de Guadalajara | manuelrico.bio95@gmail.com

Introducción: Uno de los genes asociados al Cáncer Colorrectal (CCR) es MLH1. La metilación de su región promotora está asociada con la inhibición de la expresión de su proteína, que participa en la vía de reparación del DNA. En pacientes mexicanos con CCR no hay evidencia sobre la metilación de este gen.

Objetivo(s): Analizar la metilación del gen MLH1 en pacientes mexicanos con CCR.

Material(es) y Método(s): Se incluyeron 138 muestras de DNA extraído de tejido tumoral fresco de pacientes con CCR del Hospital Civil “Juan I. Menchaca”. Posteriormente, se convirtió con bisulfito para realizar la MS-PCR, los fragmentos se visualizaron en geles de poliacrilamida. Para el análisis, la isla CpG se dividió en 5 regiones, interpretándose como metilada (M); 5 regiones metiladas, parcialmente metilada (PM); de 1 a 4 regiones metiladas y no metilada (NM): ninguna región metilada.

Resultado(s): Los resultados obtenidos fueron: M= 3.6%, PM= 20.3% y NM= 76.1%. Se encontraron diferencias significativas en cuanto al género ($p= 0.01524$), habiendo una proporción mayor de metilación en mujeres (3.6%), Miyakura et al. (2014) y Fenell et al. (2018) explican esta tendencia por la presencia de la variante MLH1-93G/A (rs1800734). Chen et al. (2007) y El-Maarri et al. (2006) sugieren que los niveles de estrógenos desarrollan un papel importante en la metilación de MLH1 y se ha sugerido también, que el consumo de ácido fólico está asociado con la metilación de MLH1, Sánchez et al. (2017).

Conclusión(es): La frecuencia de metilación fue del 3.6%. Los pacientes que mostraron metilación fueron mujeres, sin embargo, aún no es claro el mecanismo por el cual el género femenino presenta este mecanismo epigenético.



METILACIÓN DEL GEN *MLH1* EN PACIENTES MEXICANOS CON CÁNCER COLORRECTAL: UN EVENTO EPIGENÉTICO EN MUJERES

Rico-Méndez MA¹, Fernández-Galindo MA², Trujillo-Rojas MA², Jiménez-García J², Hernández-Sandoval JA², Ramírez-Ramírez R¹, González-Mercado A², Valenzuela-Pérez JA³, Beltrán-Ontiveros SA⁴, Moreno-Ortiz JM^{2*}

Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias¹, Centro Universitario de Ciencias de la Salud², Hospital Civil "Dr. Juan I. Menchaca"³, Universidad Autónoma de Sinaloa⁴.



INTRODUCCIÓN

Uno de los genes asociados al desarrollo de cáncer colorrectal (CCR) es *MLH1*, el cual codifica una proteína que forma parte del sistema de reparación *MisMatch Repair* (MMR) del DNA¹. El promotor de *MLH1* contiene una isla CpG de 1128 pb (Figura 1) la cual es susceptible para metilarse, siendo que este mecanismo inhibiría su expresión y como consecuencia la reparación del DNA se vería afectada².

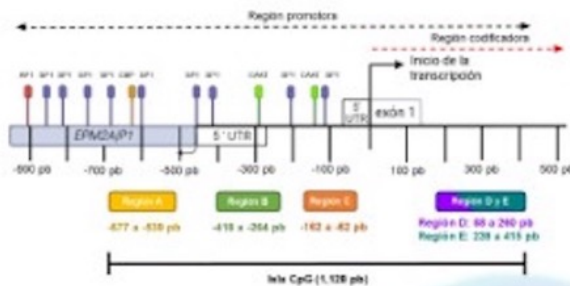


Figura 1. Isla CpG del promotor de *MLH1*.

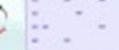
OBJETIVO

Analizar la metilación de *MLH1* en pacientes mexicanos con CCR.

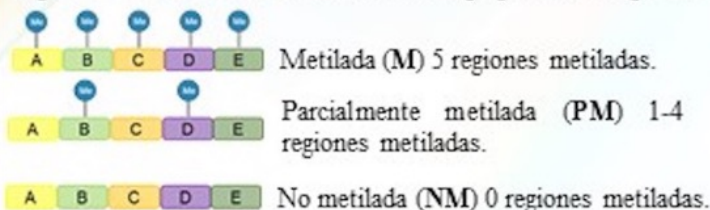
MATERIAL Y MÉTODO

Previo a consentimiento informado, se incluyeron 138 muestras de DNA de tejido tumoral de pacientes con CCR provenientes del hospital civil "Dr. Juan I. Menchaca".

Extracción de DNA **Conversión MS-PCR** **Electroforesis** **Análisis estadísticos**



Para la interpretación, la isla CpG de *MLH1* se dividió en 5 regiones. La frecuencia de metilación se agrupó en 3 categorías:



RESULTADOS

Los resultados obtenidos del análisis de metilación se ilustran en la Figura 2.

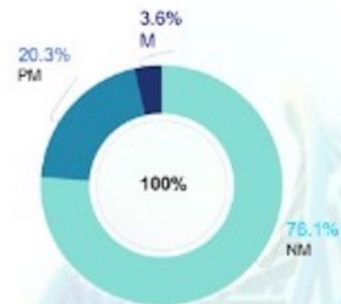


Figura 2. Frecuencia de metilación en tejido tumoral de pacientes con CCR.

Se analizó la distribución de la frecuencia de metilación respecto al género de los pacientes, encontrando diferencias significativas (Cuadro 1).

Cuadro 1. Frecuencia de metilación por género

Metilación	Hombre	Mujer	Total
NM	46.4%	29.7%	76.1%
PM	9.4%	10.9%	20.3%
M	0%	3.6%	3.6%
Total	55.8%	44.2%	100%

$p=0.01524$

Las muestras metiladas fueron pacientes mujeres. Esta tendencia se explica por la presencia de la variante *MLH1*-93G/A (rs1800734)^{3,4}. Además, se sugiere que los niveles de estrógenos⁵ y que el consumo de ácido fólico⁶ desarrollan un papel importante en la metilación de *MLH1*. Para demostrar si la metilación está influyendo en la expresión génica sería necesario realizar análisis de expresión del RNAm de *MLH1* y su proteína.

CONCLUSIONES

Las muestras metiladas fueron exclusivamente mujeres. Sin embargo, aún no es claro el mecanismo por el cual el género femenino presenta este evento epigenético.

Bibliografía

- Kadyrov et al. (2006).
- Gardiner-Garden y Frommer. (1987).
- Miyakura et al. (2001).
- Miyakura et al. (2014).
- Chen et al. (2007).
- Sanchez et al. (2017).

Síndromes de Predisposición a Cáncer "Análisis de factores condicionantes de la OCG-13 referencia y asistencia de los pacientes a la Consulta de Genética y Utilidad de Pruebas Moleculares".

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" | Larissa López Rodríguez, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" | Lilian Miguel Cordova Caraveo, 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" | Osvaldo M. Mutchinick Baringoltz, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" | ag.garcia93@gmail.com

Introducción: Los Síndromes de Predisposición a Cáncer (SPC) son afecciones monogénicas de alta penetrancia. Su referencia a la Consulta de Genética (CG) es importante para la confirmación diagnóstica, pruebas moleculares, asesoramiento genético, toma de decisiones informadas, y estudio a familiares en riesgo. Estudios reportan baja proporción (~30%) de referencia de pacientes que cumplen criterios para SPC a CG.

Objetivo(s): 1. Determinar la proporción de pacientes que cumplen criterios para SPC y son referidos a la CG del INCMNSZ. 2. Identificar factores que afectan la referencia. 3. Determinar la proporción de pacientes estudiados con pruebas moleculares en los que se identificaron variantes genéticas patogénicas (VGP).

Material(es) y Método(s): Se analizaron los expedientes de pacientes atendidos en Oncología durante 2019. Criterios de referencia a CG se evaluaron considerando las guías del National Comprehensive Cancer Network. Las variables estudiadas fueron; edad, sexo, edad al diagnóstico, nivel socioeconómico, lugar de residencia, escolaridad, antecedentes heredofamiliares (AHF) y estadificación. Se realizó prueba de X² y análisis de regresión logística múltiple, significancia estadística p

Resultado(s): De 2,950 expedientes analizados, 939 (31.8%) pacientes cumplían criterios de referencia, 335 (35.7%) fueron referidos a CG y 292 (87.2%) acudieron. De los factores estudiados, solo edad al diagnóstico 50 años; RM=2.48 (1.40-4.37), p=0.002, AHF de cáncer; RM=1.74 (1.13-2.68), p=0.012, y estadios in situ y I-II; RM=2.12 (1.42-3-16), p=0.001) estaban significativamente asociados con la referencia. Se realizaron pruebas moleculares en 167/292 pacientes identificando en 71 (42.5%) una VGP.

Conclusión(es): Solamente 35.7% de pacientes que cumplían criterios para SPC fueron referidos a CG, confirmándose, edad al diagnóstico, AHF y estadificación como factores significativamente relacionados. Independientemente de los factores investigados, 9/10 casos acudieron a CG, beneficiándose numerosos familiares asintomáticos de la identificación en los pacientes de VGP. Los resultados obtenidos, muestran la necesidad de referencia y la utilidad de la Consulta de Genética y asesoramiento a pacientes con SPC.

SÍNDROMES DE PREDISPOSICIÓN A CÁNCER “ANÁLISIS DE FACTORES CONDICIONANTES DE LA REFERENCIA Y ASISTENCIA DE LOS PACIENTES A LA CONSULTA DE GENÉTICA Y UTILIDAD DE PRUEBAS MOLECULARES”



Andrea G. García Rueda, Tamara N. Kimball De Santiago, Larissa López Rodríguez, Lilián M. Córdova Caraveo, Lic. Leonora Luna Muñoz, Jazmín Arteaga Vázquez, Osvaldo M. Mutchinick. Departamento de Genética. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

INTRODUCCIÓN

Los Síndromes de Predisposición a Cáncer (SPC) son afecciones monogénicas, de alta penetrancia que presentan un mayor riesgo de desarrollar diversos tipos de cáncer a edades tempranas. Su valoración en la Consulta de Genética (CG) es importante para el asesoramiento genético y toma de decisiones por el paciente. Además, permite el tamizaje clínico-molecular y medidas de prevención para familiares en riesgo, aun asintomáticos. Sin embargo, se ha reportado una baja frecuencia de referencia (~30%) a la CG de pacientes que cumplen criterios para SPC. Solo 1 de cada 7 pacientes con cáncer de colon hereditario fueron referidos, caso similar ocurre en cáncer de mama-ovario hereditario (1 de cada 5) y en cáncer de páncreas (1 de cada 4).

OBJETIVOS

1) Determinar la proporción de pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” (INCMNSZ) que cumplen criterios para SPC y son referidos a la CG. 2) Identificar posibles factores que afectan la conveniente referencia y oportuna asistencia del paciente. 3) Determinar la proporción de pacientes estudiados con pruebas moleculares en los que se identificaron variantes genéticas patogénicas (VGP).

MÉTODOS

Se revisaron 3,681 expedientes clínicos de pacientes agendados a la consulta de oncología del INCMNSZ durante el año 2019. Se incluyeron pacientes con antecedente personal y/o familiar de tumor sólido y se analizó si cumplían criterios de referencia a CG según las guías de la National Comprehensive Cancer Network. Para identificar factores que podrían influir en la referencia y asistencia de los pacientes, se estudiaron las variables sexo, edad, edad al diagnóstico, nivel socioeconómico, lugar de residencia, escolaridad, antecedentes heredo-familiares (AHF) y estadificación. Se realizó prueba de χ^2 y análisis de regresión logística múltiple (RLM). Se consideró una diferencia estadística significativa (DES) a un valor de $p < 0.05$. Para las variantes documentadas en el expediente clínico, se realizó una búsqueda en la base de datos ClinVar para su clasificación de acuerdo con su patogenicidad.

RESULTADOS

De los 3,681 de la consulta de oncología, se seleccionaron 2,950 expedientes con tumor sólido, 939 (31.8%) cumplían criterios de referencia, y de estos, 335 (35.7%) fueron enviados a CG, de los cuales 292 (87.2%) acudieron. El cáncer de próstata (7.84%) y páncreas (13.94%) fueron raramente referidos. La asistencia a la CG fue del 61.54% hasta 100%, con una media de 87.16% (Tabla 1). De los factores analizados que afectaron la referencia, exclusivamente edad al diagnóstico ≤ 50 años ($p=0.002$), AHF de cáncer ($p=0.012$), y estadios in situ, I y II ($p=0.001$) se encontraron significativamente asociados a esta. (Tabla 2) Las mismas características se analizaron para estimar la frecuencia de pacientes que acudieron o no a la CG las cuales no mostraron DES. Se realizaron pruebas moleculares en 167/292 pacientes que acudieron a la CG, en 71 (42.51%) (Tabla 3), se identificó una variante en 25 genes de SPC, correspondiendo 67 a VGP (94.4%) y 4 VSI (5.6%).

Tabla 1. Proporción de pacientes referidos que cumplían criterios y asistieron a la CG

Tipo de cáncer	Número de pacientes	Cumple criterios de referencia		Referido a CG		Acudió a CG	
		n	%	n	%	n	%
Mama	498	199	39.96%	103	51.76%	92	89.32%
Colorrectal	347	110	31.70%	60	54.55%	55	91.67%
Genitourinarios	304	19	6.25%	5	26.32%	5	100.00%
Gastrointestinales	236	70	29.66%	9	12.86%	9	100.00%
Próstata	220	102	46.36%	8	7.84%	7	87.50%
Renal	162	48	29.63%	16	33.33%	12	75.00%
Tumores endócrinos	124	58	46.77%	20	34.48%	19	95.00%
Hepático	120	9	7.50%	4	44.44%	3	75.00%
Páncreas	115	115	100%	15	13.04%	11	73.33%
Gástrico	83	20	24.10%	13	65.00%	8	61.54%
Ovario	73	70	95.89%	27	38.57%	21	77.78%
Tiroides	49	13	26.53%	13	100.00%	13	100.00%
Endometrio	42	42	100.00%	7	16.67%	6	85.71%
Otros	292	39	13.36%	19	48.72%	17	89.47%
Sin cáncer pero con AHF	285	25	8.77%	16	64.00%	14	87.50%
TOTAL / (%)	2,950	939 (31.83%)		335 (35.68%)		292 (87.16%)	

A el 41-71% de los pacientes, se realizó alguna prueba de diagnóstico molecular. El síndrome de Lynch fue el SPC más frecuente (23 casos), seguido del síndrome mama-ovario (16 casos). De 9 casos que no presentaban cáncer, pero si AHF, en 8 se identificó una VGP. (Tabla 3)

Tabla 2. Resultados del análisis de χ^2 y del análisis de RLM de las características de los pacientes que cumplían criterios para la referencia a la CG

Características analizadas	Referido		No referido		Análisis de χ^2		RLM	
	n	%	n	%	RM/IC95%	p	RM ***	p ***
Sexo	243	72.5%	345	57.1%	1.98	<0.0001	1.47	0.074
Hombre	92	27.5%	259	42.9%	(1.47-2.68)		(0.96-2.24)	
Edad	158	47.2%	114	18.9%	3.84	<0.0001	1.81	0.052
≤ 50 años	177	52.8%	490	81.1%	(2.82-5.22)		(0.99-3.31)	
Edad al diagnóstico*	222	69.6%	217	36.5%	3.99	<0.0001	2.48	0.002
≤ 50 años	97	30.4%	378	63.5%	(2.95-5.40)		(1.40-4.37)	
Escolaridad**⁽¹⁾	201	67.2%	302	57.0%	1.55	0.004	1.39	0.118
> 9 años	98	32.8%	228	43.0%	(1.14-2.11)		(0.92-2.09)	
Lugar de residencia**⁽²⁾	231	78.3%	417	79.1%	0.95	0.782	∅	
≤ 3 hrs	64	21.7%	110	20.9%	(0.66-1.37)			
Nivel socioeconómico	278	83.0%	493	81.6%	1.10	0.602	∅	
Nivel ≤ 3	57	17.0%	111	18.4%	(0.76-1.59)			
AHF **⁽³⁾	241	75.5%	265	59.4%	2.11	<0.0001	1.74	0.012
Positivo	78	24.5%	181	40.6%	(1.52-2.94)		(1.13-2.68)	
Negativo	148	62.4%	203	48.1%	1.79	0.0004	2.12	0.001
Estadificación**⁽⁴⁾	89	37.6%	219	51.9%	(1.28-2.52)		(1.42-3.16)	
In situ, I y II								
III y IV								

*16 pacientes sin diagnóstico de cáncer / ** Pacientes con datos no especificados: ⁽¹⁾ 110; ⁽²⁾ 174; ⁽³⁾ 280 / *** RM, intervalo de confianza y valor de p ajustado por RLM. ∅ Variables excluidas de la RLM

Tabla 3. Proporción de pruebas moleculares positivas de pacientes que acudieron a la CG

Tipo de Cáncer	No. de pacientes		Pruebas moleculares realizadas		Resultados positivos	
	n	%	n	%	n	%
Mama	92		58	63.04%	11/58	
Colorrectal	55		33	60.00%	24/33	
Genitourinarios	5		1	20.00%	1/1	
Gastrointestinales	9		4	44.44%	4/4	
Renal	12		6	50.00%	4/6	
Páncreas	11		7	63.64%	2/7	
TNE	19		10	52.63%	6/10	
Ovario	21		15	71.43%	5/15	
Tiroides	13		7	53.85%	2/7	
Otros	41		17	41.46%	4/17	
Sin cáncer pero con AHF	14		9	64.29%	8/9	
TOTAL / (%)	292 (100%)		167/292 (57.2%)		71/167 (42.51%)	

CONCLUSIONES

1. Nuestros resultados son similares a otros estudios. Se obtuvo una referencia a la CG de 35.68%, que concuerda con el 19-48% de otras series. 2. Se identificó a la edad al diagnóstico ≤ 50 años, AHF y estadios clínico-oncológicos menos graves como las variables que con mayor frecuencia condicionaron la referencia. Las primeras dos son características fácilmente identificables por simple interrogatorio y la última debida a una selección dependiente del mayor número de complicaciones en pacientes con estadios más avanzados. 3. Se observó una alta frecuencia en la asistencia (87.16%) de los pacientes a la CG independientemente de las características estudiadas. 4. En el 42.51% (71/167) de los pacientes con prueba molecular se identificó una variante en genes asociados a SPC, permitiendo iniciar un seguimiento oportuno, establecer terapias dirigidas y/o medidas quirúrgicas profilácticas, particularmente importantes en pacientes que aún no presentaban cáncer (8/9, Tabla 3). 5. Los estudios moleculares permiten realizar estudio de extensión a familiares en riesgo, siendo la CG y el asesoramiento genético una alternativa de prevención, y en familiares con prueba negativa, evita gastos e intervenciones invasivas innecesarias y psicológicamente traumáticas para el paciente, y brindarle la tranquilidad de no portador de la VGP. 6. Es necesario y altamente recomendable promover la referencia de pacientes con SPC a la CG para identificar los que se beneficiarían del estudio molecular para un adecuado y oportuno asesoramiento genético.

REFERENCIAS: (1) Febraro T, Robison K, Wilbur JS, et al. Adherence patterns to National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines for referral to cancer genetic professionals. *Gynecol Oncol.* 2015;138(1):109-114. (2) Childers CP, Childers KK, Maggard-Gilbons M, et al. *J Clin Oncol*. National Estimates of Genetic Testing in Women With a History of Breast or Ovarian Cancer. *J Clin Oncol.* (3) Alharthi FS, Qari A, Edress A, Abedalrhagafi M. Familial/Inherited cancer syndrome: a focus on the highly consanguineous Arab population. *Genomic Med.* 2020;5(1).

XLVI
CONGRESO
NACIONAL
de Genética Humana
Modalidad Híbrida



AMGH
ASOCIACIÓN MEXICANA
DE GENÉTICA HUMANA

2021

División de Genética, CIBO-IMSS, Sierra Mojada 800,
Col. Independencia. Guadalajara, Jalisco. México. CP. 44340

33.23.12.56.55
soporte@amgh.org.mx

f @amghac | t @AmexGH | i @amgh_mex | y Medios AMGH

B:OMARIN

Chiesi
Global Rare Diseases

Janssen
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF
Johnson & Johnson

INVITAE

GDI
by Biossarch

SANOFI

QIAGEN

Pfizer

GENOS
médica
CENTRO ESPECIALIZADO EN GENÉTICA

Biogen

Takeda

ultragenyx
pharmaceutical

Igenomix
WITH SCIENCE ON YOUR SIDE

TamizMas
El Tamiz de México