

NEUROGENÉTICA

Dr. Patricio Guerra
Neurología Infantil y Adolescentes
Magíster Neurociencias-Biología del Comportamiento

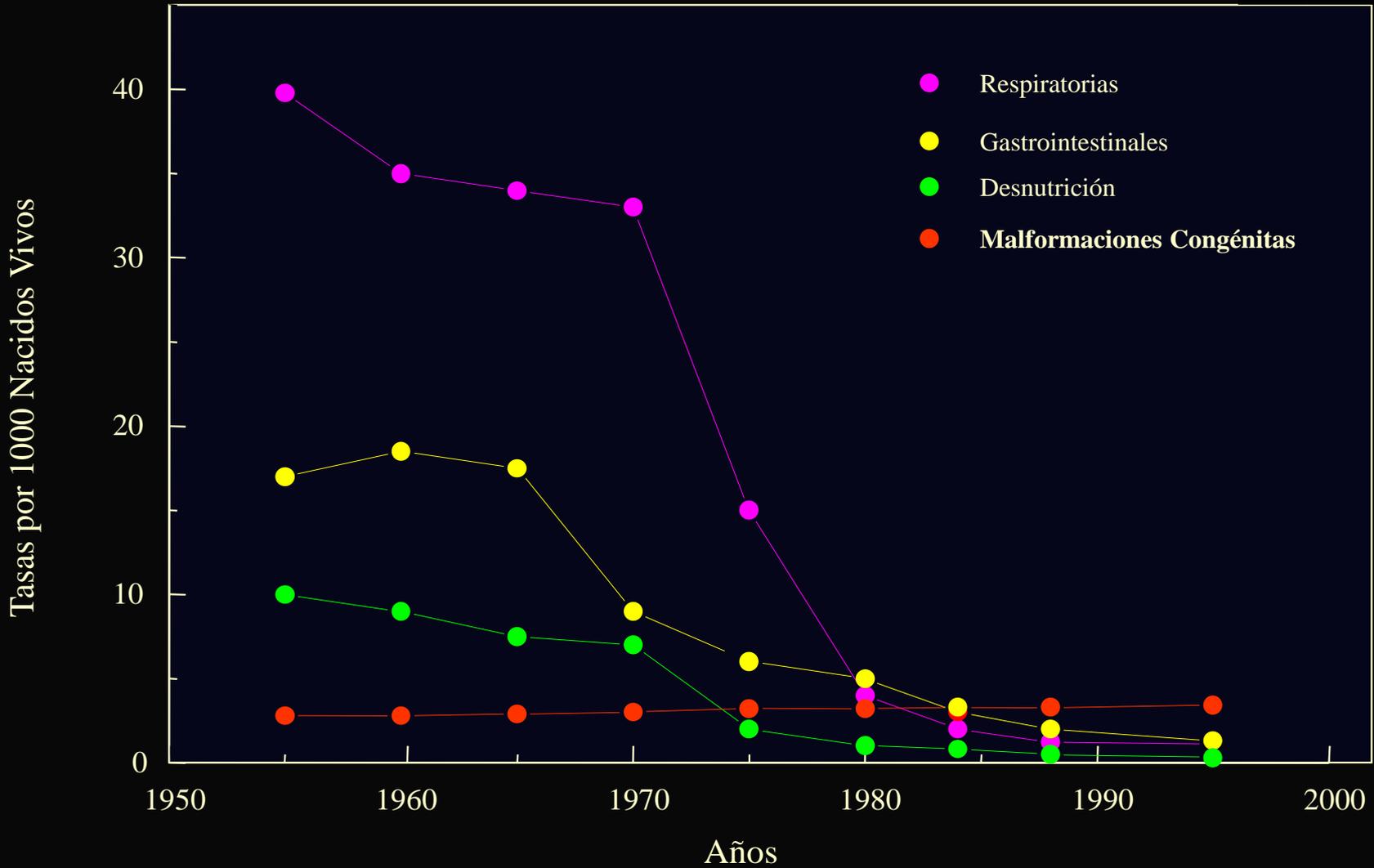
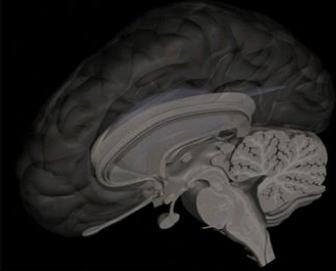
Objetivos clase Neurogenética:



- Conocer la importancia de las patologías de tipo genético en pacientes con cuadros de presentación neurológica en niños y adolescentes
- Conocer los diferentes tipos de herencia Mendeliana y no Mendeliana
- Conocer los diferentes tipos de herramientas diagnósticas en genética
- Conocer las principales patologías cromosómicas numéricas
- Ser capaz de entender y realizar un genograma
- Ser capaz de conocer e identificar dismorfias menores y mayores
- Ser capaz de organizar un plan básico de enfrentamiento clínico frente a un paciente portador de dismorfias
- Ser capaz de acceder a bases de datos virtuales para revisar los cuadros clínicos de pacientes con genopatías ya caracterizadas
- Ser capaz de dar un apoyo médico integral a pacientes portadores de genopatías ya caracterizadas

Mortalidad Infantil en Chile

Grupos de Causas Seleccionadas





ENFERMEDADES GENÉTICAS

NOXAS AMBIENTALES

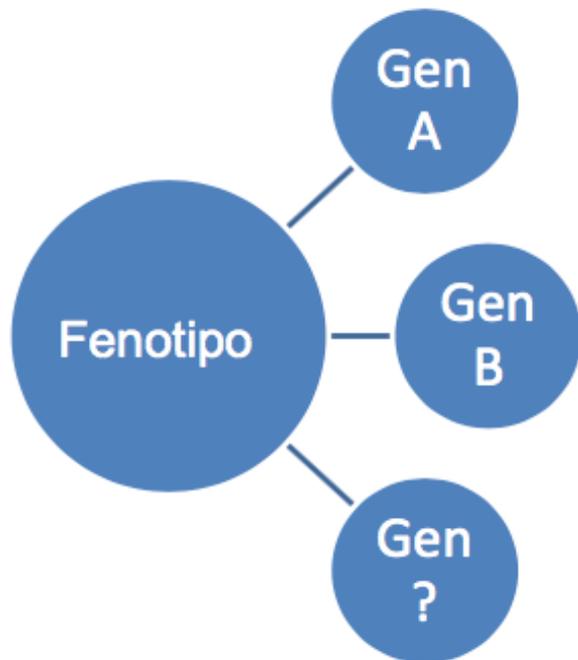


ESPECTRO ENFERMEDADES HUMANAS

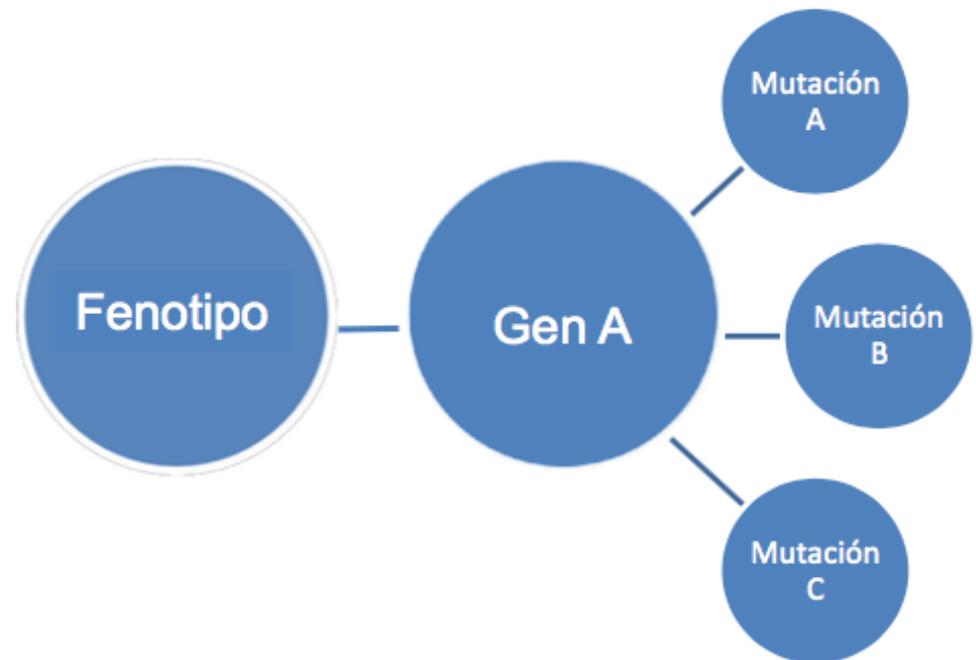
DETERMINACIÓN

PREDISPOSICIÓN

Relación genotipo-fenotipo es compleja



Heterogeneidad genética: Un fenotipo causado por variantes patogénicas en distintos genes

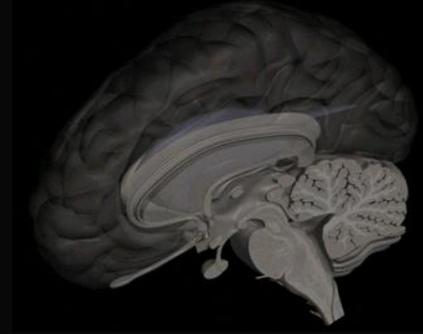


Heterogeneidad alélica: un fenotipo causado por variantes patogénicas distintas en el mismo gen



Heterogeneidad clínica. Variantes patogénicas en un mismo gen pueden dar origen a distintos fenotipos

ENFERMEDADES GENÉTICAS



TOTAL GESTACIONES: 50% ABORTOS ESPONTÁNEOS CON ALTERACIONES GENÉTICAS DETECTABLES

PREVALENCIA TRASTORNOS GENÉTICOS POBLACIÓN GENERAL: 3-7%

CONCEPTO “CARGA ENFERMEDAD”:
>50% EGRESOS HOSPITALARIOS
2/3 MUERTES INTRAHOSPITALARIAS

Tabla 1. Métodos de diagnóstico citogenético y citogenómico: principales indicaciones y limitaciones en su uso clínico

	Nivel de resolución (bases)	Escala	Principales indicaciones	Principales limitaciones
Cariograma estándar con bandeado GTG	Desde 5-10 Mb	Genoma nuclear	Grandes anomalías cromosómicas: numéricas (poliploidías, aneuploidías) y estructurales (inversiones, translocaciones, deleciones, etc.).	Operador dependiente, requiere cultivo celular (mayor tiempo proceso), bajo rendimiento en casos sin hipótesis diagnóstica.
FISH	Desde 2-5 Mb en metafases. Desde 40-150 kb en interfases	Locus específico	Síndromes por microdelección o microduplicación. Otros rearrreglos genómicos submicroscópicos como identificación de translocaciones. Permite detectar mosaicismos de bajo nivel.	Sólo interroga locus de interés, limitado número de sondas comerciales disponibles. Puede requerir cultivo celular (mayor tiempo proceso) y en general mayor costo que MLPA.
MLPA	Desde 50-70 pb	Locus específico	Síndromes por microdelección o microduplicación. Pequeños rearrreglos genómicos, incluso intragénicos.	Sólo interroga locus de interés. Mosaicismos podrían dar resultados ambiguos.
CMA	Desde 50 kb	Genoma nuclear	Rearreglos genómicos submicroscópicos (microdeleciones, microduplicaciones). Según la plataforma puede detectar mosaicismos, triploidías y regiones de homocigidad.	No detecta anomalías balanceadas (inversiones, translocaciones), tetraploidías y bajos niveles de mosaicismo. Mayor costo.

FISH: hibridación "in situ" fluorescente;

MLPA: Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification;

GTG: Bando G por tripsina-giemsas;

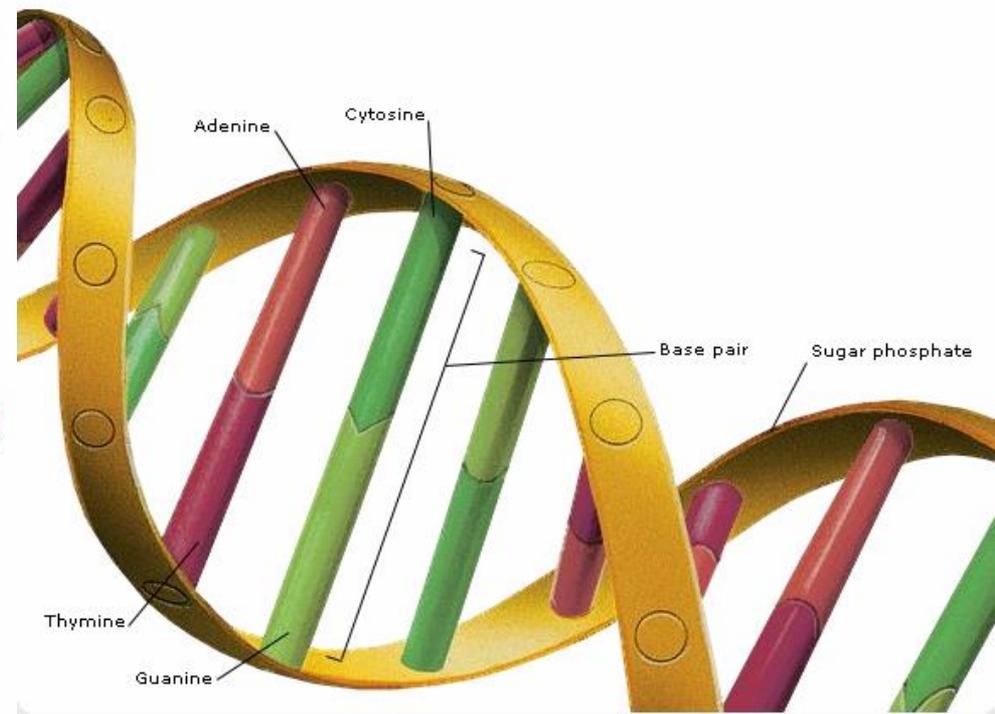
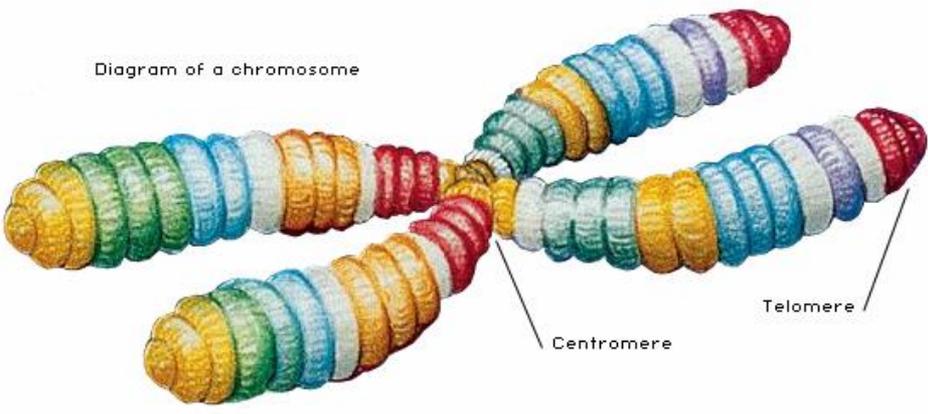
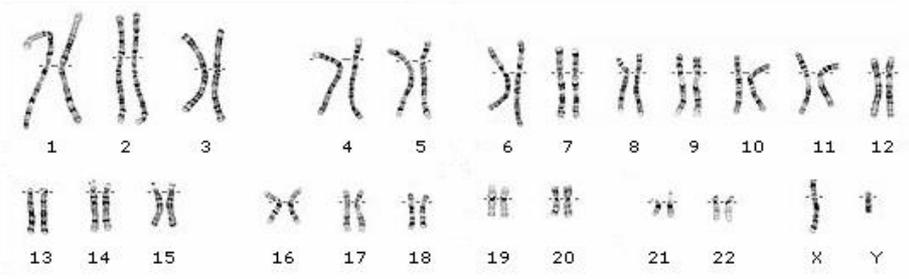
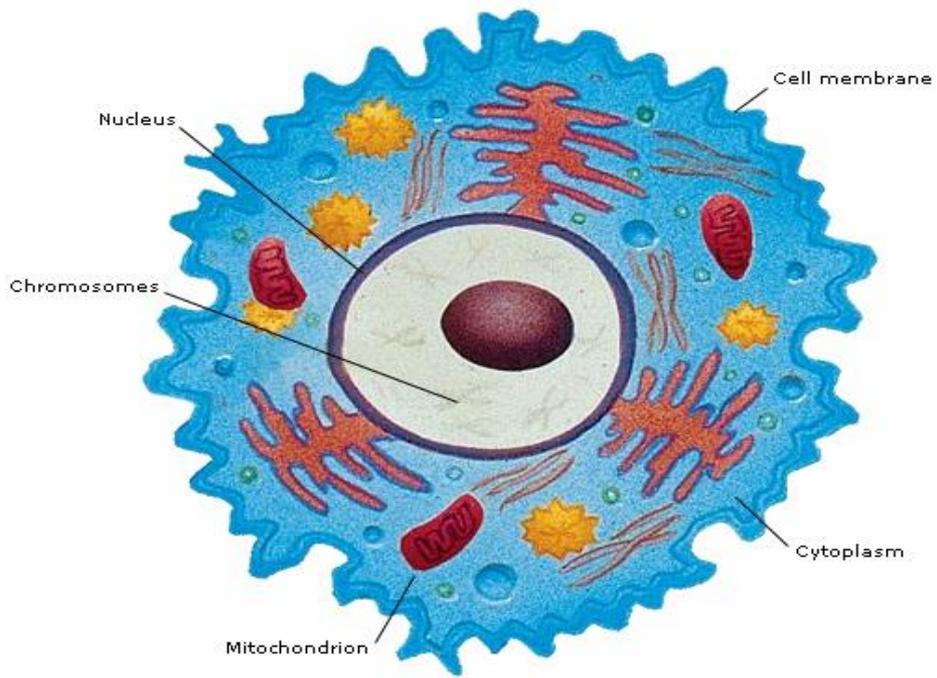
CMA: Cariotipo molecular.



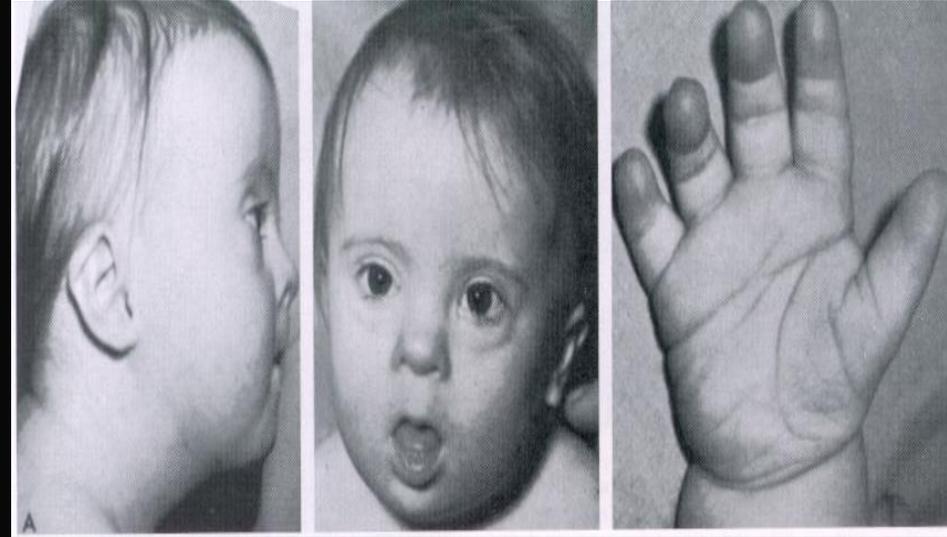
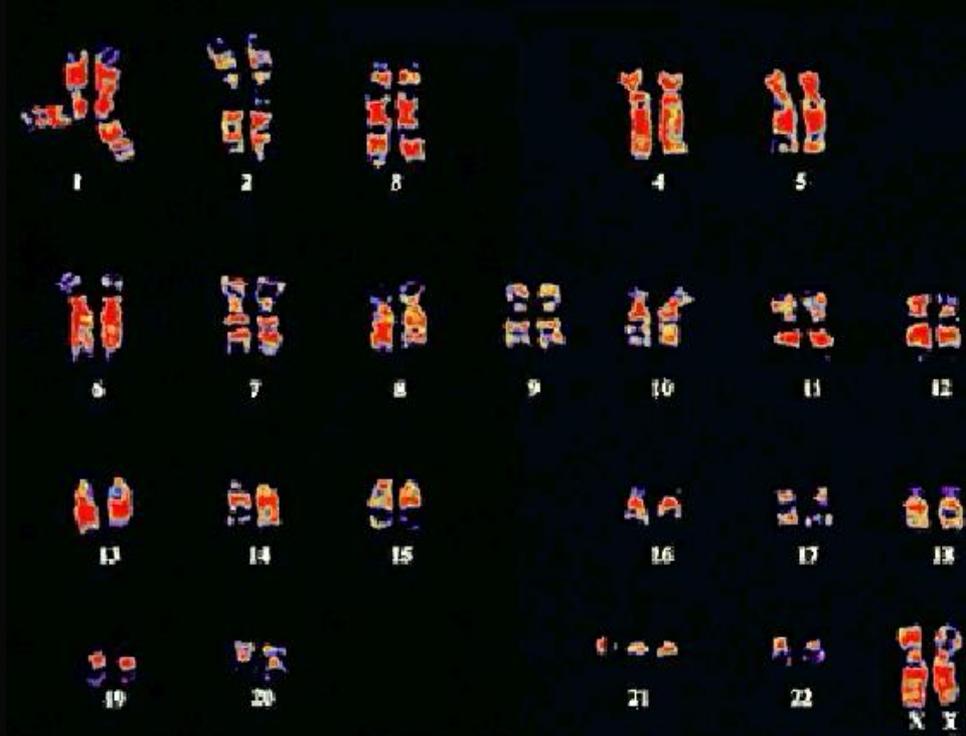
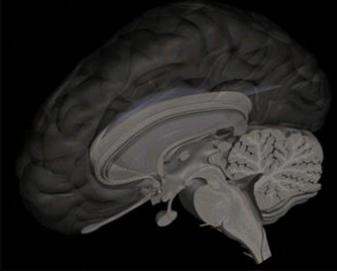
ALTERACIONES GENÉTICAS:

- CROMOSOMAS NUMÉRICAS
- ESTRUCTURALES
- MOSAICISMO
- TRASLOCACIONES

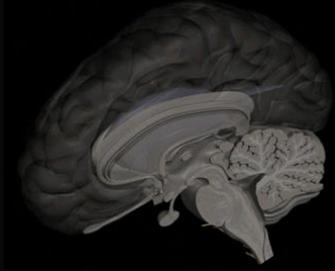
-GENES ÚNICOS O “GENES CONTÍGUOS”



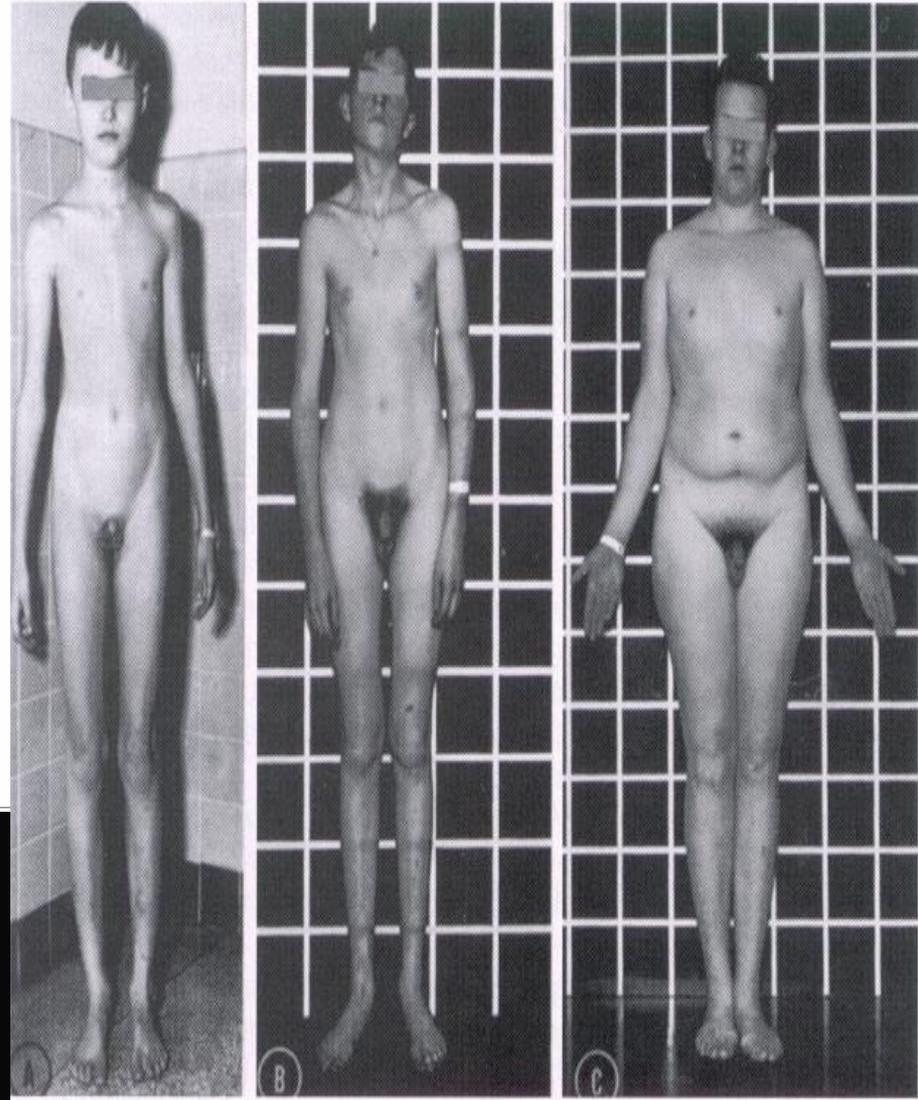
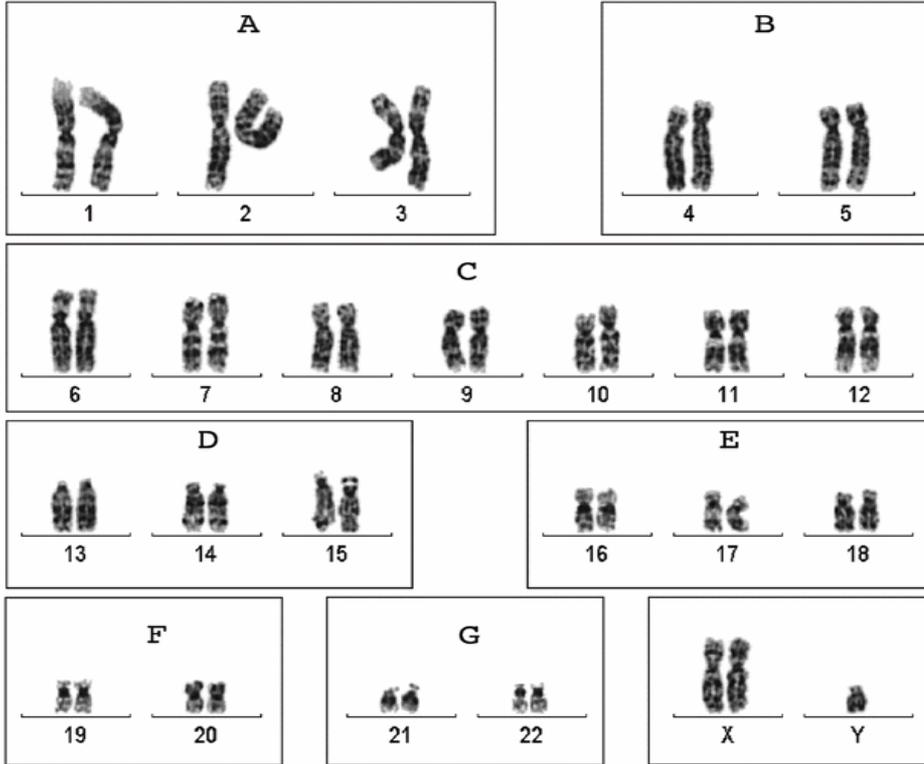
CROMOSOMOPATÍAS: ALTERACIONES NUMÉRICAS



SÍNDROME DE DOWN 47,XY(XX)+21

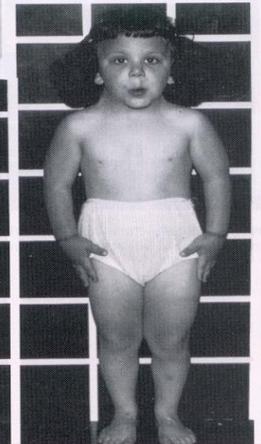
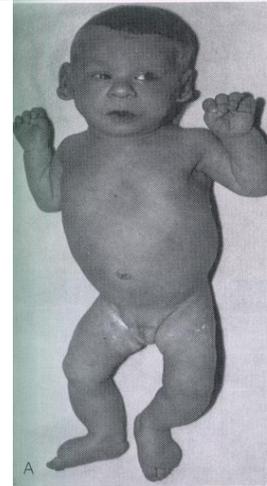
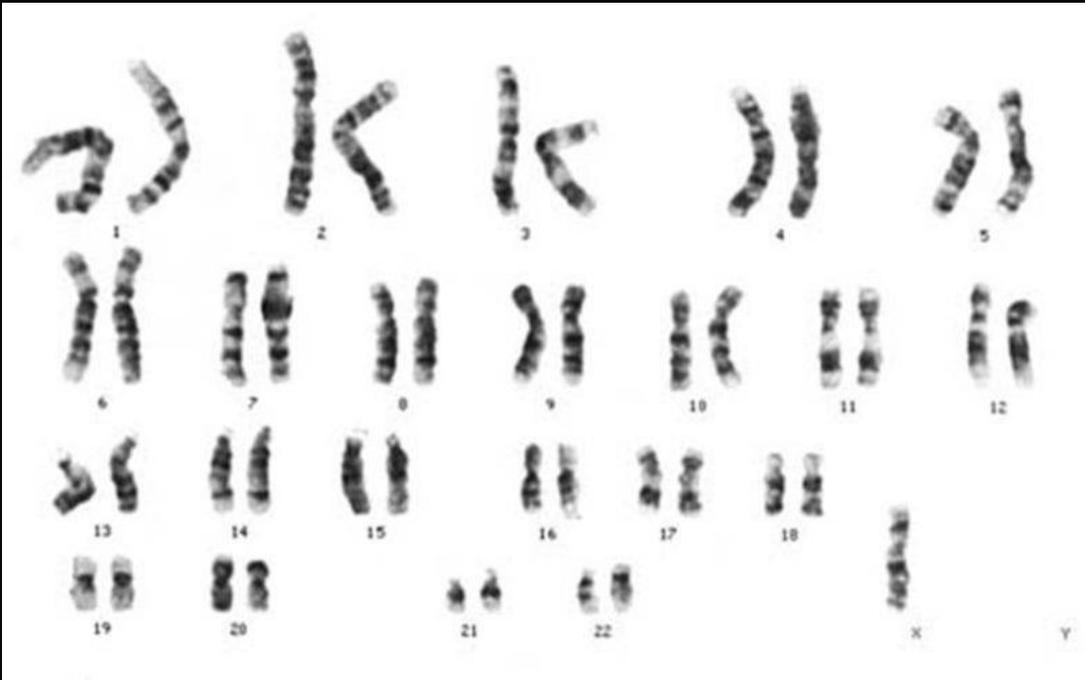
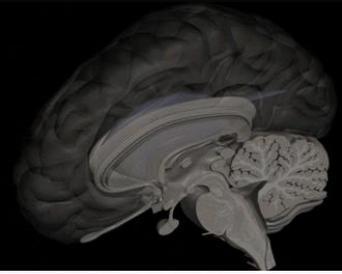


CROMOSOMOPATÍAS: ALTERACIONES NUMÉRICAS



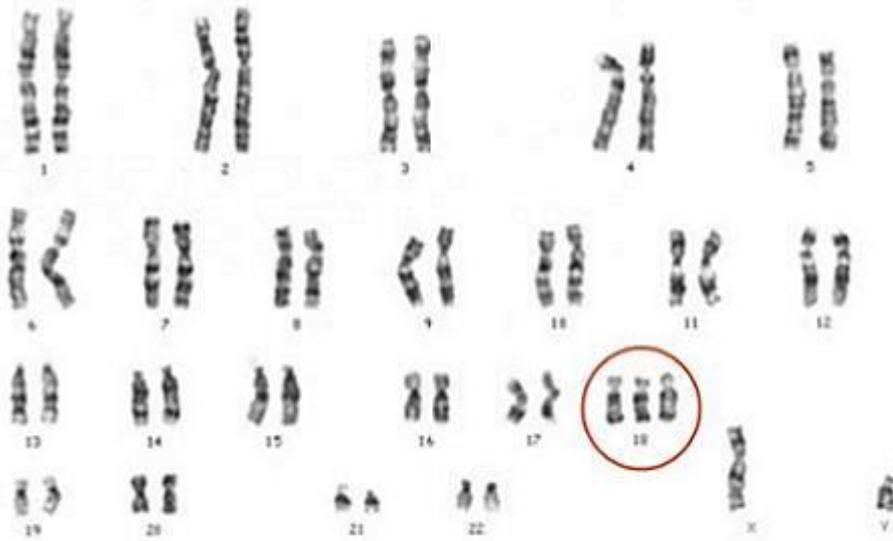
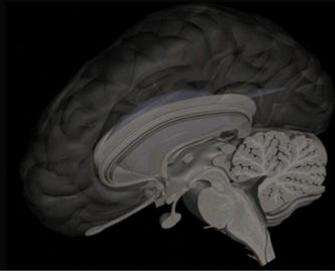
SÍNDROME DE KLINEFELTER 47,XXY

CROMOSOMOPATÍAS: ALTERACIONES NUMÉRICAS

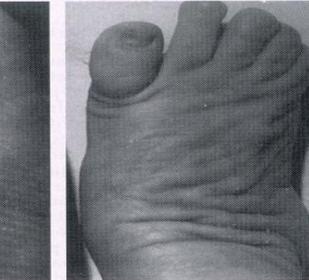


SÍNDROME DE TURNER 45,X0

CROMOSOMOPATÍAS: ALTERACIONES NUMÉRICAS

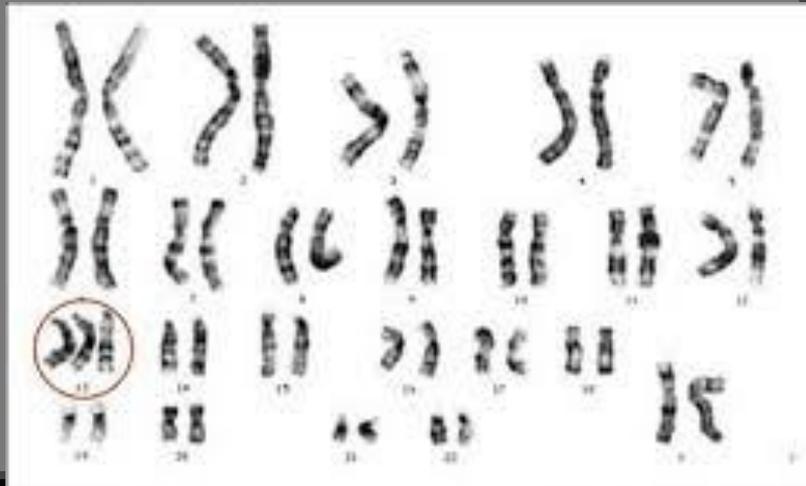
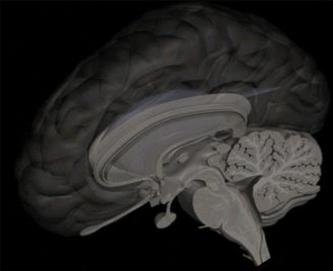


Ideograma de una célula humana de una persona con Síndrome de Edwards, trisomía del par 18.



SÍNDROME DE EDWARD $47,XY(XX)+18$
TRISOMÍA MÁS FRECUENTE ENTRE LOS RN FALLECIDOS MALFORMADOS
RCIU, MICROCEFALIA, CARDIOPATÍA, DEDOS MONTADOS, HIPERTONÍA,
MALFORMACIONES RENALES O INTESTINALES
MAL PRONÓSTICO VITAL

CROMOSOMOPATÍAS: ALTERACIONES NUMÉRICAS



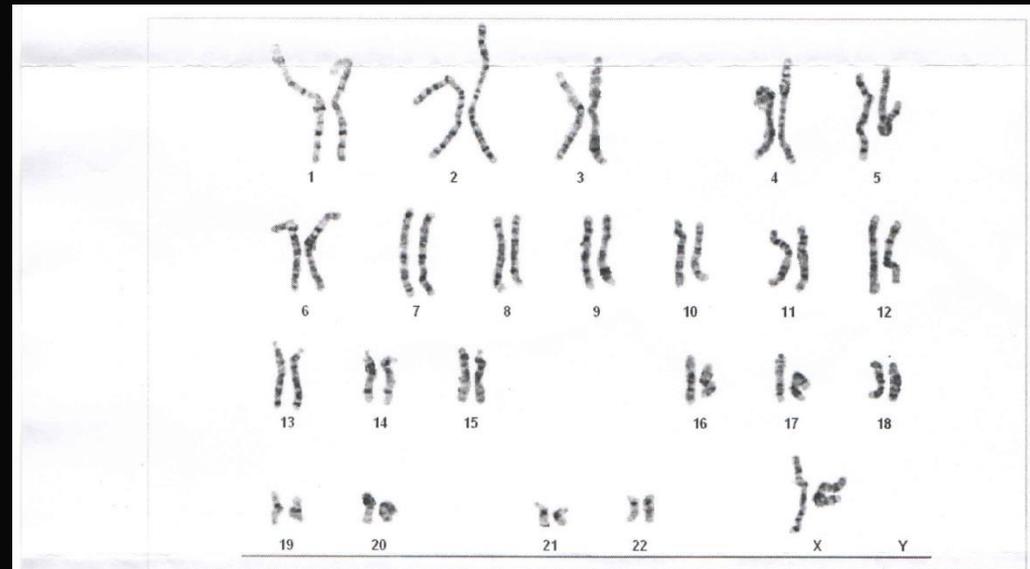
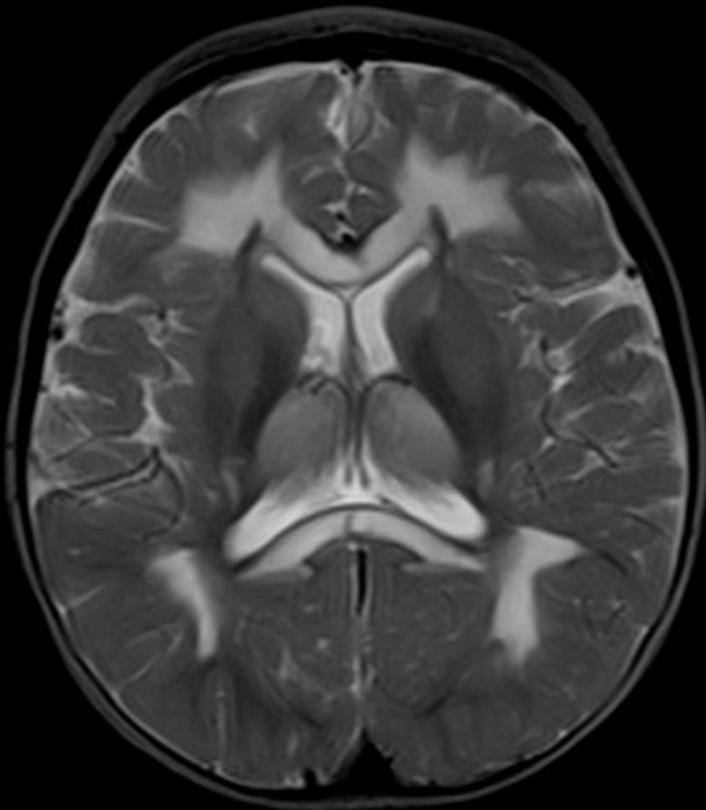
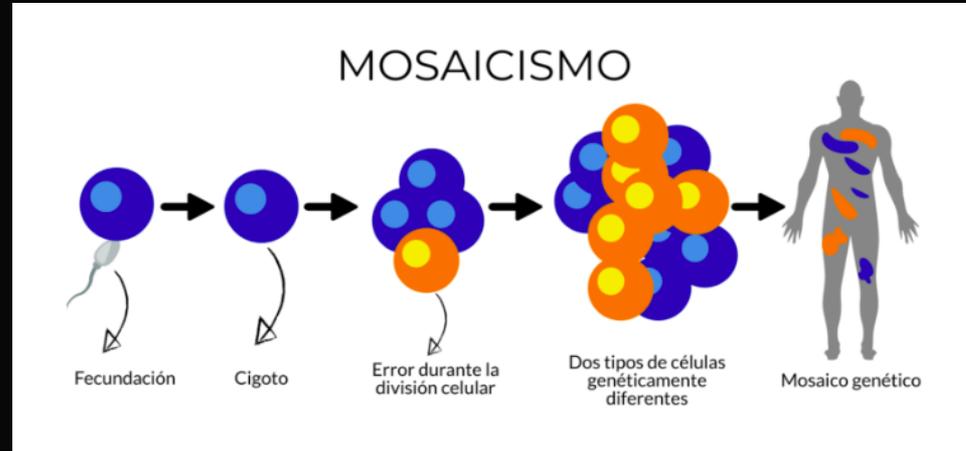
SÍNDROME DE PATAU 47,XY(XX)+13

LA MÁS AGRESIVA DE LAS TRISOMÍAS

RCIU, MICROCEFALIA, CARDIOPATÍA, HIPERTONÍA, MALFORMACIONES RENALES O INTESTINALES, LABIO LEPORINO, POLI O SINDACTILIA

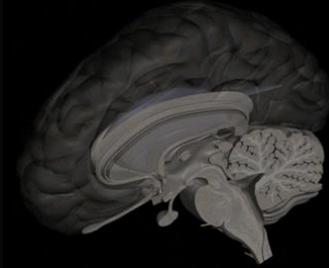
MAL PRONÓSTICO VITAL

CROMOSOMOPATÍAS: MOSAICISMO



CARIOTIPO: 47,XXX/46,XX

COMENTARIOS: EN EL ANALISIS DE 50 METAFASIS CON BANDEO GTG(625 BANDAS) SE DETECTO UN MOSAICO BAJO DE ANEUPLOIDIA DEL CROMOSOMA X, COMPUESTO POR DOS LINEAS CELULARES: UNA NORMAL 46,XX EN 96% DE LAS MITOSIS Y OTRA ALTERADA, CON UN CROMOSOMA X EXTRA EN EL 4% RESTANTE.



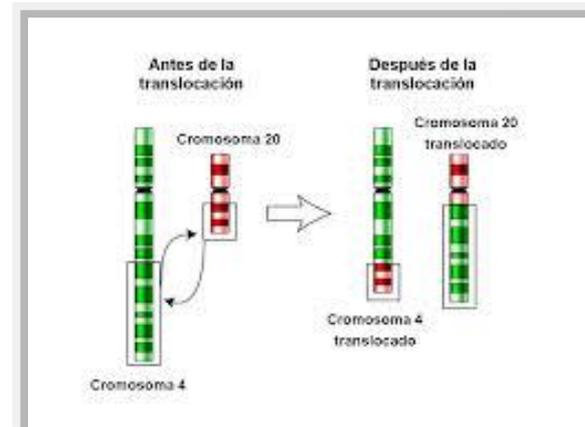
CROMOSOMOPATÍAS: TRASLOCACIONES

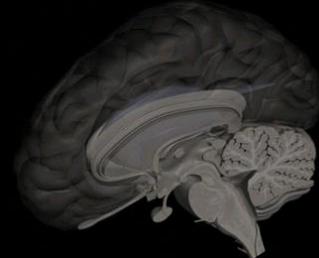
Indicación clínica	: Falla ovárica prematura
Medio, Método	: PB-MAX RPMI 1640, estimulación con fitohemaglutinina
Tiempo de cultivo	: 72 horas
Bandeo	: G
Metafases analizadas	: 50

COMENTARIO: En todas las metafases analizadas se observaron 46 cromosomas, encontrándose en todas ellas una translocación entre el brazo largo de un cromosoma X(q24) y el brazo corto de un cromosoma 7(p15).

CONCLUSIÓN

CARIOTIPO: 46,X,t(X;7)(q24;p15)





Caracterización citogenético-molecular de enfermedades genéticas en el Hospital Base de Puerto Montt

M. ANGÉLICA ALLIENDE^{1*}, BIANCA CUROTTO^{1,b}, PATRICIO GUERRA²,
LORENA SANTA MARÍA^{1,c}, REINERÍA HERMOSILLA³,
DORIS ORPHANÓPOULOS⁴, JORGE VILLANUEVA⁵,
ELIZABETH WETTIG^{6,7}, XIMENA BARRAZA⁸

Cytogenetic and molecular profile of genetic diseases in Puerto Montt main hospital

Background: Chromosome aberrations (CA) are the main etiology of multiple congenital malformations, recurrent abortions and intellectual disability (ID) specifically of moderate and severe degree. They account for 0.3 to 1% of newborns (NB) and 6 of 10,000 NB have chromosome imbalances with submicroscopic deletions or duplications smaller than 10 MB that are overlooked by conventional cytogenetic studies. **Aim:** To report the results of cytogenetic and molecular studies performed in patients with a congenital malformation disease or ID with or without dysmorphic features, attended in a regional hospital. **Patients and Methods:** One hundred and eighty patients, 27 with a clinical diagnosis of Down syndrome, derived for the suspicion of a genetic disease, were studied. A karyogram was performed in all of them and in 30 cases additional molecular studies, such as fluorescence in situ hybridization (FISH) or polymerase chain reaction (PCR) were carried out. **Results:** Among the 153 patients without Down syndrome, 20 (13%) had a genetic abnormality responsible for the altered phenotype. Sixteen had a chromosome aberration (structural and numerical aberrations in 75 and 25% respectively) and four had genetic molecular alterations. Additional studies were performed to confirm or better characterize the chromosome aberration in 13 of the 30 patients in whom these were requested. **Conclusions:** Chromosome and specific genetic molecular studies in selected cases help to characterize patients with genetic diseases. The collaboration between academic and health care facilities is crucial.

(Rev Med Chile 2011; 139: 298-305).

Key words: Chromosome Abnormality disorders; Cytogenetic analysis; Molecular genetics.

¹Laboratorio de Genética y Enfermedades Metabólicas. Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos, Universidad de Chile.

²Servicio de Pediatría, Hospital Base de Puerto Montt.

³Laboratorio Clínico, Hospital Base de Puerto Montt.

⁴Servicio de Gineco-Obstetricia, Hospital Base de Puerto Montt.

⁵Servicio de Neonatología, Hospital Base de Puerto Montt.

⁶Servicio de Pediatría, Hospital Regional de Valdivia.

⁷Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC).

⁸Magíster en Ciencias Biológicas c/m en Genética. Universidad de Chile.

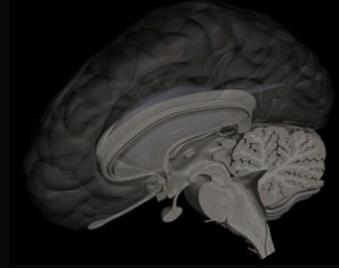
^bTecnólogo Médico.

Universidad de Chile

^cDoctor en Ciencias c/m en Biología Celular, Molecular y Neurociencias. Universidad de Chile.

Recibido 9 el junio de 2010, aceptado el 17 de enero de 2011.

Correspondencia a:
M. Angélica Aliende R.
Laboratorio de Genética y Enfermedades Metabólicas, INTA, Universidad de Chile.
Av. El Líbano 5524, Macul.
Casilla 138 Santiago 11.
Santiago de Chile.
Fax: 56(2) 978-1489.
E-mail: maliend@inta.uchile.cl



GENOPATÍAS

GENES ESPECÍFICOS (ALTERACIONES MONOGÉNICAS)

Monogénico se refiere al mecanismo de herencia de enfermedades causadas por mutación o alteración en la secuencia de ADN de un solo gen. Se estima que aproximadamente el 3-7% de la población presenta un problema genético de tipo cromosómico o enfermedad monogénica.

Las enfermedades monogénicas se transmiten según los patrones hereditarios mendelianos:

1.- Enfermedad autosómica recesiva (AR)

2.- Enfermedad autosómica dominante (AD)

3.- Enfermedad ligada al cromosoma X

Se conocen cerca de 8.000 enfermedades hereditarias monogénicas, que afectarían al 7% de la población según la OMS. Aun así, son menos que las enfermedades poligénicas. Algunos ejemplos de enfermedades monogénicas son: Fibrosis quística (cromosoma 7, AR), Fenilcetonuria (cromosoma 12, AR), Neurofibromatosis tipo I (cromosoma 17, AD), Distrofia muscular de Duchenne (cromosoma X), Síndrome X Frágil (cromosoma X)

El 80% de las Enfermedades Raras (OMS: incidencia menor a 1:2.000) son de origen genético.

GENOPATÍAS POR DELECCIÓN-DUPLICACIÓN GENES ESPECÍFICOS: **FISH-MLPA- MICRO ARRAY (CARIOTIPO MOLECULAR)**



SÍNDROME DI GEORGE c.22



Salud UC[®]
Facultad de Medicina

Laboratorios Clínicos • PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

Parina: [REDACTED]

FRACCIÓN: 15-11-2009
RUT : 23175131-9
MEDICO SOLIC: GUERRA GARCIA PATRICIO HERNAN

Fecha D. Atención: 11-12-2009 10:51
Fecha Egreso : 28-12-2009 13:29
Procedencia : SAN JOAQUIN

LABORATORIO CENTRO MED SAN JOAQUIN

**HIBRIDACION IN SITU CON FLUORESCENCIA (FISH)
PARA DELECIÓN DEL CROMOSOMA 22**

Se realizó FISH con la sonda LSI DiGeorge/velocardiofacial (VCFS), Vysis, Inc., que identifica el gen TUPLE1.

MUESTRA	: SANGRE PERIFERICA
NUMERO INTERNO	: F481
INDICACION CLINICA	: Obs. DiGeorge.
NUMERO DE METAFASES ANALIZADAS:	: 30
NUCLEOS INTERFASICOS	: 300
COMENTARIO	: 2 señales en las metafases y 3 señales en 73% de los nucleos interfasicos.

RESULTADO : ish 22q11.2(TUPLE 1x2)
nuc ish 22q11.2(TUPLE 1x3) [73]/nuc ish 22q11.2(TUPLE 1x2) [27]

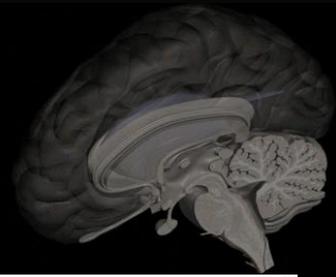
CONCLUSION : En 73% de los nucleos interfasicos se observaron 3 señales TUPLE 1, lo que correspondería a una duplicación de esta region en uno de los alelos.

OBSERVACIONES : Se sugiere realizar FISH cromosoma 22 a ambos padres.

Dra Marcela Lagos
Medico
Lab. Biologia Molecular y Citogenetica
Dr. Luis Rodriguez P.
Director Medico

Gloria Mella (GMO)
Profesional que Realiza Examen





GENOPATÍAS POR DELECCIÓN-DUPLICACIÓN

GENES ESPECÍFICOS: FISH-MLPA-MICROARRAY (CARIOTIPO MOLECULAR)

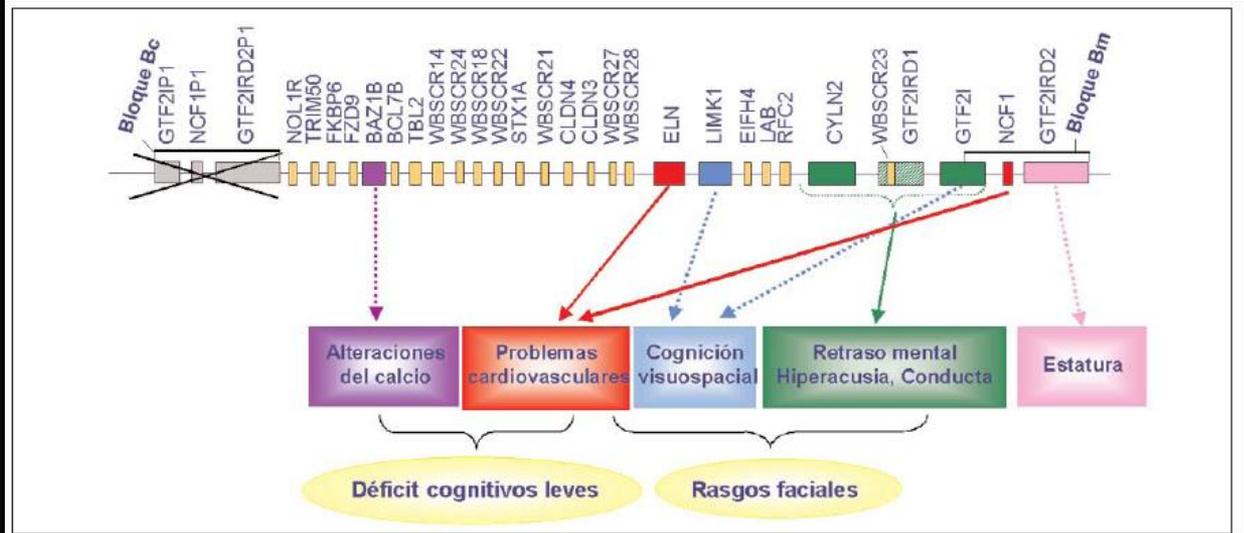
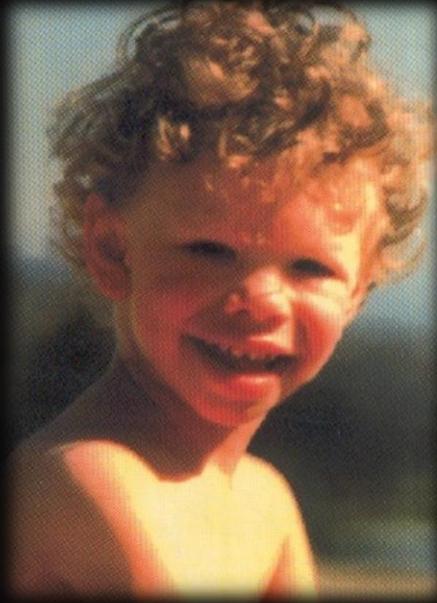
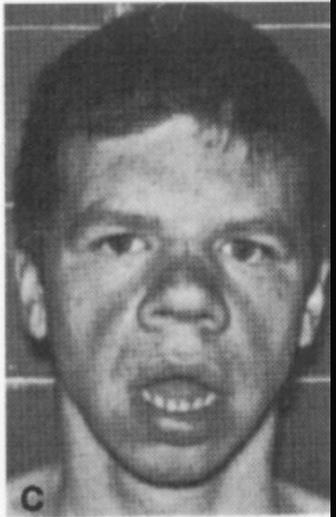


Figura 2. Mapa con los genes de la región 7q11.23 que se pierden en la deleción causante del síndrome de Williams y relación de los más relevantes con los rasgos del fenotipo en los que potencialmente participan. Las flechas continuas implican efectos claramente confirmados, mientras que las flechas discontinuas implican efectos probables.



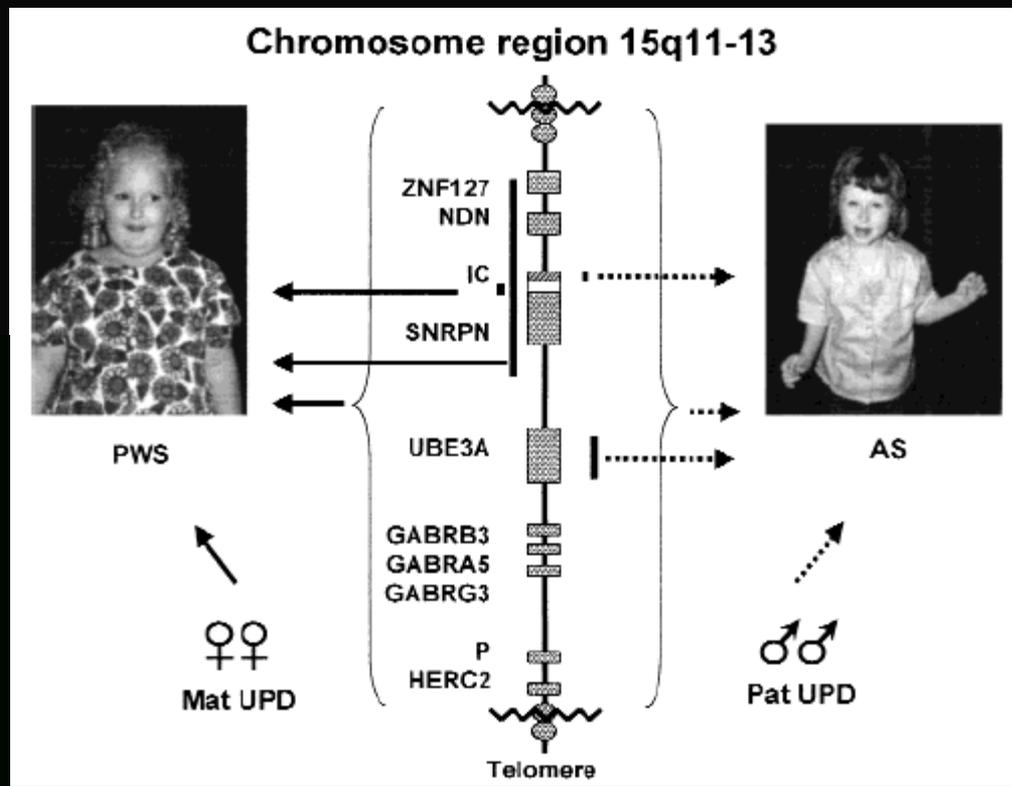
NORMAL

SW



SÍNDROME DE WILLIAMS c.7 (*genes contíguos*)

GENOPATÍAS POR
IMPRONTA GENÉTICA:
DETECCIÓN POR TEST
DE METILACIÓN



REVIEW

30 years of repeat expansion disorders: What have we learned and what are the remaining challenges?

Christel Depienne^{1,2,*} and Jean-Louis Mandel^{3,4,5,6,7,*}

The American Journal of Human Genetics 108, 764–785, May 6, 2021

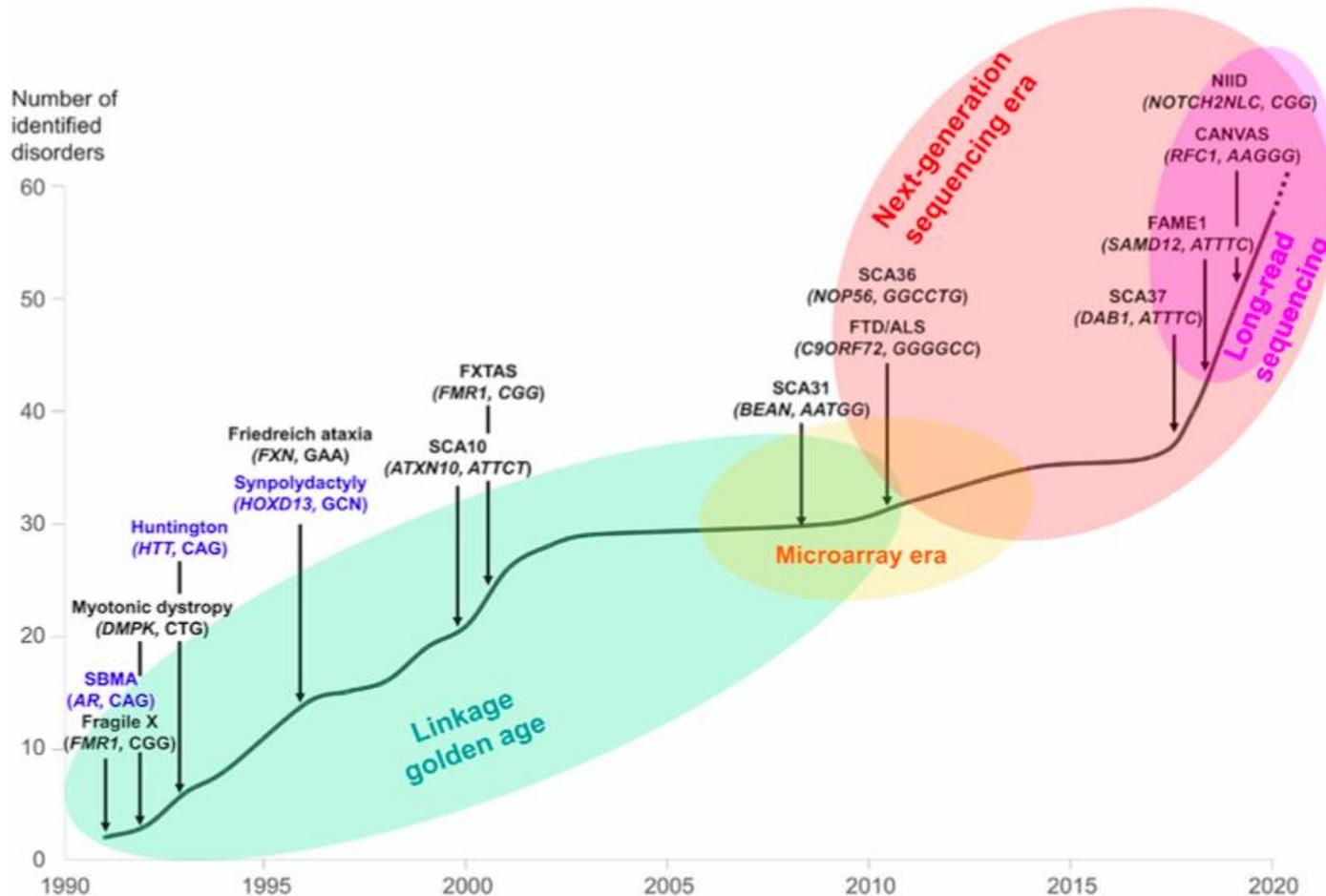
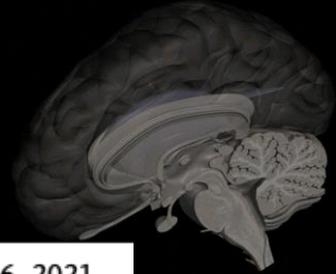
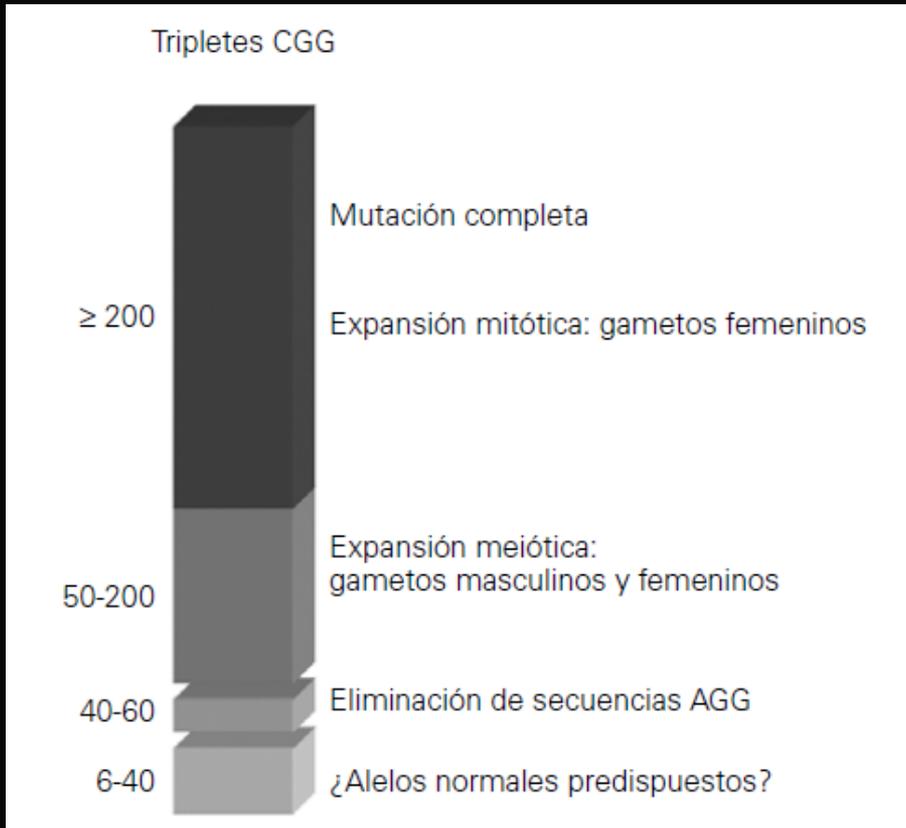


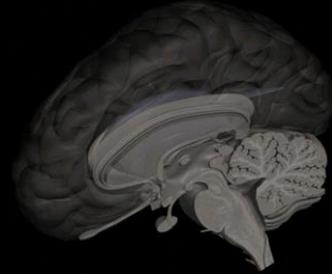
Figure 1. Timeline of repeat expansion discovery in human disorders

During the first twenty years, linkage analyses were the gold standard allowing to map the genomic region containing repeat expansions. The development of next-generation sequencing, and more particularly long-read sequencing, has marked a new milestone, making their identification at a genome-wide scale possible, and has allowed a new wave of repeat expansion discovery.

ALTERACIONES GENÉTICAS POR EXPANSIONES DE TRIPLETES

FENÓMENO DE ANTICIPACIÓN





TEST: Direct analysis of the CTG repeat region of the DM gene with polymerase chain reaction (PCR)/capillary electrophoresis and analyzed with restriction enzymes by the Southern blot technique.

RESULTS:

NAME	Allele	CTG RPT#	Significance
[REDACTED]	Allele 1	2500	(DM)
	Allele 2	13	

INTERPRETATION:

[REDACTED] has an expanded repeat sequence, which is consistent with a myotonic disease gene. The parents of the patient should be examined to determine the source of the gene and to estimate the risk of reoccurrence of the disease in any other children they may have. Furthermore, the implications of genetic testing can be complicated and genetic counseling can be a valuable aid in understanding the results.

If you or the family has any questions, please do not hesitate to contact me.

Sincerely yours,

Frederick V. Schaefer, Ph.D.
Director, Molecular Genetics

Southern blot analysis performed by Greenwood Genetic Center 125 Gregor Mendel Circle Greenwood, SC 29646.

This test was developed and its performance determined by the Center for Genetic Testing at Saint Francis. It has not been cleared or approved by the U.S. Food and Drug Administration. The FDA has determined that such clearance or approval is not necessary and to our knowledge no laboratory in the world has FDA approval for this class of testing. This test is used for clinical purposes. Pursuant to the requirements of CLIA '88, this laboratory has established and verified the test's accuracy and precision

EXPLANATION:

The DM gene has been localized to a very small area on chromosome 19q13. In February 1992, the identification of the DM gene and the associated gene defect was published. The defect in DM is a member of a new class of gene alterations in which an inappropriate expansion of a repetitive sequence is responsible for the clinical symptoms. Since the sequence is in a non-coding region, the basic structure is presumed to be unaltered, however, expression of the gene is affected. The size of the expansion appears to be usually correlated with the severity of the disease. Therefore, for the first time we can predict the clinical outcome, as well as determine the inheritance of the disease. Individuals with up to 38 CTG repeats are considered unaffected by the disease. Individuals with a range of 38 to 50 repeats are carriers of a premutated state of the DM gene. A premutation can be unstable with the potential of expanding in the next generation, but may not be manifested clinically in the individual. Adult onset DM occurs at more than 50 repeats and congenital DM is a risk as the number of repeats exceeds 1000-1500.



ALTERACIONES GENÉTICAS POR DELECCIÓN-DUPLICACIÓN DE GENES O GRUPOS DE GENES:
MICROARRAY (CARIOTIPO MOLECULAR)

Chromosomal Microarray Analysis - HR

Method: CMA (Oligo V8.1.1) Slide 253568910072-4



Result: LOSS - UNCLEAR CLINICAL RELEVANCE

Change	Chromosome	Min Interval*	Min Size (Mb)	# Probes	Max Interval*	Max Size (Mb)
LOSS	4 q34.1	172863650 - 173121438	0.258	7	172820910 - 173165112	0.344

RefSeq Genes: *GALNTL6*

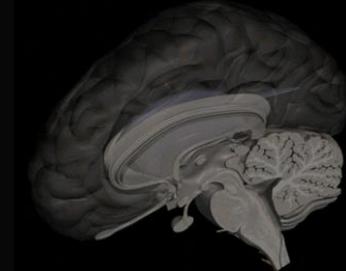
* Nucleotide positions based on hg19
arr 4q34.1(172863650-173121438)x1

Interpretation:

Chromosomal Microarray Analysis (CMA) did not identify any copy number changes in this sample that are associated with known microdeletion or microduplication syndromes. No deletions of the mitochondrial genome were detected.

CMA did identify a copy number LOSS within chromosome band 4q34.1 spanning approximately 0.258 Mb. This is an intronic loss in the *GALNTL6* gene. There is no clear clinical consequence associated with this finding at this time. Genetic counseling is warranted.

ALTERACIONES GENÉTICAS POR MUTACIONES DENTRO DE UN GEN ESPECÍFICO NGS (PANELES GENÉTICOS)



PANEL EPILEPSIA (200 GENES)



RESULT: POSITIVE

One Pathogenic variant identified in **GNAO1**. **GNAO1** is associated with a spectrum of autosomal dominant conditions including epilepsy and involuntary movements.

Additional Variant(s) of Uncertain Significance identified.

GENE	VARIANT	ZYGOSITY	VARIANT CLASSIFICATION
GNAO1	c.625C>T (p.Arg209Cys)	heterozygous	PATHOGENIC
CACNA1H	c.1609C>T (p.Arg537Cys)	heterozygous	Uncertain Significance
GAMT	c.22C>A (p.Pro8Thr)	heterozygous	Uncertain Significance
JMJD1C	c.4421C>T (p.Ser1474Leu)	heterozygous	Uncertain Significance
RELN	c.3667A>G (p.Lys1223Glu)	heterozygous	Uncertain Significance

About this test

This diagnostic test evaluates 189 gene(s) for variants (genetic changes) that are associated with genetic disorders. Diagnostic genetic testing, when combined with family history and other medical results, may provide information to clarify individual risk, support a clinical diagnosis, and assist with the development of a personalized treatment and management strategy.

Clinical Summary

A Pathogenic variant, c.625C>T (p.Arg209Cys), was identified in **GNAO1**.

- The **GNAO1** gene is associated with an autosomal dominant spectrum of conditions including early infantile epileptic encephalopathy (EIEE) (MedGen UID: 815936) and neurodevelopmental disorder with involuntary movements (NEDIM) (MedGen UID: 1374697).
- This result is consistent with a predisposition to, or diagnosis of, **GNAO1**-related conditions.
- Early infantile epileptic encephalopathies are profound seizure disorders with onset at or soon after birth (PMID: 22548976, 23027099). They can present with a variety of seizures that may occur up to hundreds of times a day and independent of the sleep cycle. Affected individuals may also present with hypotonia, cognitive and motor impairment, and other anomalies (PMID: 22548976, 23027099). NEDIM is a neurodevelopmental disorder characterized by psychomotor delay and childhood onset of involuntary movements including dystonia, athetosis, and chorea (PMID: 25966631, 27068059).

ALTERACIONES GENÉTICAS POR MUTACIONES DENTRO DE UN GEN ESPECÍFICO NGS (PANELES GENÉTICOS)



PANEL DISTONÍAS (34 GENES)

Reason for testing

Diagnostic test for a personal and family history of disease

Test performed

Sequence analysis and deletion/duplication testing of the 34 genes listed in the Genes Analyzed section.

- Invitae Dystonia Comprehensive Panel
- Add-on Preliminary-evidence Genes for Dystonia
- Invitae Hereditary Parkinson's Disease and Parkinsonism Panel
- Add-on Preliminary-evidence Genes for Hereditary Parkinson's Disease and Parkinsonism



RESULT: UNCERTAIN

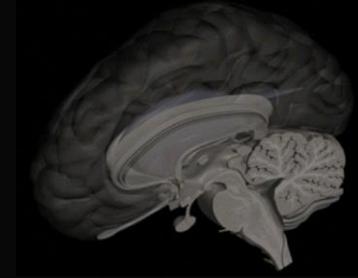
Variant(s) of Uncertain Significance identified.

GENE	VARIANT	ZYGOSITY	VARIANT CLASSIFICATION
ATP7B	c.4215C>T (Silent)	heterozygous	Uncertain Significance

About this test

This diagnostic test evaluates 34 gene(s) for variants (genetic changes) that are associated with genetic disorders. Diagnostic genetic testing, when combined with family history and other medical results, may provide information to clarify individual risk, support a clinical diagnosis, and assist with the development of a personalized treatment and management strategy.

ALTERACIONES GENÉTICAS POR MUTACIONES DENTRO DE UN GEN ESPECÍFICO SECUENCIACIÓN COMPLETA DE UN GEN



Edad: 11A5M20D
Sexo: FEMENINO
Nota:

Ingreso: 27-02-2021 8:04:58
Impresión: 28-02-2021 11:56:14
Previsión: -

Procedencia: Atencion Directa
Convenio: -
Solicitante:

CREATINQUINASA TOTAL (CK)

Muestra: Suero

Validado por: TM SEBASTIÁN GUTIÉRREZ

Extracción: 27/02/2021 8:19

Recepción: 27-02-2021 12:51

Validación: 27-02-2021 12:51

Resultado	U.Medida	Rango de referencia	Método
7335	U/L	34 - 145	Nac activated 37C

ALTERACIONES GENÉTICAS POR MUTACIONES DENTRO DE UN GEN ESPECÍFICO SECUENCIACIÓN COMPLETA DE UN GEN



ESTUDIO GENETICO MOLECULAR DE DISTROFIA MUSCULAR MIOTONICA TIPO 1 (DM1)

Resultados

Alelo 1: c.*224CTG[12] (12 repeticiones CTG).

Alelo 2: c.*224CTG[14] (14 repeticiones CTG).

Conclusión Paciente presenta dos copias del gen DMPK con alelos normales, lo que descarta el diagnóstico clínico de DM1.

Observación El número de repeticiones corresponde a lo observado en ADN extraído de linfocitos de sangre periférica, sin embargo esto puede variar en función del tejido analizado (alto grado de mosaicismo somático), pudiendo ser de 2 a 13 veces mayor en ADN aislado de tejido afectado.

Nota Para una adecuada interpretación del resultado es necesario considerar los hallazgos clínicos. Se recomienda asesoramiento genético. Resultado informado con nomenclatura según recomendaciones del HGVS.

ALTERACIONES GENÉTICAS POR MUTACIONES DENTRO DE UN GEN ESPECÍFICO SECUENCIACIÓN COMPLETA DE UN GEN



RESULT: CARRIER

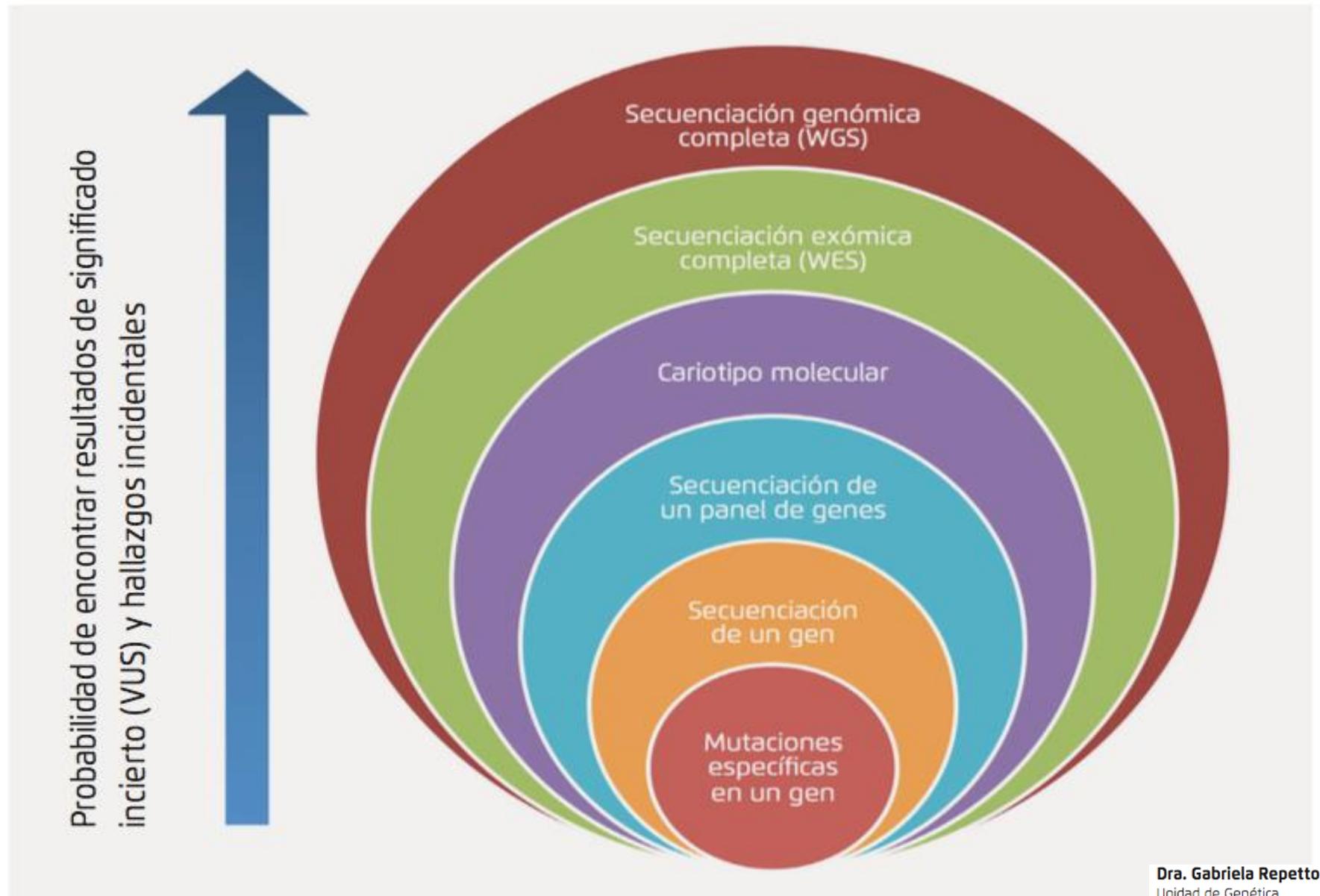
One Pathogenic variant identified in DMD. DMD is associated with X-linked Duchenne and Becker muscular dystrophy.

GENE	VARIANT	ZYGOSITY	VARIANT CLASSIFICATION
DMD	Gain (Exons 50-60)	copy number = 3	PATHOGENIC

About this test

This diagnostic test evaluates 1 gene(s) for variants (genetic changes) that are associated with genetic disorders. Diagnostic genetic testing, when combined with family history and other medical results, may provide information to clarify individual risk, support a clinical diagnosis, and assist with the development of a personalized treatment and management strategy.

Figura 2. Tipos de tests genéticos, según su complejidad (basado en <http://www.ashg.org/education/images/infographics/testing-purpose.png>)



ALTERACIONES GENÉTICAS ESTUDIO POR SECUENCIACIÓN COMPLETA DEL EXOMA



Prueba(s) solicitada(s): CentoXome® Solo (secuenciación NGS y análisis de CNV)

INFORMACIÓN CLÍNICA

Corea; Discinesia; Discinesia (Inicio juvenil); Disquinesia paroxística; Disquinesia paroxística (Inicio juvenil); Distonía; Distonía de extremidades; Distonía de pierna; Distonía del brazo; Inicio juvenil.
(Información clínica reportada atendiendo a la nomenclatura HPO.)

Edad de manifestación: 10 año(s).

Historia familiar: Desconocido.

Hermanos no afectados.

Padres consanguíneos: No.



RESULTADO NEGATIVO

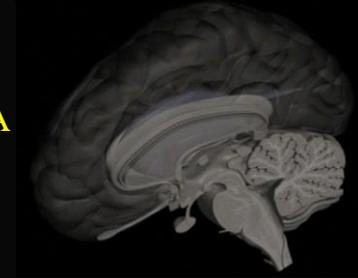
INTERPRETACIÓN

No se identificó ninguna variante, incluyendo variantes en el número de copias, clínicamente relevante para el fenotipo descrito.

RECOMENDACIONES

- Se recomienda proceder a la secuenciación del genoma completo que tiene una tasa de clarificación adicional del 15-18% en comparación con la secuenciación del exoma completo.
- Se recomienda asesoramiento genético.

ALTERACIONES GENÉTICAS ESTUDIO POR SECUENCIACIÓN COMPLETA DEL EXOMA



GEN	COORDENADAS DE LA VARIANTE	CAMBIO DE AMINOÁCIDO	IDENTIFICADOR SNP	CIGOSIDAD	PARÁMETROS IN SILICO*	FRECUENCIAS ALÉLICAS**	TIPO Y CLASIFICACIÓN***
CFTR	NM_000492.3:c.350G>A	p.(Arg117His)	rs78655421	heterocigota	PolyPhen: Probablemente deletérea Align-GVGD: C15 SIFT: Deletérea MutationTaster: Patogénica Conservación_nt: alta Conservación_aa: alta	gnomAD: 0.0014 ESP: 0.0015 1000 G: 0.00023 CentoMD: 0.00083	Cambio de sentido Patogénica (clase 1)

Anotación de la variante en base a OTFA (utilizando VEP v94). * AlignGVD: C0: menor probabilidad de interferir con la función, C65: mayor probabilidad de interferir con la función; predictores de splicing: Ada y RF scores. ** Genome Aggregation Database (gnomAD), Exome Sequencing Project (ESP), 1000Genomes Project (1000G) y CentoMD® (última versión)



ALTERACIONES GENÉTICAS ENFOQUE DIAGNÓSTICO

SOSPECHA FRENTE A

DISMORFIAS

TALLA ALTA

TALLA BAJA

ALTERACIONES ESQUELÉTICAS

RETARDO MENTAL

RCIU

DESNUTRICIÓN

AUTISMO

DAÑO NEUROLÓGICO

ETC...

CENTRARSE EN

HISTORIA FAMILIAR-GENOGRAMA

HISTORIA CLÍNICA

EXAMEN FÍSICO

ESTATURA-PESO-RELACIONES CORPORALES

DERMATOGLIFOS

MANIFESTACIONES CLÍNICAS MARFAN

TALLA ALTA

EXTREMIDADES LARGAS

ARACNODACTILIA

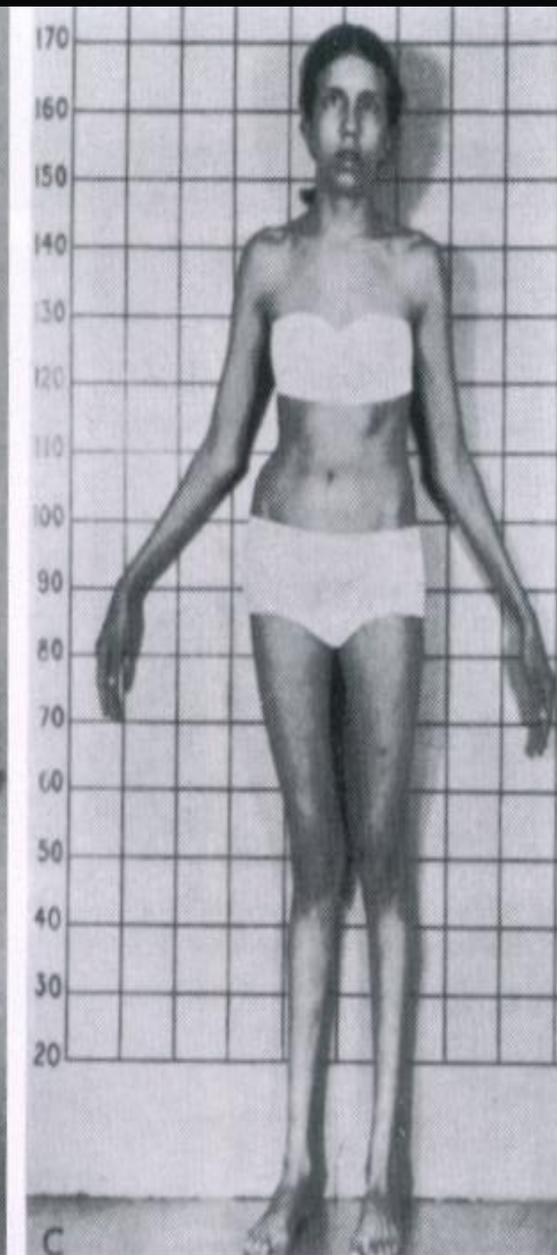
CARDIOPATÍAS-ANEURISMAS

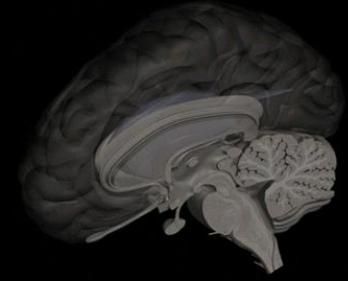
POCA GRASA CORPORAL

HIPOTONÍA MUSCULAR

LAXITUD ARTICULAR

ESCOLIOSIS, XIFOSIS



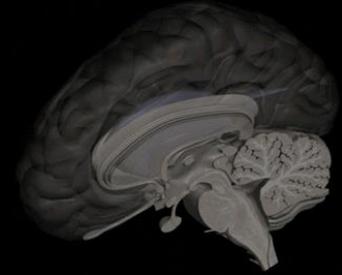


DEFECTOS CONGÉNITOS (DISMORFIAS)

MAYORES: REPERCUSIÓN MÉDICA, QUIRÚRGICA O COSMÉTICA IMPORTANTE

MENORES: SIN DICHA TRASCENDENCIA Y AFECTAN A MENOS DEL 4% DE LA POBLACIÓN

VARIANTES DE LA NORMALIDAD: SIN TENER TRASCENDENCIA AFECTAN A UN NÚMERO
MAYOR DE INDIVIDUOS



Para identificar qué es anormal es necesario conocer previamente lo que se considera normal y también contrastar los rasgos que nos parecen anormales con los de los padres y hermanos.

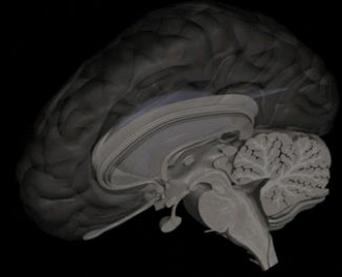
De esta forma se podrá identificar y discriminar entre anomalías menores (que representan variación cuantitativa anormal, como son orejas grandes y protuyentes, hipertelorismo, filtrum largo, etc) y variantes familiares normales que son la base de las diferencias familiares y étnicas.

El hallazgo de malformaciones menores es importante porque siempre son anormales, y son a menudo la clave para la identificación de algunos síndromes.

Un 13% a 27% de los recién nacidos tienen una o más anomalías menores.

Sólo 0,5% de los nacidos tienen 3 o más anomalías menores y de ellos, un 90% presenta una o más malformaciones mayores.

Por otro lado, la presencia de algunas malformaciones menores es equivalente a la de una mayor



Recuerde que... Si Usted enfrenta un paciente con 3 o más malformaciones menores ...
siempre debe ir en búsqueda de una malformación mayor.

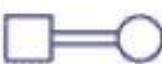


In a family health tree,

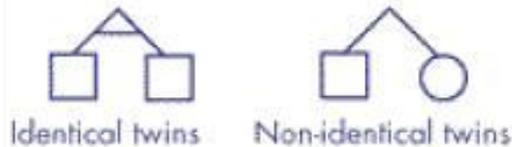
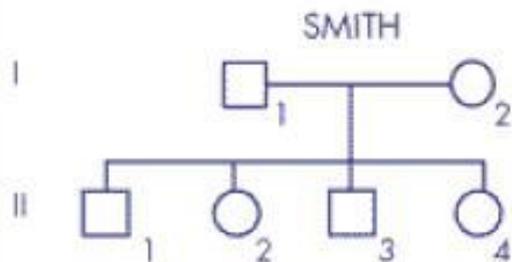
Each generation is on a separate line:

Males  Females 

Marriage/Relationship 

Partners who are related
e.g. cousins 

The generations are numbered in Roman numerals and family members are given a number from left to right across the generation.



Miscarriages should be noted 

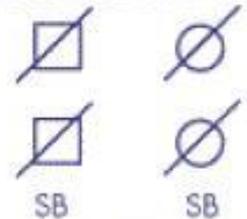
Adoption:
a) A child who is adopted "into" the family 

b) A child who is adopted "out" of the family 

Ongoing pregnancy 

Death is recorded as a stroke through the square or circle with the age at death recorded and what the cause was

Stillbirths



Termination of a pregnancy



Any family member who has or has had a disorder is identified by shading. Write the condition under the symbol

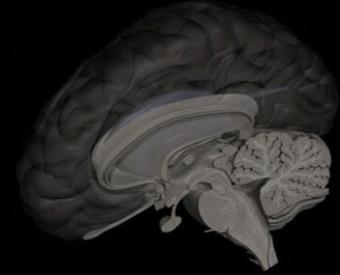


Heterozygote (Genetic carrier)



Your patient





Farmacogenética

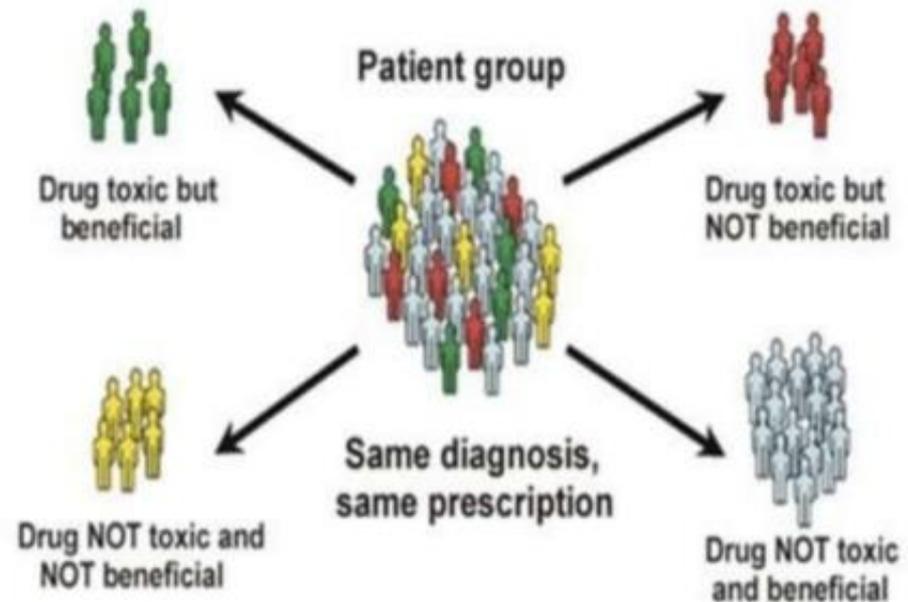
(término introducido en 1947, A Motulsky)

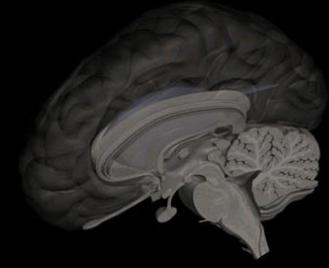
Estudio del rol de la
variación genética
heredada y adquirida en
la respuesta a fármacos

Uso de tests
genéticos/genómicos que
proveen información
para:

Selección de agentes
terapéuticos

Selección de dosis de
agentes terapéuticos





BASES DE DATOS DISMORFOLÓGICAS

OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man): <https://www.omim.org>

Gene Clinics: www.geneclinics.org

Gene Reviews: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/>

NORD (National Organization of Rare Disorders): www.rarediseases.org

CLASE DE SOSPECHA Y DIAGNÓSTICO GENÉTICO EN NEUROPIEDIATRÍA CASO CLÍNICO



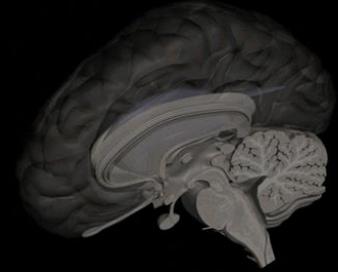
- PACIENTE VARÓN, 11 AÑOS DE EDAD, PROCEDENTE DE CIUDAD DE LA UNIÓN
- RECIÉN LLEGADO A NUEVO COLEGIO, SE CAMBIÓ PORQUE “LO MOLESTABAN”
- SOLICITADA EVALUACIÓN NEUROLÓGICA POR DIFICULTADES DE APRENDIZAJE
- WISC 74
- SIN ANTECEDENTES FAMILIARES, GESTACIONALES O PERINATALES DE IMPORTANCIA
- DESARROLLO PSICOMOTOR NORMAL
- EXAMEN PIEL, TONO MOTOR, MARCHA Y CIRCUNFERENCIA CRANEAL NORMALES
- EXAMEN NEUROLÓGICO Y FONDO DE OJO NORMALES
- AL EXAMEN FÍSICO GENERAL DESTACA FENOTIPO “LONGILÍNEO”, LEVE GINECOMASTIA

DIAGNÓSTICOS: ¿?

CONDUCTA: ¿?

CLASE DE SOSPECHA Y DIAGNÓSTICO GENÉTICO EN NEUROPEDIATRÍA

CASO CLÍNICO



DIAGNÓSTICOS: NIVEL INTELECTUAL LIMÍTROFE

FENOTIPO “PARTICULAR” (¿KLINEFELTER?)

CONDUCTA: INGRESO A PROGRAMA DE INTEGRACIÓN ESCOLAR

DORMIR TEMPRANO + USO DE MELATONINA + “HIGIENE” DEL SUEÑO

DESAYUNAR

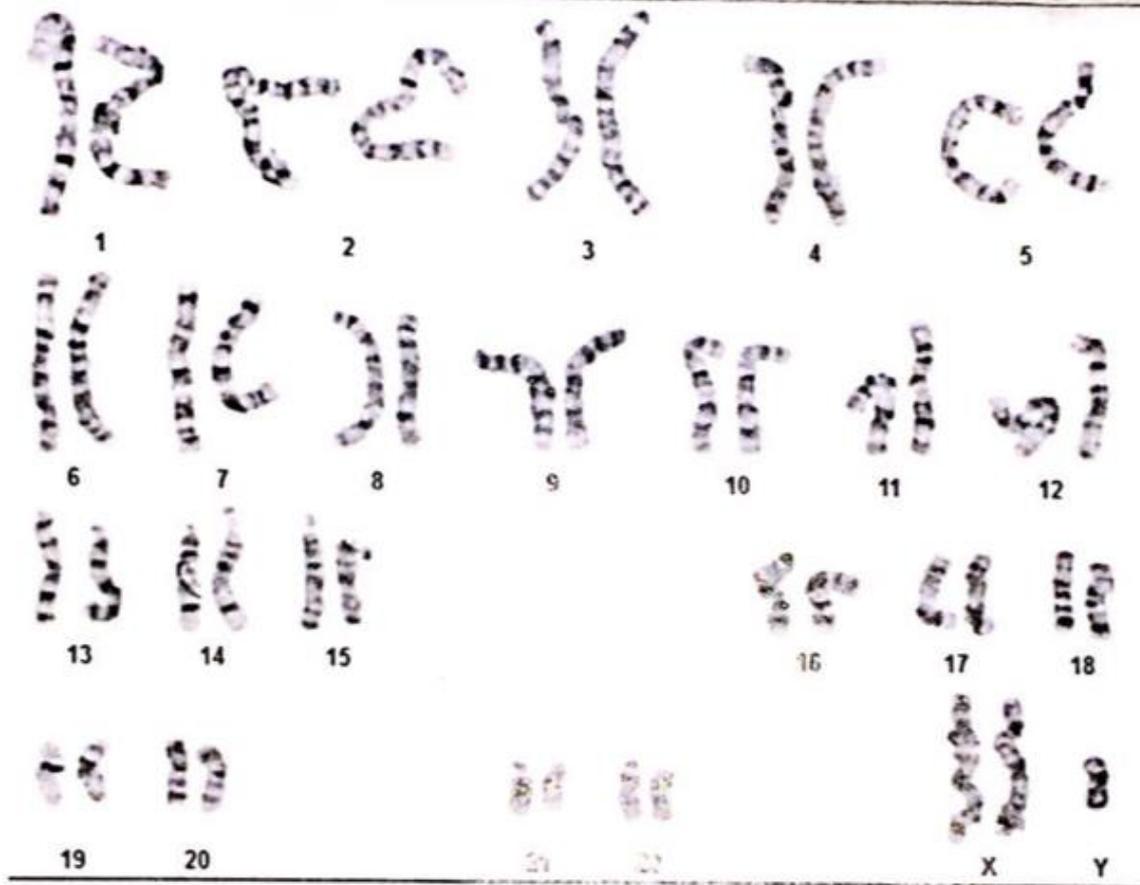
LIMITAR USO DE PANTALLAS ELECTRÓNICAS

AYUDA PSICÓLOGA DEL COLEGIO PARA INTEGRACIÓN SOCIAL

USO DE PSICOESTIMULANTES

EXÁMENES GENERALES

CARIOGRAMA



CARIOTIPO: 47,XXY

COMENTARIOS: EL ANALISIS DE 50 METAFASES CON BANDEO GTG (600 BANDAS), DETECTO UN CROMOSOMA X EXTRA EN 99% DE LAS MITOSIS ANALIZADAS. EN SOLO UNA CELULA SE OBSERVO EL COMPLEMENTO CROMOSOMICO NORMAL 46,XY.
NOTA: LA ALTERACION ES COMPATIBLE CON EL SINDROME DE KLINEFELTER.



This site is intended for healthcare professionals

Medscape

Klinefelter Syndrome

Updated: Feb 25, 2018

Author: Germaine L Defendi, MD, MS, FAAP; Chief Editor: Luis O Rohena, MD, FAAP, FACMG more...

OVERVIEW

Practice Essentials

In 1942, Klinefelter et al published a report describing nine men with a constellation of features: testicular dysgenesis, microorchidism, eunuchoidism, gynecomastia, elevated urinary gonadotropins, and azoospermia.^[1] The etiology was thought to be due to an endocrine disorder of unknown cause, until 1959, when Jacobs et al recognized that Klinefelter syndrome was a chromosomal disorder in which there is an extra X chromosome, resulting in the karyotype 47,XXY.^[2]

Today, the term Klinefelter syndrome (KS) refers to a group of chromosomal disorders in which the normal male karyotype, 46,XY, has at least one extra X chromosome. XXY aneuploidy, the most common human sex chromosome disorder, has a prevalence of 1 in 500 males.^[3] It is also the most common chromosomal disorder associated with male hypogonadism and infertility.

Other sex chromosomal aneuploidies are included in the KS group of chromosomal disorders. Arising less frequently, 48,XXYY and 48,XXYY occur in 1 per 17,000 to 50,000 male births, while 49,XXXXY has an incidence of 1 per 85,000 to 100,000 male births.^[3]

Klinefelter syndrome is characterized by hypogonadism (micro-orchidism [small testes], oligospermia/azoospermia), gynecomastia in late puberty, hyalinization and fibrosis of the seminiferous tubules, elevated urinary gonadotropin levels, and behavioral concerns.

J Endocrinol Invest (2017) 40:123–134
DOI 10.1007/s40618-016-0541-6



SHORT REVIEW

Klinefelter syndrome (KS): genetics, clinical phenotype and hypogonadism

M. Bonomi^{1,2} · V. Rochira^{3,4} · D. Pasquali⁵ · G. Balercia⁶ · E. A. Jannini⁷ · A. Ferlin⁸ ·
On behalf of the Klinefelter ItaliaN Group (KING)

Received: 13 July 2016 / Accepted: 25 August 2016 / Published online: 19 September 2016
© The Author(s) 2016. This article is published with open access at Springerlink.com

Abstract Klinefelter Syndrome (KS) is characterized by an extreme heterogeneity in its clinical and genetic presentation. The relationship between clinical phenotype and genetic background has been partially disclosed; nevertheless, physicians are aware that several aspects concerning this issue are far to be fully understood. By improving our knowledge on the role of some genetic aspects as well as on the KS, patients' interindividual differences in terms of health status will result in a better management of this chromosomal disease. The aim of this review is to provide

Keywords Klinefelter syndrome · KS · Testosterone · Hypergonadotropic hypogonadism · Chromosome abnormalities · Azoospermia · Male infertility

Introduction

In 1942, Klinefelter et al. [1] published a report on 9 men who had enlarged breasts, sparse facial and body hair, small testes, and an inability to produce sperm. In 1959,

DIAGNÓSTICO: SÍNDROME DE KLINEFELTER (¿SON NECESARIOS MÁS ESTUDIOS?)

TRATAMIENTO:

¿CURATIVO?

¿PALIATIVO?

¿PREVENCIÓN DE COMPLICACIONES?

¿TRABAJO CON OTROS ESPECIALISTAS?

¿CONSEJO REPRODUCTIVO?

¿QUÉ INFORMARÉ AL PACIENTE Y A SUS PADRES?

Objetivos clase Neurogenética:

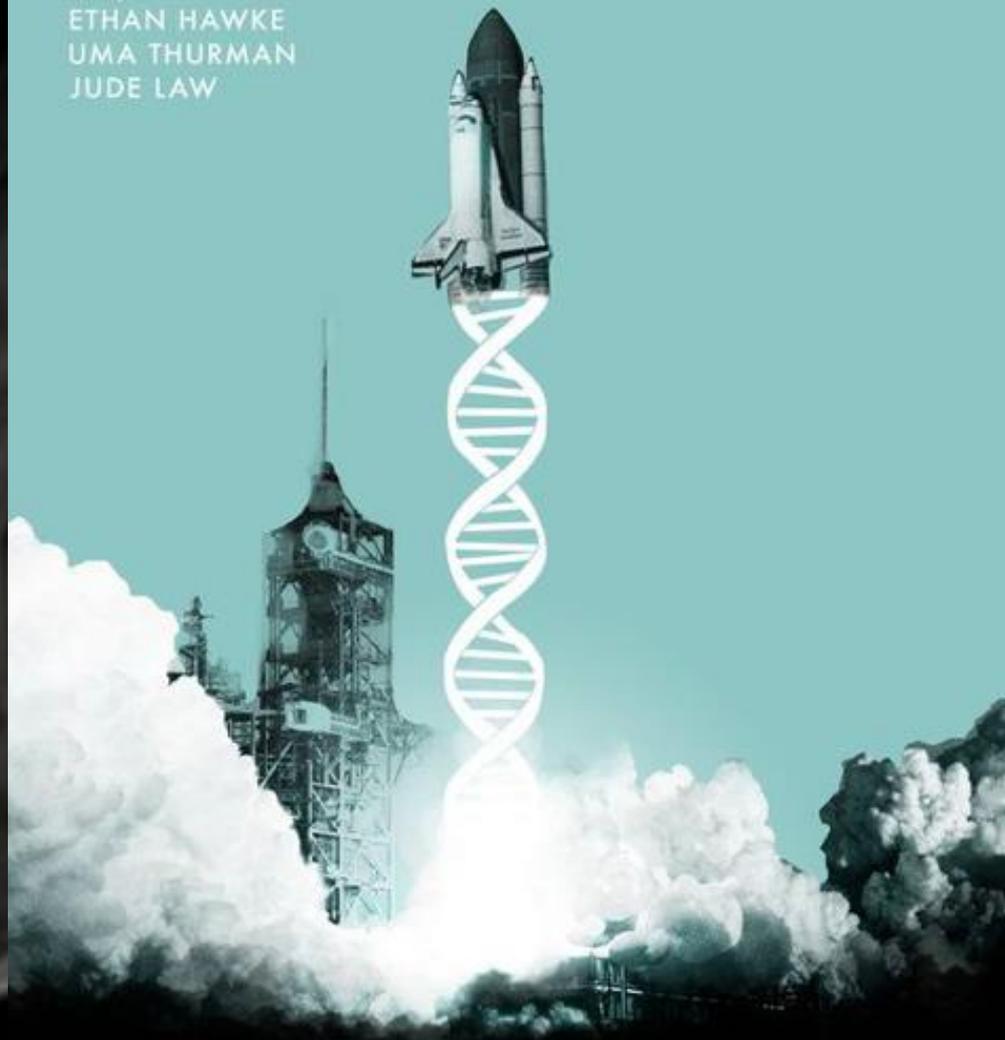
- Conocer la importancia de las patologías de tipo genético en pacientes con cuadros de presentación neurológica en niños y adolescentes
- Conocer los diferentes tipos de herencia Mendeliana y no Mendeliana
- Conocer los diferentes tipos de herramientas diagnósticas en genética
- Conocer las principales patologías cromosómicas numéricas
- Ser capaz de entender y realizar un genograma
- Ser capaz de conocer e identificar dismorfias menores y mayores
- Ser capaz de organizar un plan básico de enfrentamiento clínico frente a un paciente portador de dismorfias
- Ser capaz de acceder a bases de datos virtuales para revisar los cuadros clínicos de pacientes con genopatías ya caracterizadas
- Ser capaz de dar un apoyo médico integral a pacientes portadores de genopatías ya caracterizadas



directed by
ANDREW NICCOL

GATTACA

starring
ETHAN HAWKE
UMA THURMAN
JUDE LAW



"GATTACA" AN ANDREW NICCOL FILM

WRITTEN BY ANDREW NICCOL STARRING ETHAN HAWKE JUDE LAW AND UMA THURMAN