

# NEUROGENÉTICA

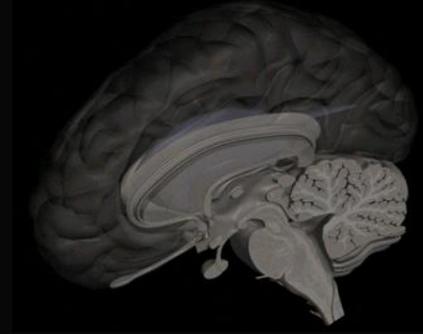
Dr. Patricio Guerra  
Neurología Infantil y Adolescentes  
Magíster Neurociencias-Biología del Comportamiento

## 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
- Ser capaz de entender y realizar un genograma
- 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



## ENFERMEDADES GENÉTICAS

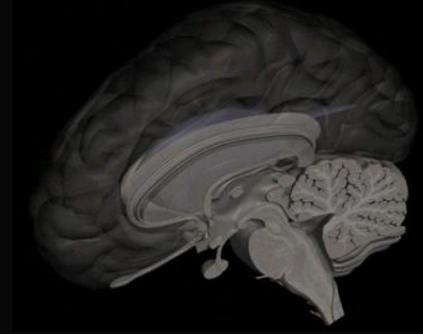


TOTAL GESTACIONES: 50% ABORTOS ESPONTÁNEOS CON ALTERACIONES GENÉTICAS DETECTABLES

PREVALENCIA TRASTORNOS GENÉTICOS POBLACIÓN GENERAL: 3-7%

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

# ENFERMEDADES GENÉTICAS



## CONCEPTO CLÁSICO

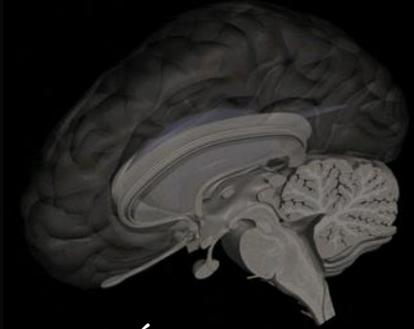
UN GEN → UNA PROTEÍNA → UNA ENFERMEDAD

## CONCEPTO ACTUAL

UN GEN → VARIAS PROTEÍNAS/  
DISTINTAS MUTACIONES → VARIAS  
ENFERMEDADES  
(HETEROGENEIDAD CLÍNICA)

VARIOS GENES → VARIAS PROTEÍNAS → UNA ENFERMEDAD

# ENFERMEDADES GENÉTICAS



-ENFERMEDADES:

FACTORES AMBIENTALES

FACTORES GENÉTICOS

CROMOSOMOPATÍAS

NUMÉRICAS

TRASLOCACIONES

MOSAICISMO

ESTRUCTURALES

POR AFECCIÓN DE UN GEN

POLIGÉNICAS

PREDISPOSICIÓN GENÉTICA (MONO O POLIGÉNICA)

CON MODULADORES AMBIENTALES

-UNA ENFERMEDAD GENÉTICA NO NECESARIAMENTE ES HEREDADA

(MUTACIONES DE NOVO)

-TIPOS DE HERENCIA GENÉTICA

MENDELIANA

AUTOSÓMICA RECESIVA

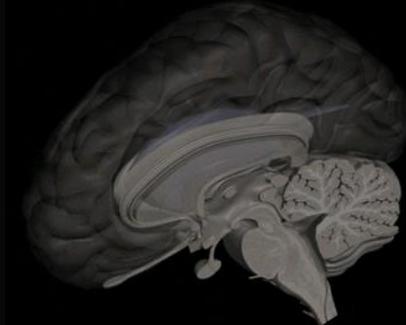
AUTOSÓMICA DOMINANTE

LIGADA AL X

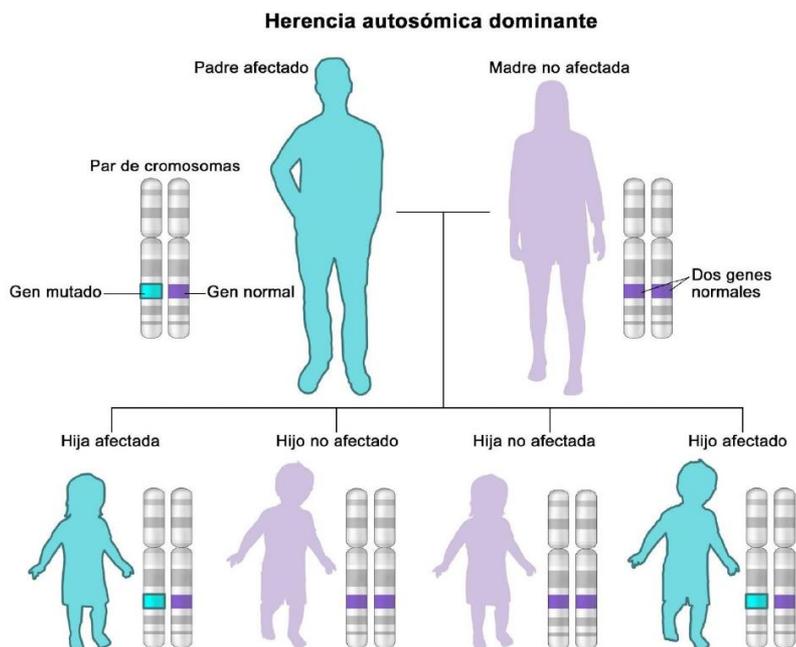
MITOCONDRIAL

POR IMPRONTA GENÉTICA (IMPRINTING)

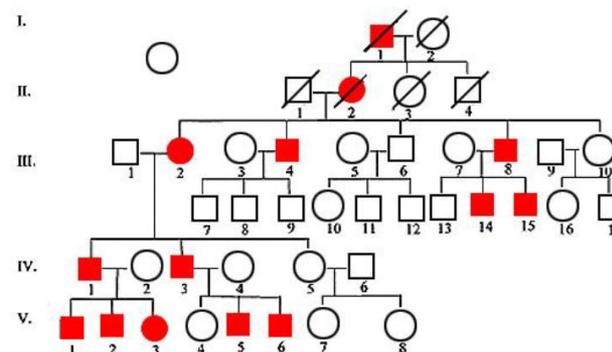
POR EXPANSIÓN DE TRIPLETES

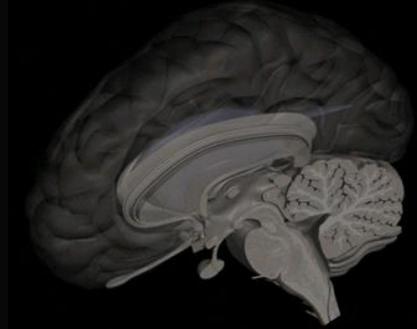


# Herencia autosómico dominante

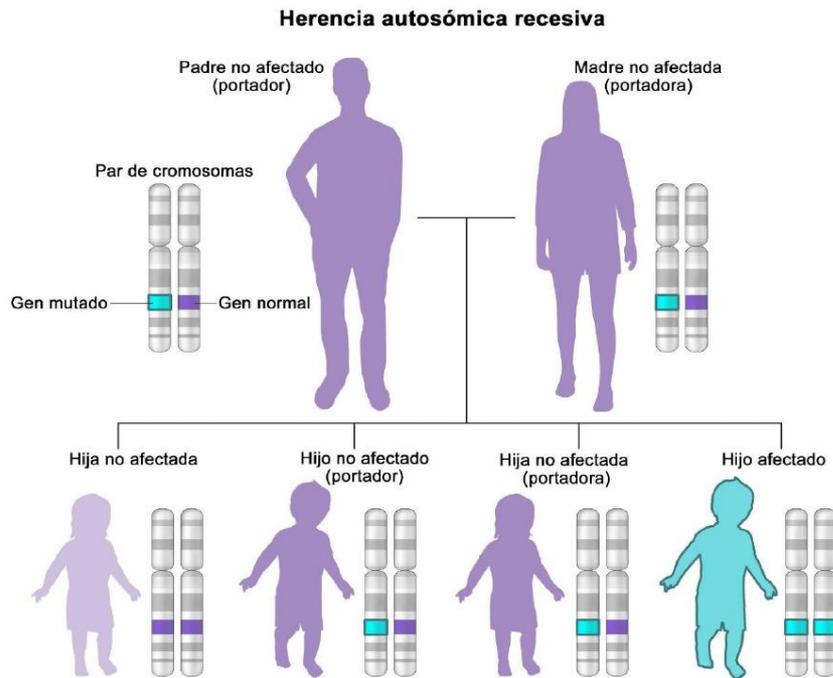


Progenitor afectado o de novo  
Rasgo en cada generación  
Hombres = Mujeres  
Descendientes afectados y no afectados  
50%





# Herencia autosómica recesiva



Hombres = Mujeres

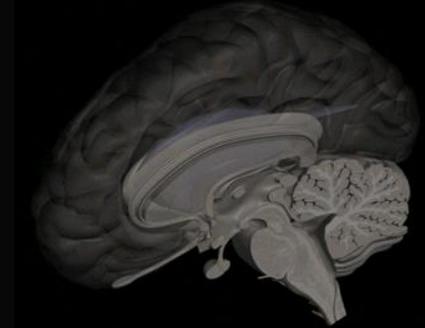
Ambos progenitores segregan un alelo afectado

Salta generaciones

25 % afectados

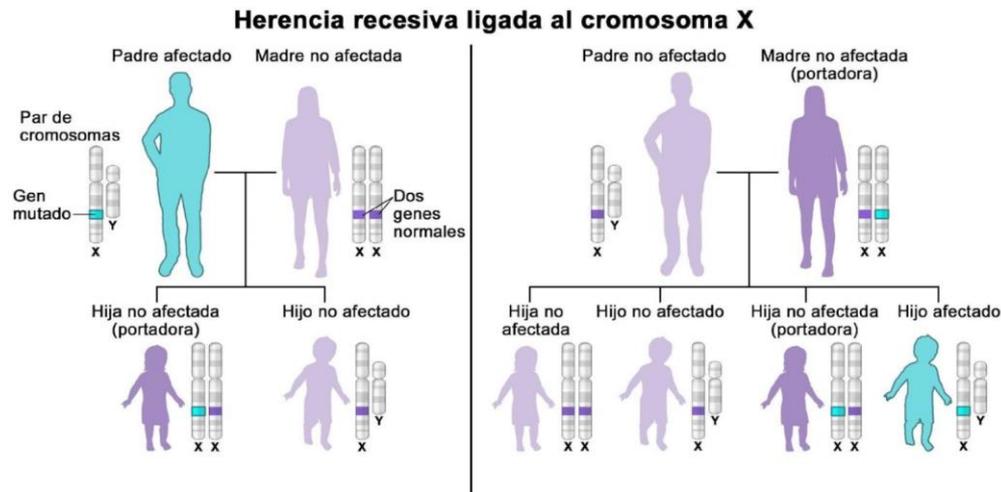
50% portadores 25 % sanos

> En uniones consanguíneas



# Herencia Ligada a X Recesiva

Hombres expresan la enfermedad  
Mujeres pueden tener síntomas asociados.  
Predominio de hombres afectados en rama Materna

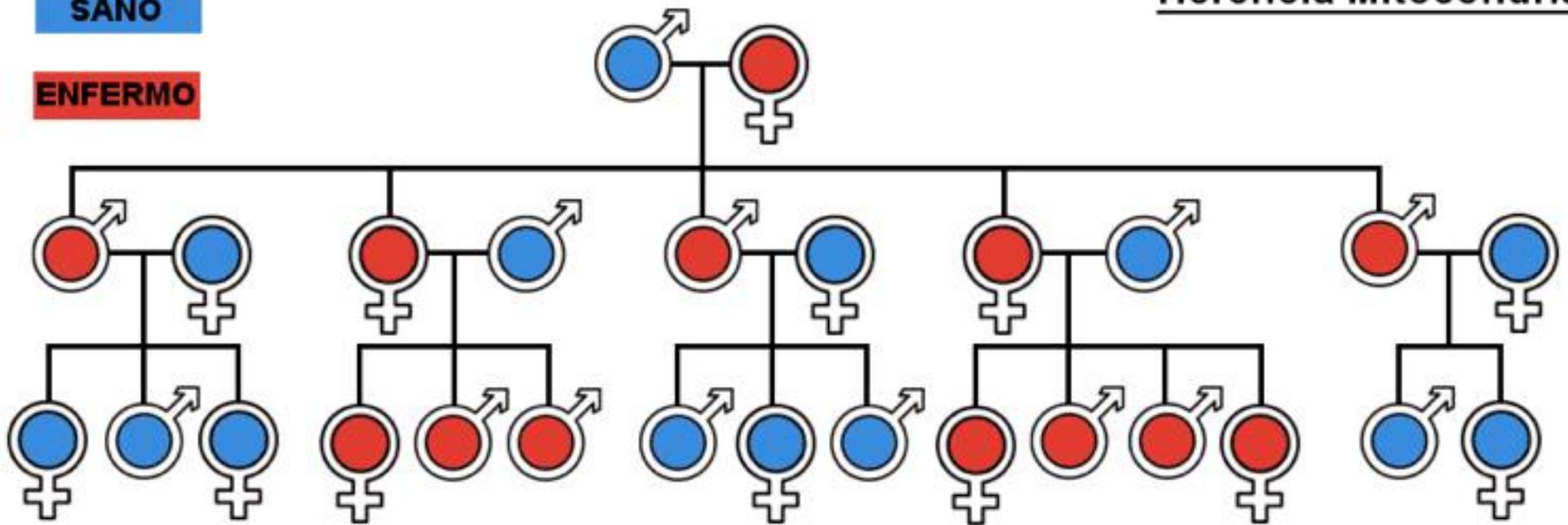




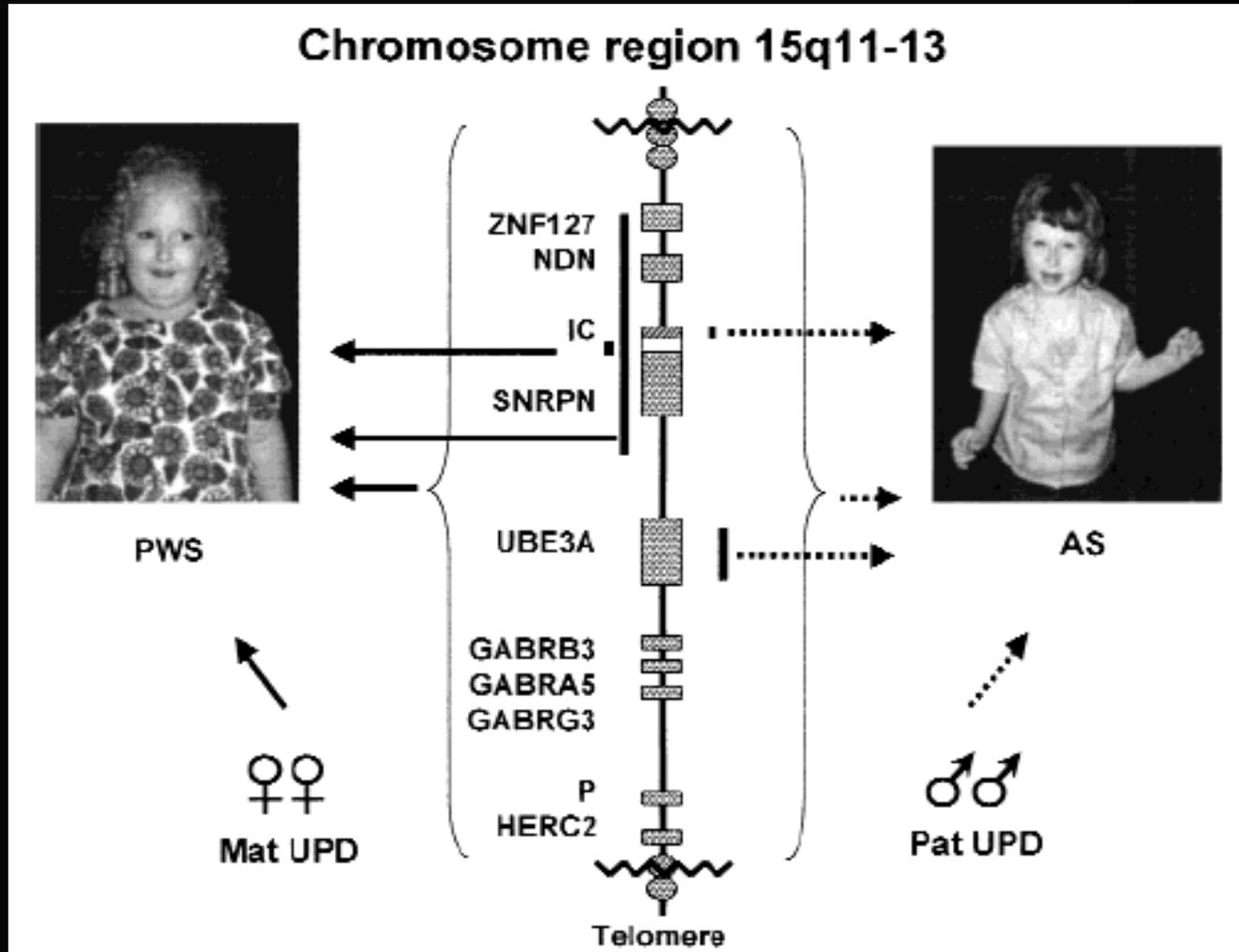
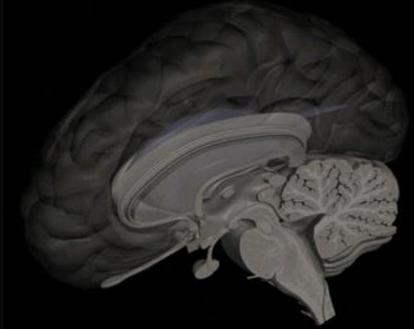
SANO

ENFERMO

### Herencia Mitocondrial



# HERENCIA POR IMPRONTA (IMPRINTING) GENÉTICA

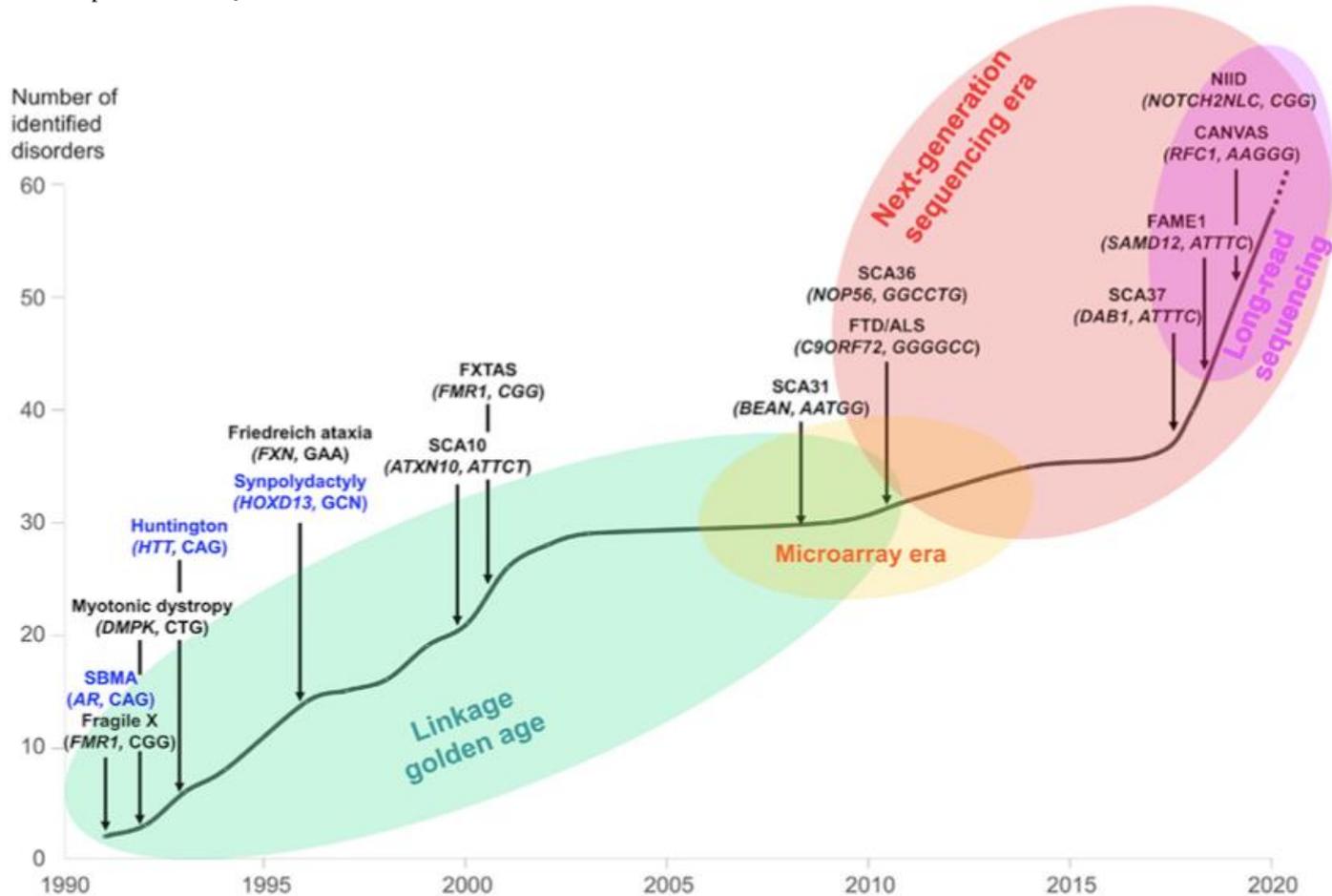
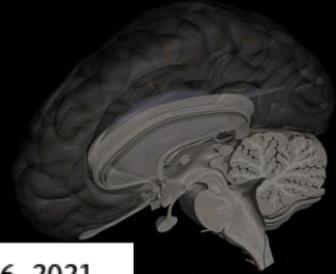


## REVIEW

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

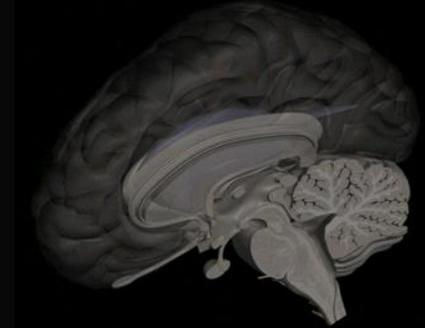
Christel Depienne<sup>1,2,\*</sup> and Jean-Louis Mandel<sup>3,4,5,6,7,\*</sup>

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



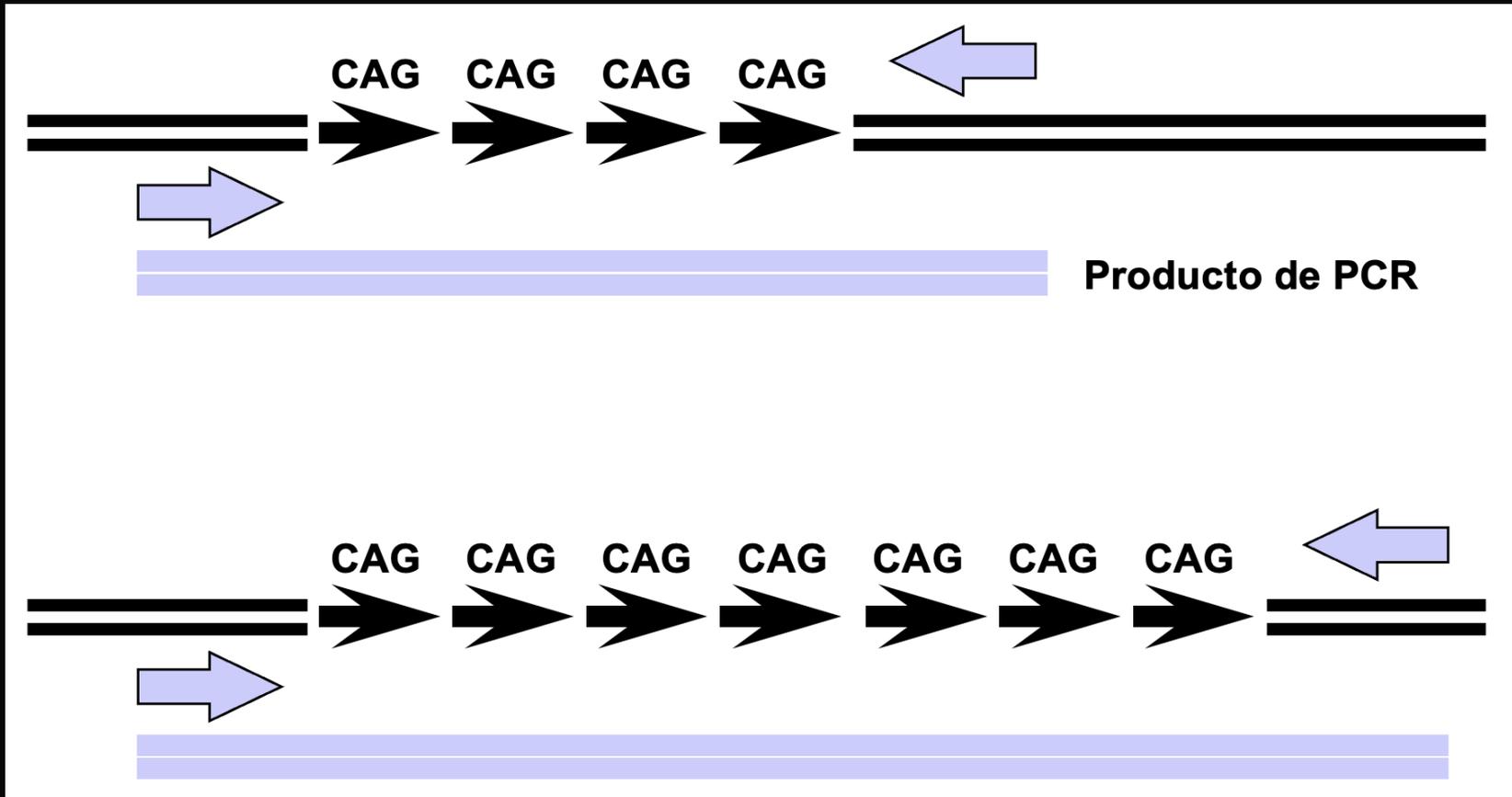
**Figure 1. Timeline of repeat expansion discovery in human disorders**

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.



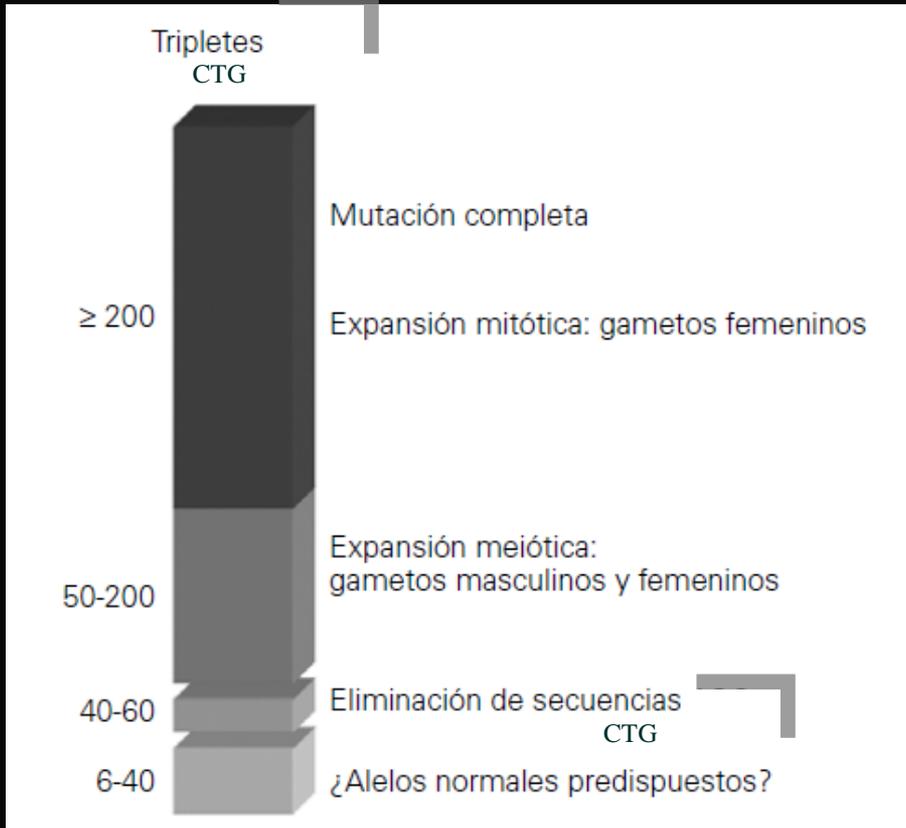
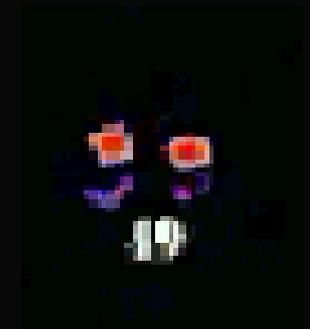
ALTERACIONES GENÉTICAS POR  
EXPANSIONES DE REPETICIONES DE SECUENCIAS:

REPETICIONES DE TRIPLETES, "CUADRUPLJETES", "QUINTUPLJETES"  
SUPERANDO RANGOS DE ESTABILIDAD DE LA PROTEÍNA RESULTANTE DE ESTA EXPANSIÓN



# ALTERACIONES GENÉTICAS POR EXPANSIONES DE TRIPLETES:

## FENÓMENO DE ANTICIPACIÓN



# ALTERACIONES GENÉTICAS POR EXPANSIONES DE REPETICIONES DE SECUENCIAS: Distrofia Miotónica (CTG)



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

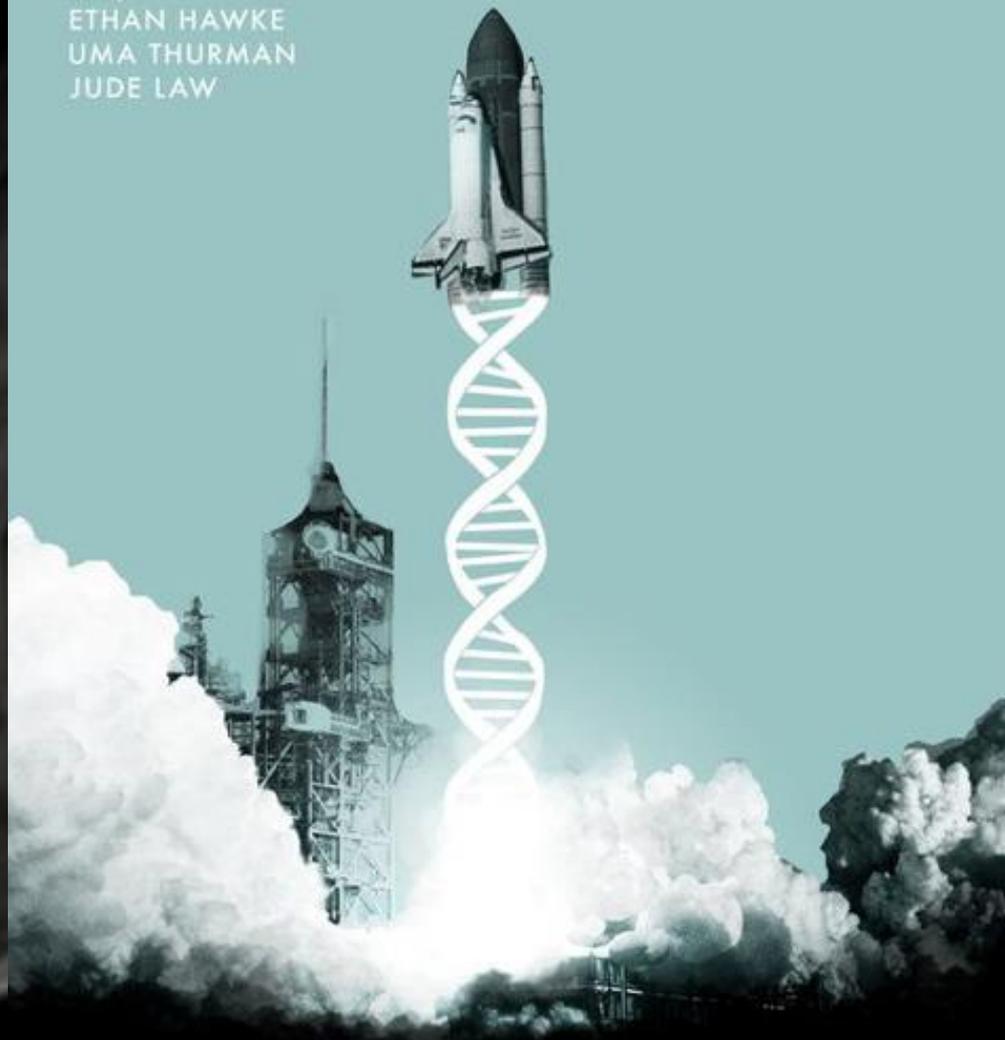
## EXPLANATION:

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.

Directed by  
ANDREW NICCOL

# GATTACA

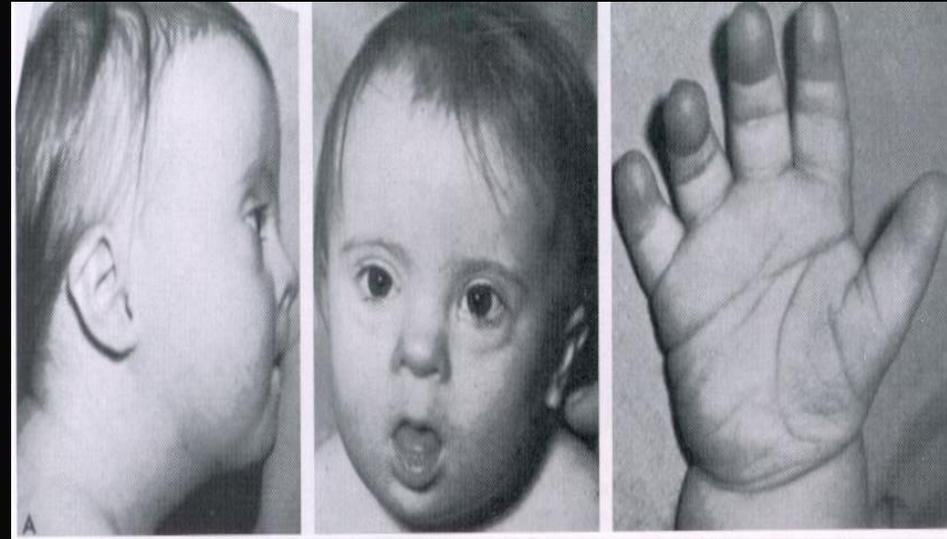
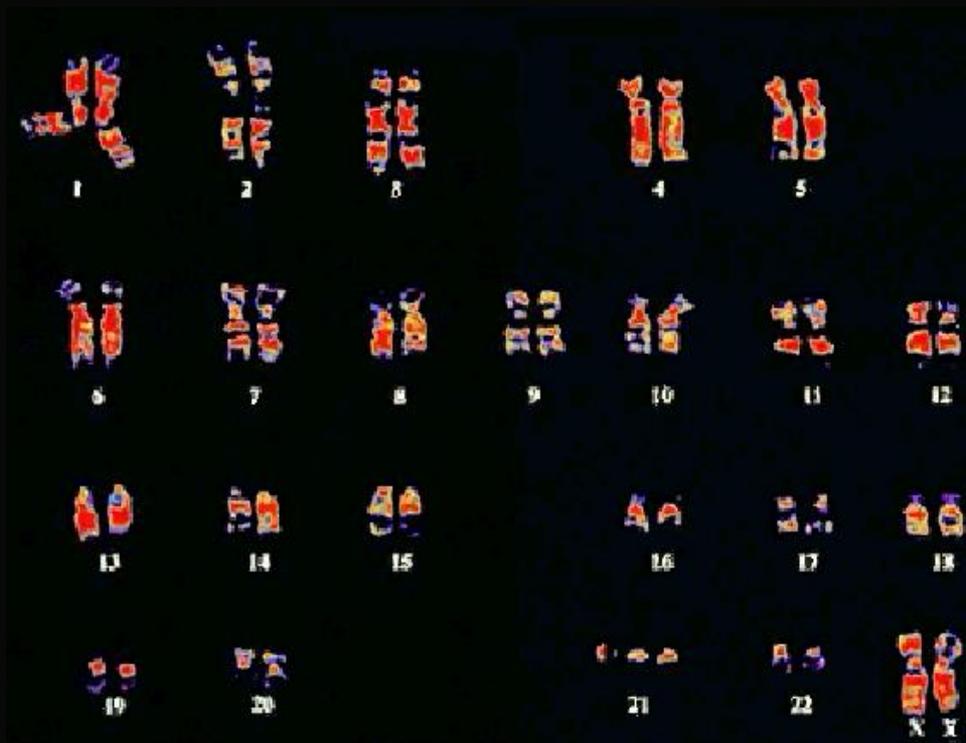
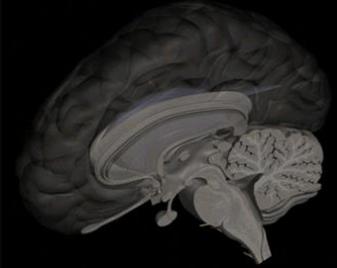
Starring  
ETHAN HAWKE  
UMA THURMAN  
JUDE LAW



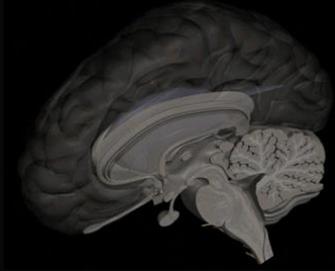
"GATTACA" AN ANDREW NICCOL FILM  
WRITTEN BY ANDREW NICCOL STARRING ETHAN HAWKE JUDE LAW AND UMA THURMAN



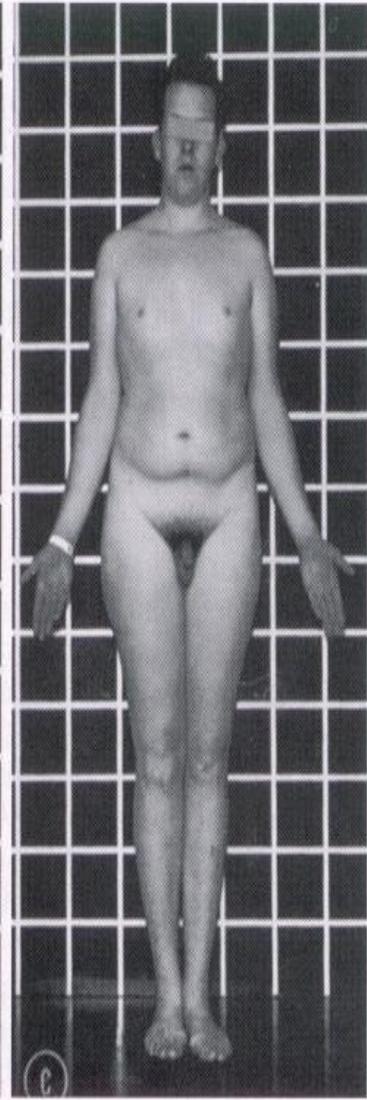
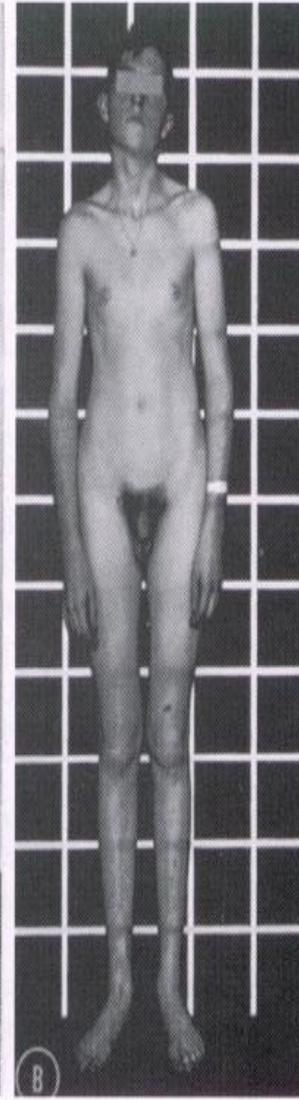
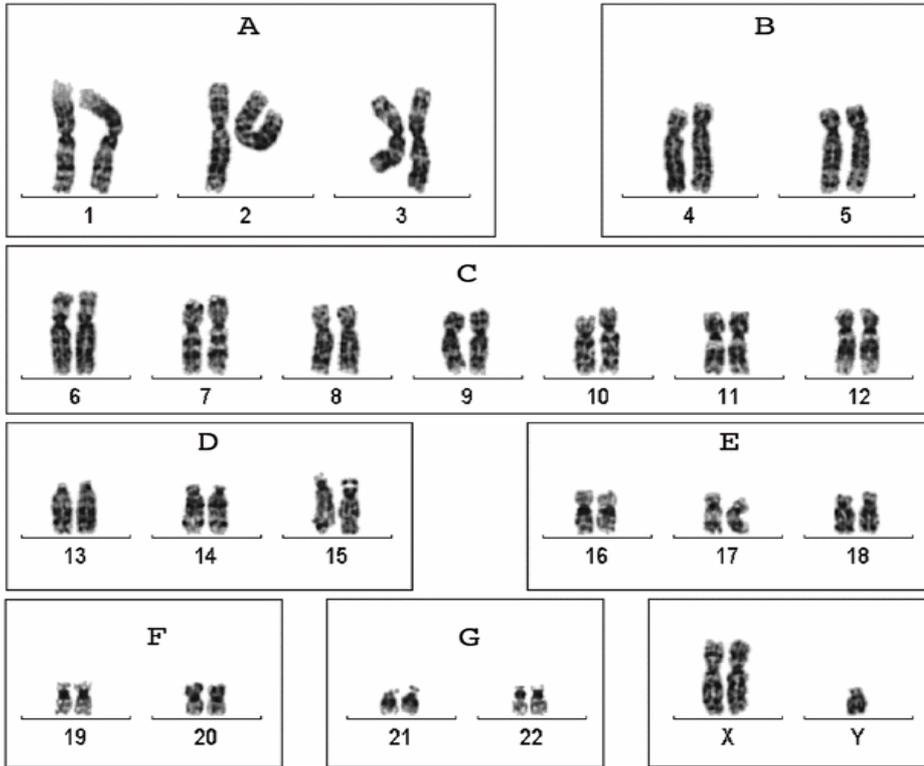
# CROMOSOMOPATÍAS: ALTERACIONES NUMÉRICAS



SÍNDROME DE DOWN 47,XY(XX)+21

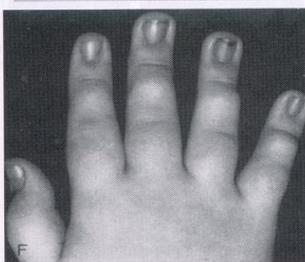
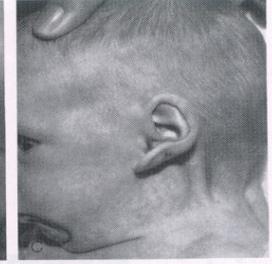
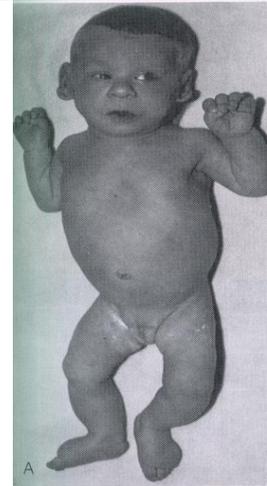
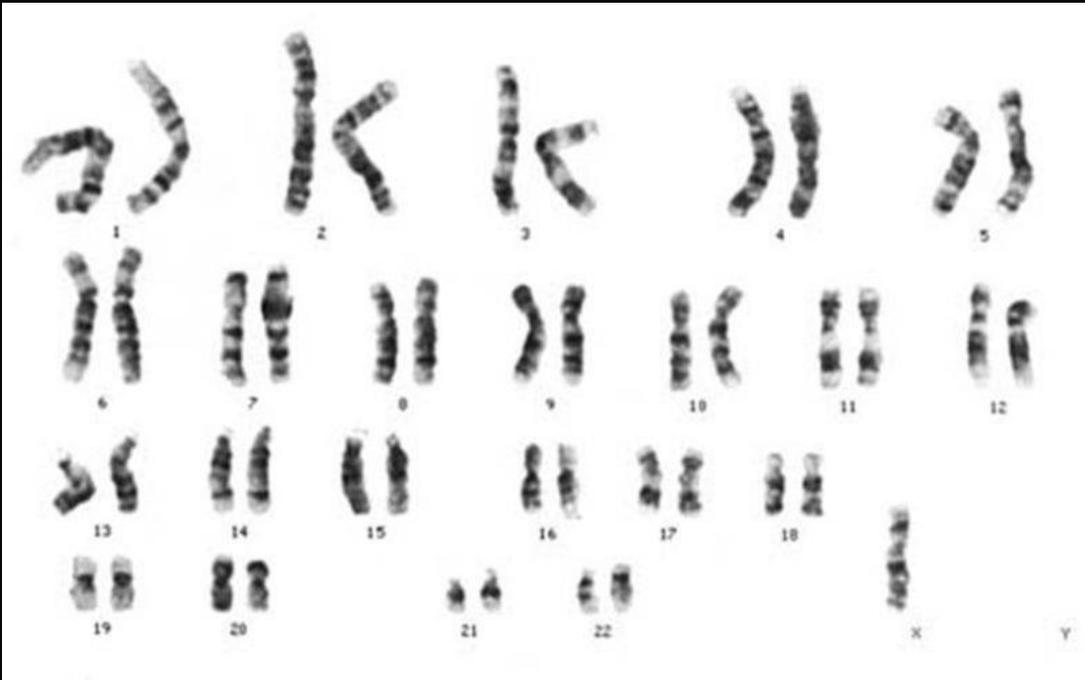
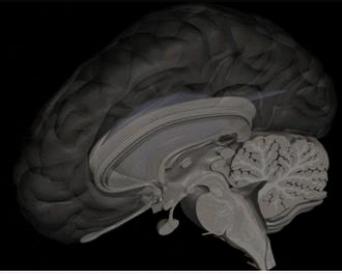


# CROMOSOMOPATÍAS: ALTERACIONES NUMÉRICAS



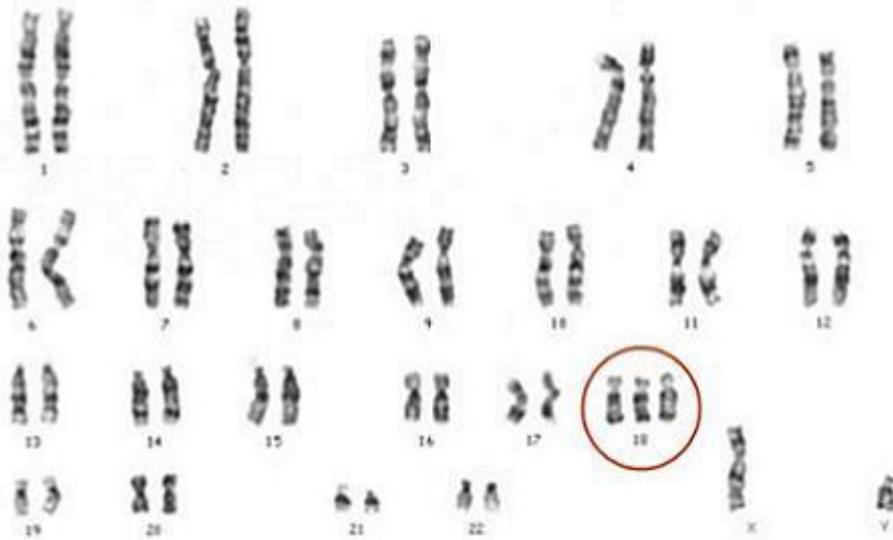
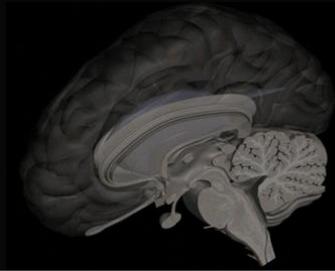
SÍNDROME DE KLINEFELTER 47,XXY

# CROMOSOMOPATÍAS: ALTERACIONES NUMÉRICAS

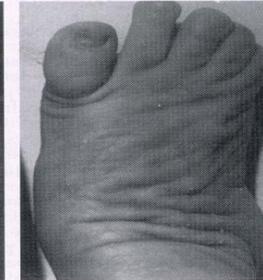
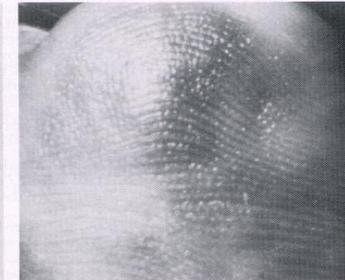
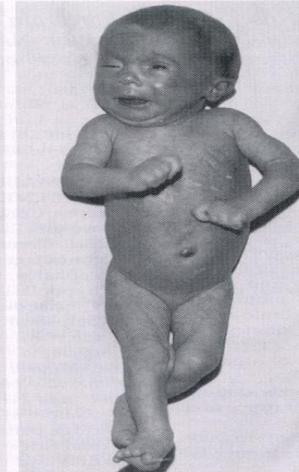


SÍNDROME DE TURNER 45,X0

# CROMOSOMOPATÍAS: ALTERACIONES NUMÉRICAS

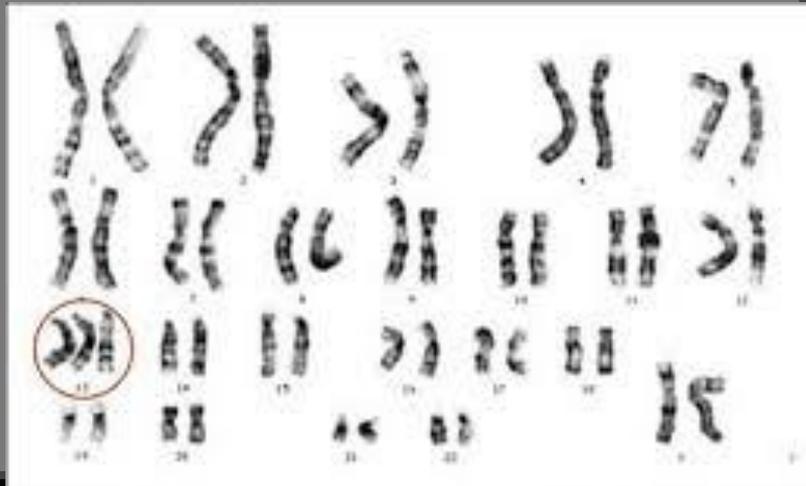
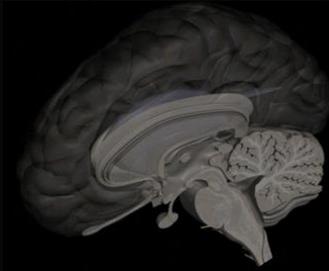


Ideograma de una célula humana de una persona con Síndrome de Edwards, trisomía del par 18.



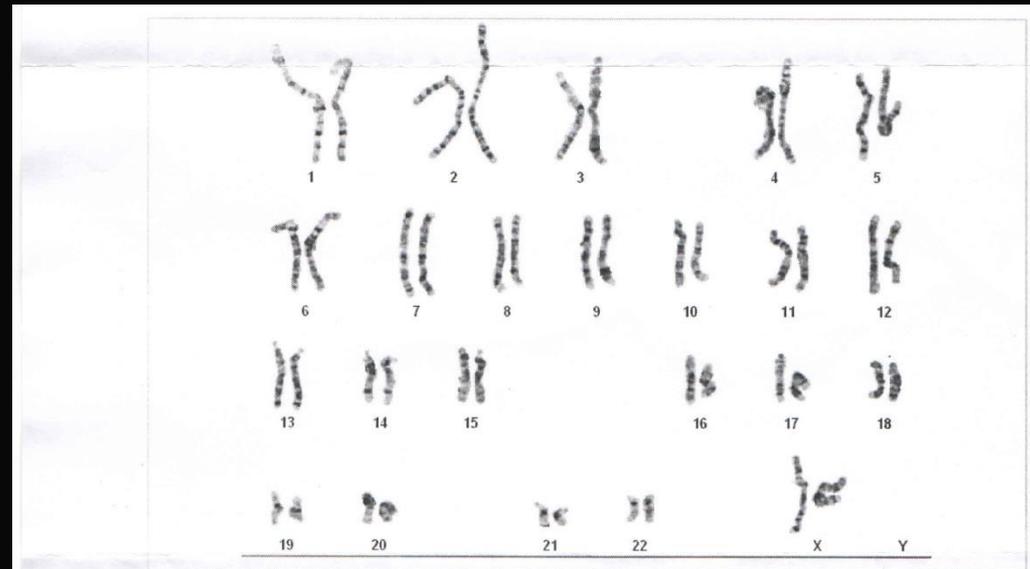
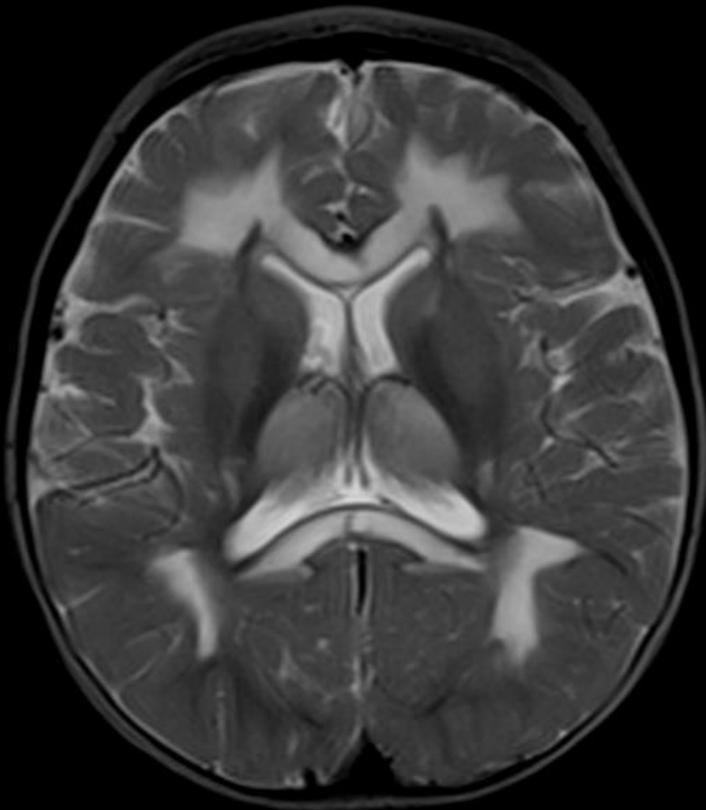
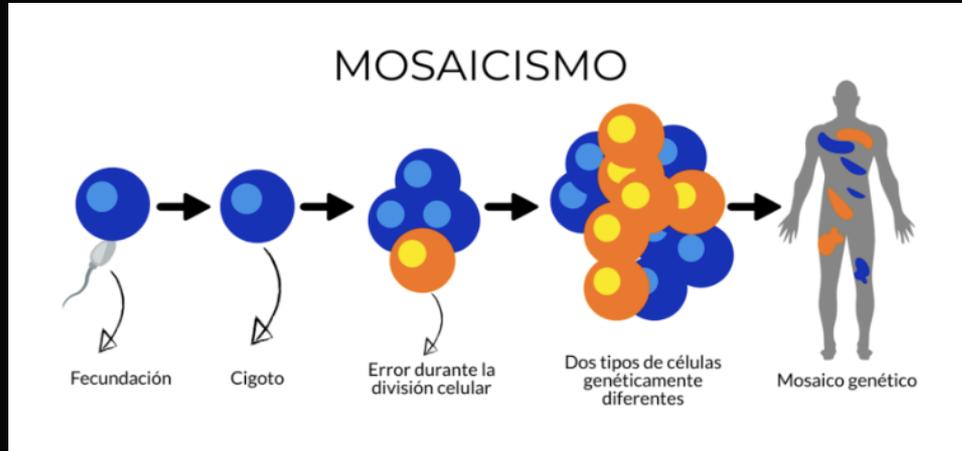
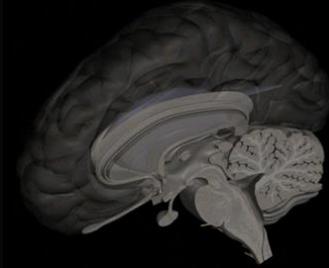
SÍNDROME DE EDWARD  $47,XY(XX)+18$   
TRISOMÍA MÁS FRECUENTE ENTRE LOS RN FALLECIDOS MALFORMADOS  
RCIU, MICROCEFALIA, CARDIOPATÍA, DEDOS MONTADOS, HIPERTONÍA,  
MALFORMACIONES RENALES O INTESTINALES  
MAL PRONÓSTICO VITAL

# 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.



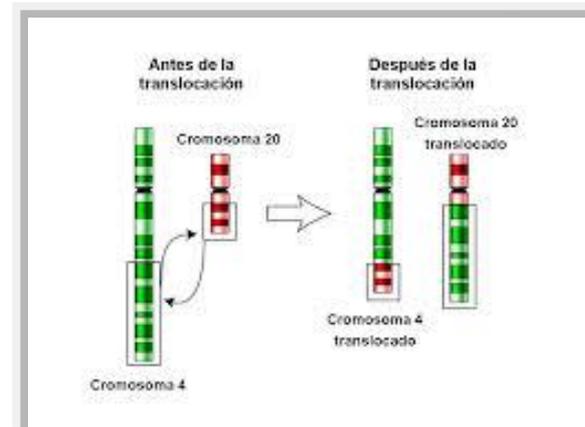
## CROMOSOMOPATÍAS: TRASLOCACIONES

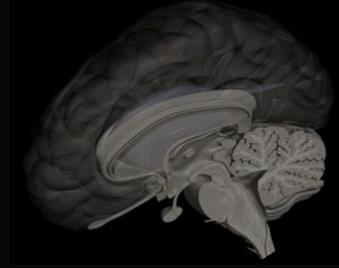
Indicación clínica	: Falla ovárica prematura
Medio, Método	: PB-MAX RPMI 1640, estimulación con fitohemaglutinina
Tiempo de cultivo	: 72 horas
Bandeo	: G
Metafasas analizadas	: 50

**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)**





## 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**<sup>®</sup>  
Facultad de Medicina

Laboratorios Clínicos • PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

---

Parina: [REDACTED]

FRACCIÓN: 13-11-2009  
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]

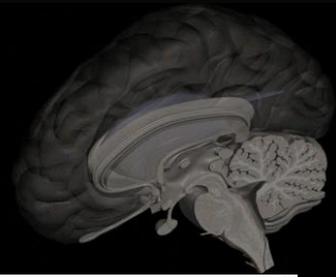
CONCLUSION : En 73% de los nucleos interfasicos se observaron 3 señales TUPLE 1, lo que corresponderia a una duplicacion de esta region en uno de los alelos.

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

Gloria Mella (GMO)  
Profesional que Realiza Examen

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





# GENOPATÍAS POR DELECCIÓN-DUPLICACIÓN

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

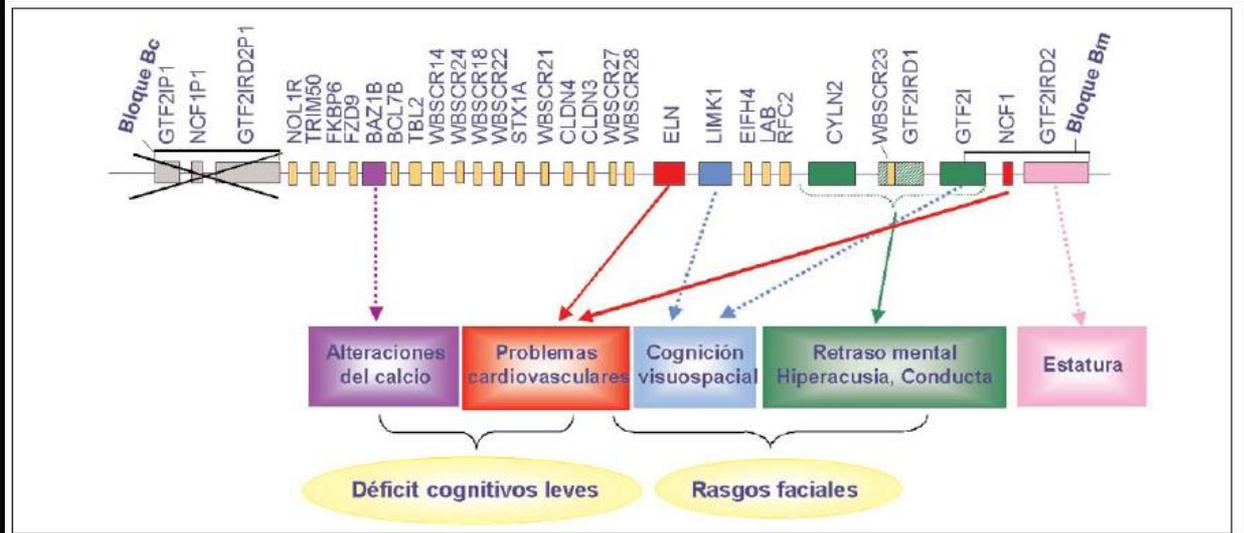
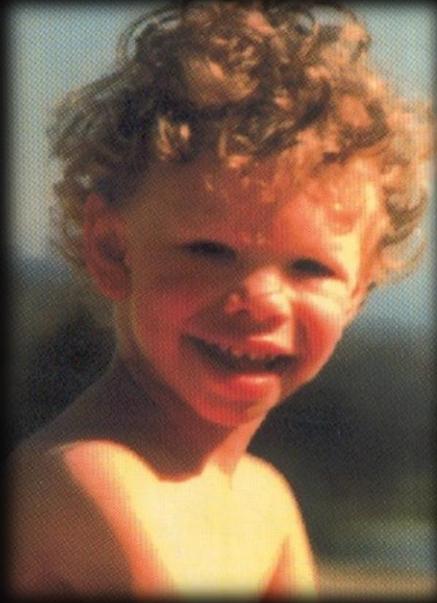
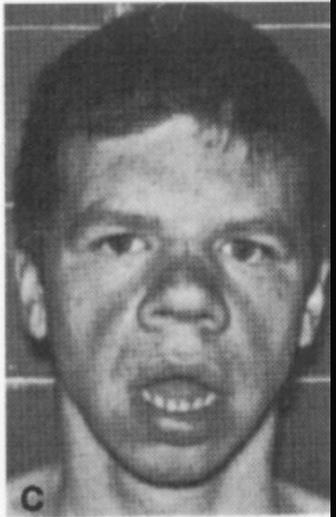


Figura 2. Mapa con los genes de la región 7q11.23 que se pierden en la deleción causante del síndrome de Williams y relación de los más relevantes con los rasgos del fenotipo en los que potencialmente participan. Las flechas continuas implican efectos claramente confirmados, mientras que las flechas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



NORMAL

SW



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

# 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

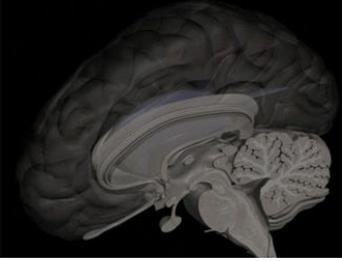
This diagnostic test evaluates 189 gene(s) for variants (genetic changes) that are associated with genetic disorders. Diagnostic genetic testing, when combined with family history and other medical results, may provide information to clarify individual risk, support a clinical diagnosis, and assist with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

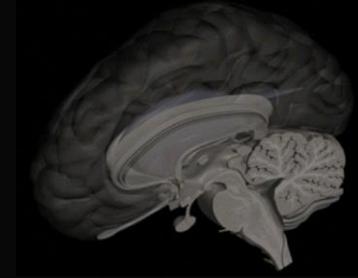
### Variant(s) of Uncertain Significance identified.

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

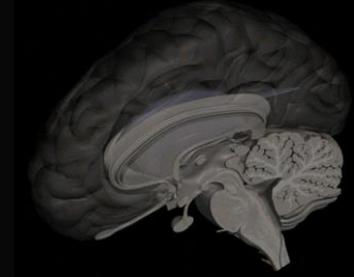
Extracción: 27/02/2021 8:19

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



## RESULT: CARRIER

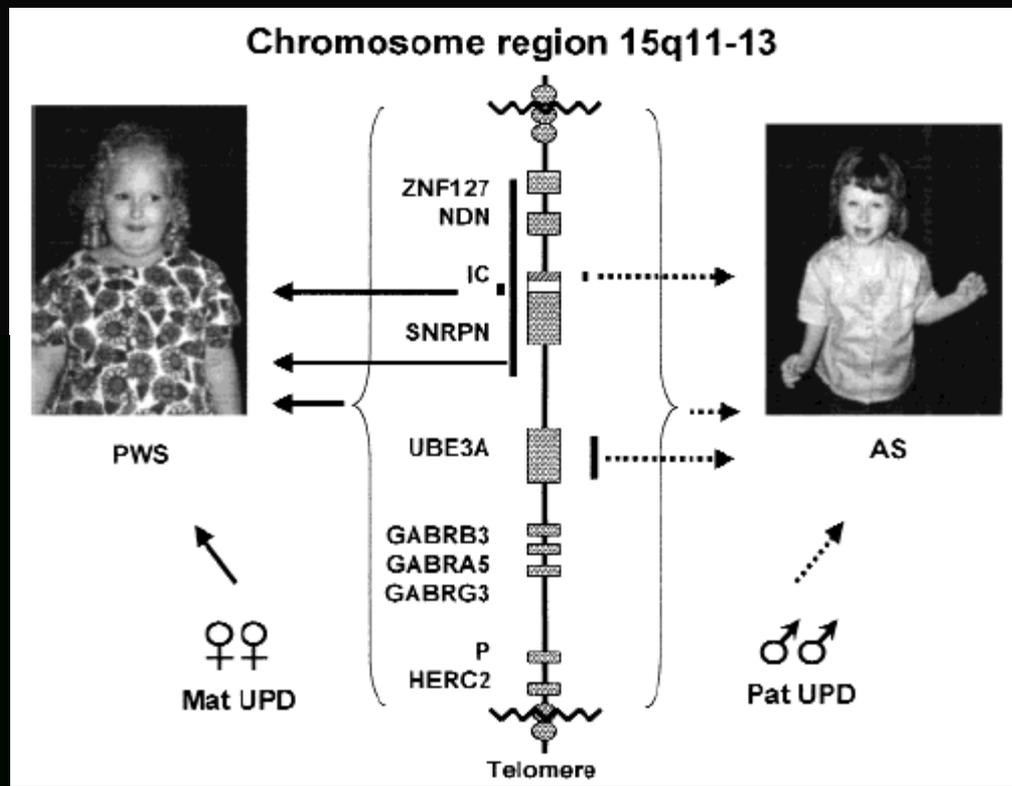
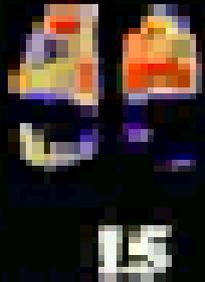
**One Pathogenic variant identified in DMD. DMD is associated with X-linked Duchenne and Becker muscular dystrophy.**

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

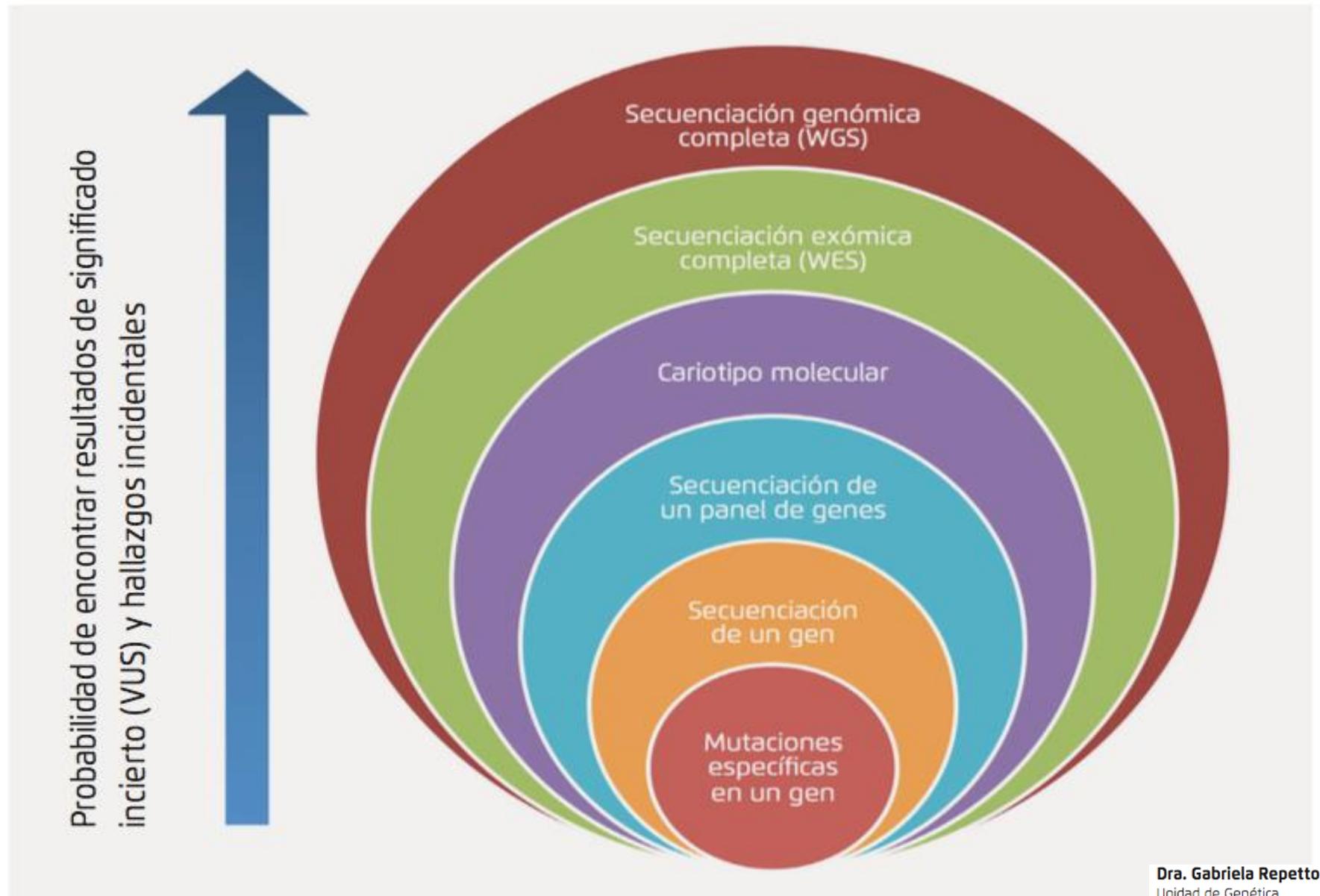
### About this test

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.

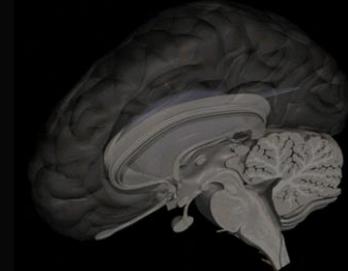
GENOPATÍAS POR  
IMPRONTA GENÉTICA:  
DETECCIÓN POR TEST  
DE METILACIÓN



**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 CARIOTIPO MOLECULAR MICRODELECCIONES-MICRODUPLICACIONES



Av El Líbano 5524  
Casilla 136-11  
Santiago - Chile  
Fax : 56 (2) 98-1489  
Fono : 56 (2) 98-1488



UNIVERSIDAD DE CHILE  
INSTITUTO DE NUTRICIÓN  
Y TECNOLOGÍA DE LOS ALIMENTOS  
Laboratorio de Genética y Enfermedades Metabólicas  
Neurogenética Molecular



Universidad de las  
Naciones Unidas  
Unidad de  
Investigación  
y Docencia

## INFORME ESTUDIO MOLECULAR HIBRIDACION GENOMICA COMPARADA MEDIANTE MICROARRAY (mCGH)

**Hipótesis Diagnóstica:** RDSM global  
**Manifestaciones:** mamilas invertidas, 46,XY

<b>Muestra:</b> Sangre	<b>Fecha Extracción:</b> 25/10/2018	<b>Fecha Informe:</b> 13/12/2018
<b>Examen N°:</b> CGH 430	<b>Plataforma:</b> ISCA CGH Microarray, 8x60K	
<b>Array ID:</b> 253174639702_2_1	<b>Genome assembly:</b> Feb. 2009 GRCh37/hg19	

**Técnica:** Se realizó una hibridación genómica comparada o mCGH en la muestra con control masculino sobre la plataforma comercial (8x60K, Agilent). Para su análisis bioinformático se ha empleado el algoritmo Aberration Detection Methods 2 (ADM-2) y se ha establecido en 3 el número mínimo de oligos consecutivos para considerar una aberración en el número de copias. La resolución media del array de 1 clon cada 5 kb en las regiones de máximo interés, detectando pérdidas o ganancias de material genómico desde 25 kb.

Control de calidad de la muestra: DLRS (Dispersión derivada del logaritmo de ratio): 0.2 (<0,30)

### RESULTADOS

Cromosoma y Banda	Categoría	Tipo	LogR	Pb Inicio	Pb Término	Tamaño (pb)	Genes OMIM*
2p12	Variante de significado incierto	Duplicación	0,42	76672634	77408004	735.371	-

\* Causantes de enfermedad, a la fecha del informe.

**RESULTADO ISCN 2016:**  
**arr[GRCh37] 2p12(76.672.634\_77.408.004)x3**

### CONCLUSIÓN:

En ninguna base de datos de pacientes o de controles se detectan variantes de similar tamaño y ubicación. Por otra parte, esta duplicación compromete parcialmente el gen *LRR7M4*, lo cual se ha reportado escasamente tanto en la base de datos DGV de controles como en la base de datos DECIPHER de pacientes. Las interpretaciones de estas duplicaciones en esta última base de datos han sido de significado incierto. En la literatura sólo se reporta un caso de delección parcial de *LRR7M4* en un paciente con TEA (Pinto, et al., 2010). Por último, este gen se expresa preferencialmente en el sistema nervioso central (Laurén et al., 2003) y tendría un rol en la transmisión sináptica de ciertas neuronas (Siddiqui et al., 2013). Por lo tanto, esta variante es de significado incierto.

Se recomienda estudiar a ambos progenitores para determinar si esta variante es heredada o "de novo", si la clínica así lo indica.

**COMENTARIOS:** Esta técnica no detecta los reordenamientos equilibrados, las poliploidías, las duplicaciones en mosaico, ni delecciones en mosaico con un porcentaje menor al 50%. Tampoco detecta mutaciones puntuales en las regiones analizadas. El(La) médico(a) derivador(a) es responsable de consultar las dudas sobre los resultados así como su re-análisis posterior.

## 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**

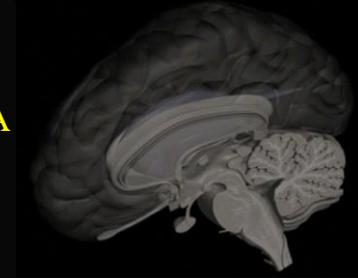
### INTERPRETACIÓN

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

### RECOMENDACIONES

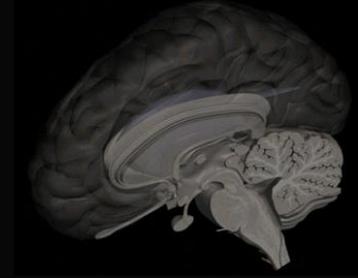
- Se recomienda proceder a la secuenciación del genoma completo que tiene una tasa de clarificación adicional del 15-18% en comparación con la secuenciación del exoma completo.
- Se recomienda asesoramiento genético.

# 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

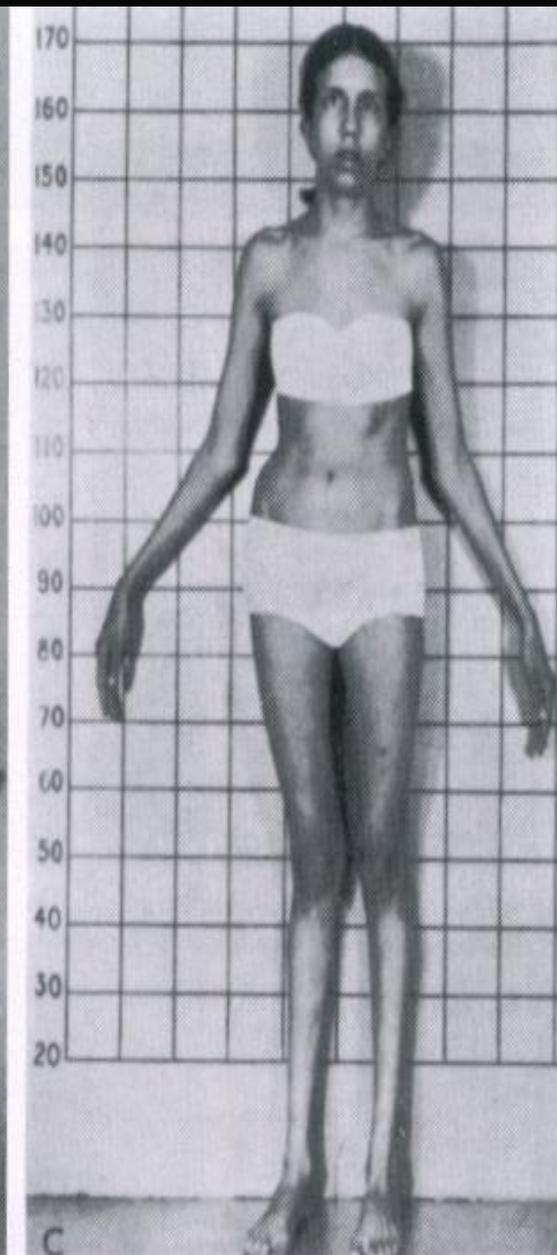
CARDIOPATÍAS-ANEURISMAS

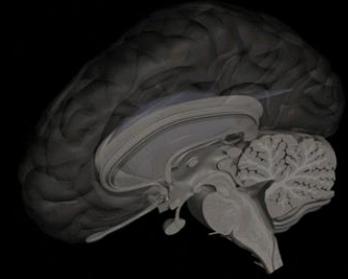
POCA GRASA CORPORAL

HIPOTONÍA MUSCULAR

LAXITUD ARTICULAR

ESCOLIOSIS, XIFOSIS



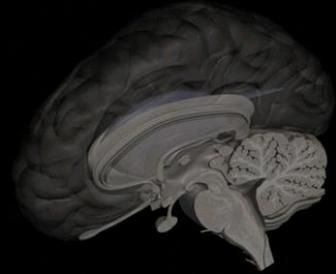


## DEFECTOS CONGÉNITOS (DISMORFIAS)

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



### In a family health tree,

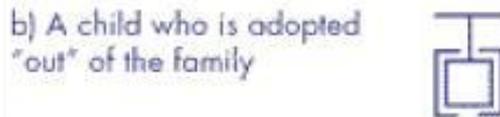
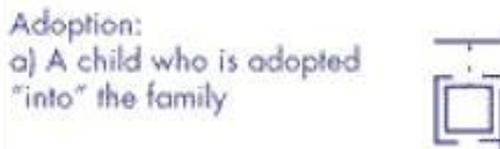
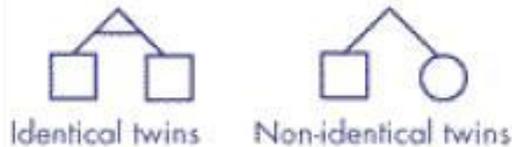
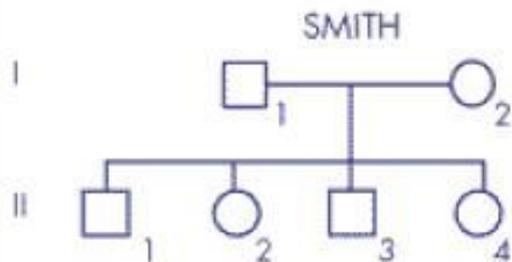
Each generation is on a separate line:

Males  Females 

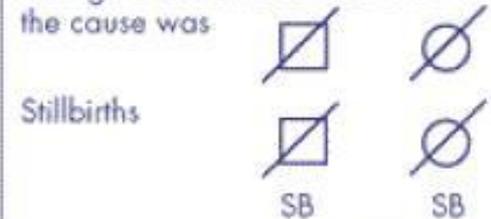
Marriage/Relationship 

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.



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

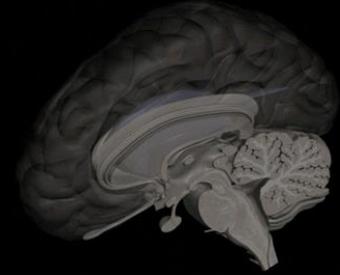


Termination of a pregnancy 

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

Heterozygote (Genetic carrier) 

Your patient 



# Farmacogenética

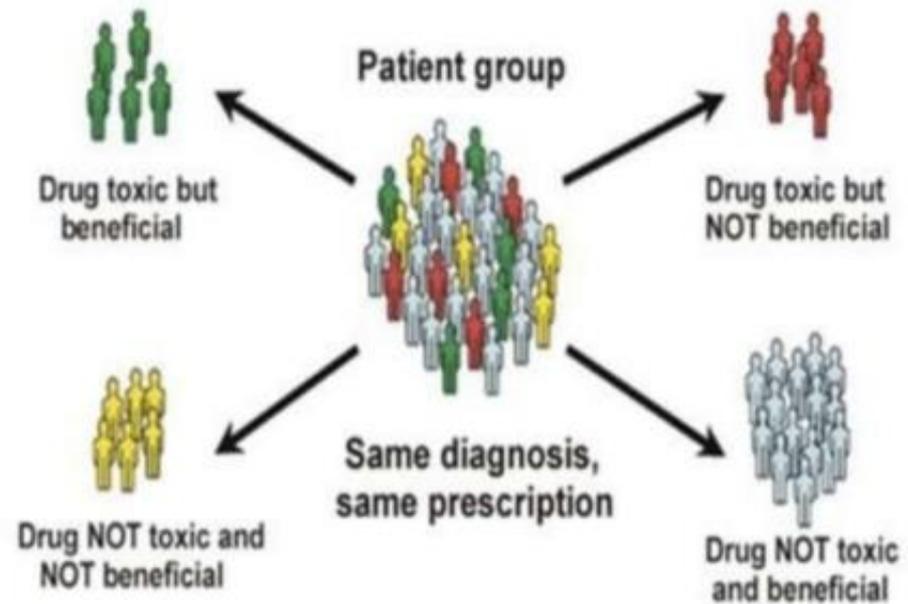
(término introducido en 1947, A Motulsky)

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](http://www.geneclinics.org)

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

NORD (National Organization of Rare Disorders): [www.rarediseases.org](http://www.rarediseases.org)

## Objetivos clase Neurogenética:

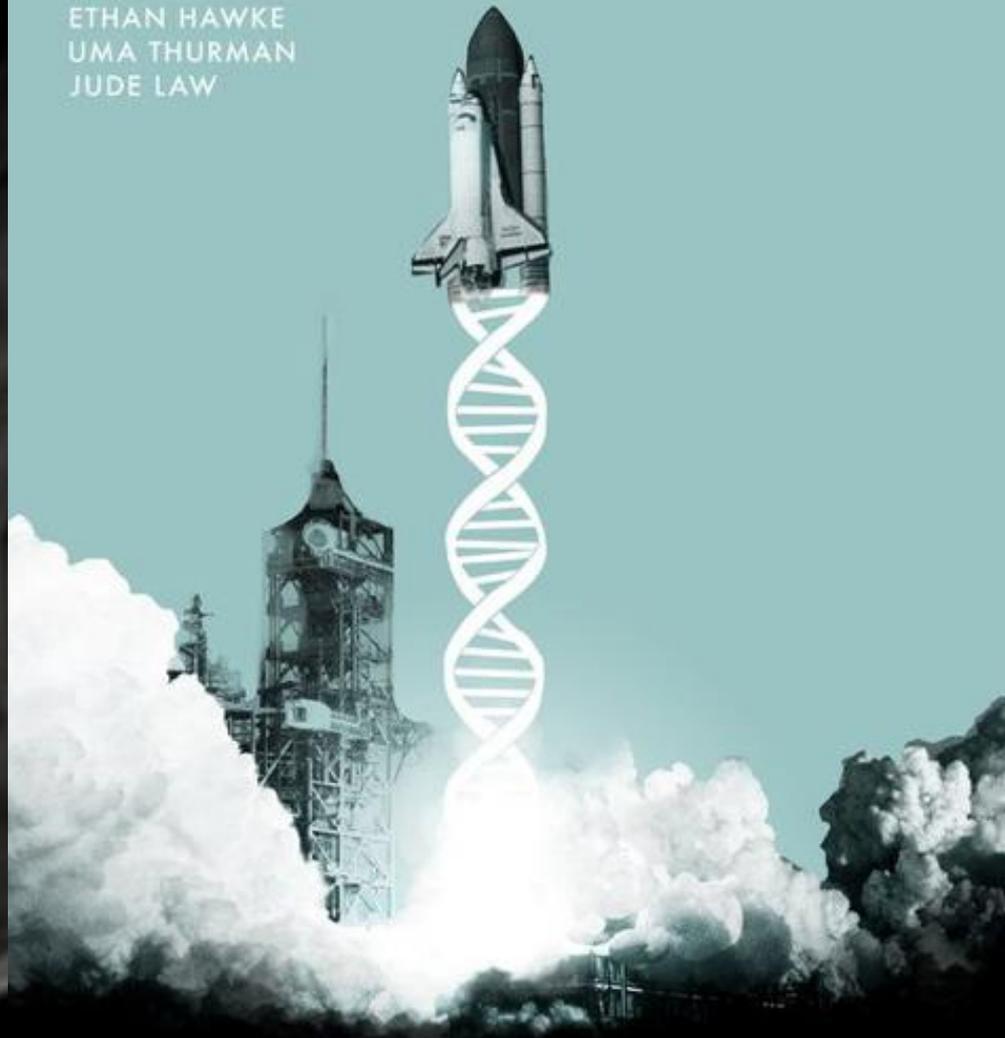
- Conocer la importancia de las patologías de tipo genético en pacientes con cuadros de presentación neurológica en niños y adolescentes
- Conocer los diferentes tipos de herencia Mendeliana y no Mendeliana
- Conocer los diferentes tipos de herramientas diagnósticas en genética
- Conocer las principales 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

