

# **CURSO BIOLOGÍA MOLECULAR APLICADA AL DIAGNÓSTICO MÉDICO: Diagnóstico molecular de Enfermedades Hereditarias**



Dra. M. Fernanda Madeira  
Héritas  
Medicina de precisión  
27/08/20



# GENÉTICA MÉDICA

- Ciencia que estudia la influencia de la herencia y de los factores genéticos sobre la salud y la enfermedad.
- Aplicación clínica en diagnóstico, tratamiento y prevención.



# Defectos congénitos (DC):

“TODA ANOMALÍA DEL DESARROLLO PRESENTE AL NACIMIENTO”

- DETECTABLE AL NACIMIENTO O NO
- MORFOLÒGICA, ESTRUCTURAL, FUNCIONAL O MOLECULAR
- EXTERNA O INTERNA
- FAMILIAR O ESPORÀDICA
- RELEVANCIA CLÌNICA VARIABLE
- ÒNICA O MÙLTIPLE



# Defectos o trastornos congénitos más comunes:

- 1° Cardiopatías congénitas (8/1000 RNV).
- 2° Defectos del tubo neural (DTN). (1/1000 RNV).
- 3° Anomalías cromosómicas: Síndrome de Down (1/660 RNV).

## PREVALENCIA:

- 3-5% Recién nacidos vivos (RNV) presenta un defecto congénito grave, la mayoría con etiología genética. Proporción de mortalidad infantil 10 - 25%.
- 5% Enfermedades con influencia genética en menores de 25 años.
- 60% de los individuos a lo largo de la vida.



# Espectro causal de las enfermedades:

- Predominantemente etiología genética:

Desordenes cromosómicos.

Desordenes monogénicos.

- Herencia multifactorial: Interacción de factores genéticos (herencia poligénica)“susceptibilidad genética y factores medio-ambientales”.
- Principalmente por factores medio-ambientales: Carencias nutricionales (déficit de yodo o ácido fólico). Enfermedades maternas (diabetes e hipertensión arterial). Infecciones maternas (Sífilis, Rubeola, Zika). Exposición materna a medicamentos (ácido valproico), drogas (alcohol, tabaco, etc.). Contaminantes químicos. Radiación dosis elevadas.



# 3 de marzo

## DÍA MUNDIAL DE LOS DEFECTOS DE NACIMIENTO



Las anomalías congénitas son la segunda causa de muerte en los niños **menores de 5 años** en América.

### Algunas medidas claves preventivas:



Ingesta suficiente de ácido fólico y yodo durante el embarazo.



Vacunación contra la rubéola a las mujeres.



Cuidados prenatales adecuados.



En el mundo, afectan a **1 de cada 33** bebés y causan **3,2 millones** de discapacidades al año.



Rare diseases currently affect **5%** OF THE WORLDWIDE POPULATION



Article 'Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database', European Journal of Human Genetics (2019)

#RareDiseaseDay  
29 FEBRUARY 2020



**300** MILLION PEOPLE WORLDWIDE living with a rare disease

Article 'Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database', European Journal of Human Genetics (2019)

#RareDiseaseDay  
29 FEBRUARY 2020



Ale G.  
**RAREDISEASEDAY.ORG**

**Genéticamente Incorrecta**



# Enfermedades poco frecuentes

- Frecuencia: <1 / 2000 habitantes
- Colectivamente las enfermedades poco frecuentes: afectar 1 / 17 individuos en algún momento de su vida.
- Existen aproximadamente 7000 enfermedades poco frecuentes.
- 50% casos diagnosticados son niños.
- 50% pueden aparecer en la edad adulta.
- 80% tienen un origen genético conocido.





# Estudios genéticos en distintas etapas de la vida:

Enfermedades genéticas:  
Cromosómicas o Génicas.

Etapa primera infancia:  
RN-3 a 4 años.

Etapa prenatal:  
Investigar anomalías cromosómicas.

Etapa Preconcepcional:  
Investigar estado de portador.  
Panel genes asociados a Enf. con Herencia AR.  
Ej. Fibrosis quística.  
Incidencia:  $1/2500$ .  
Portadores:  $1/40$ .

Niñez temprana:  
Desde 3-6 años.

Niñez intermedia:

Desde los 6-11 años.

Adolescencia:  
Desde 11-17 años.



Etapa de la juventud:  
Aprox. 18-35 años.

Etapa madurez:  
36-50 años.  
Adultez madura:  
50-65 años.

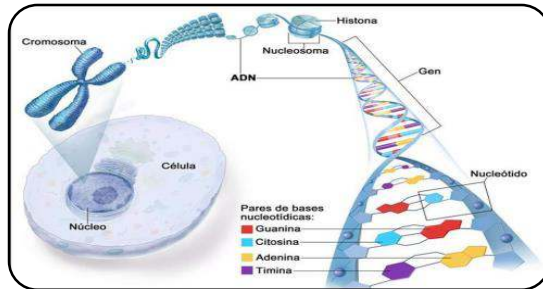
Tercera edad:  
empieza 65 años.

“Enfermedades con herencia multifactorial”:  
DBT- HTA-  
Cáncer.



## Genotipo:

“constitución o carga genética de un individuo”



## Fenotipo:

“expresión o apariencia externa”



Influenciado por el medio-ambiente

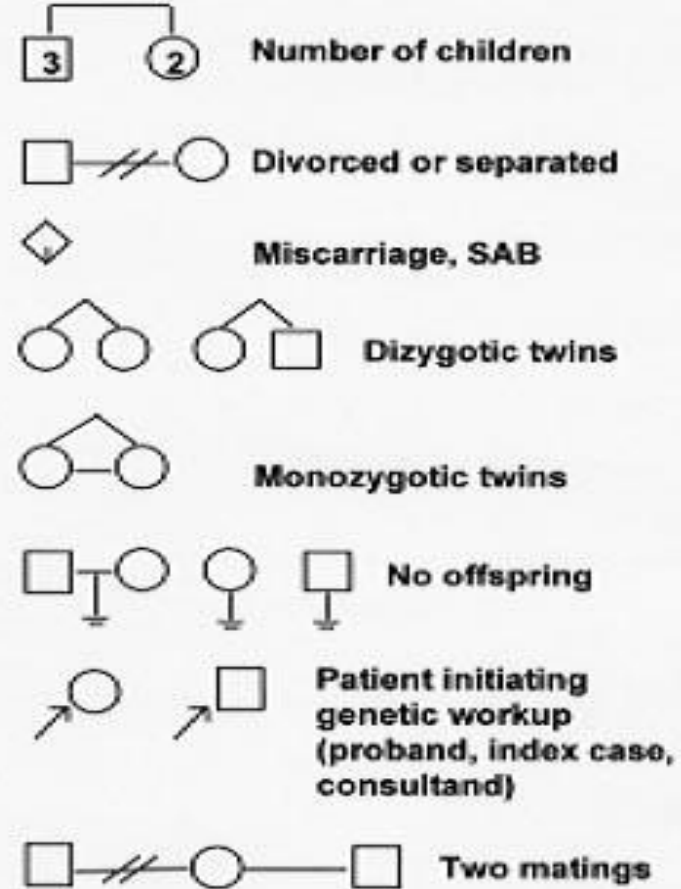


# Cómo estudio patología con probable etiología genética?

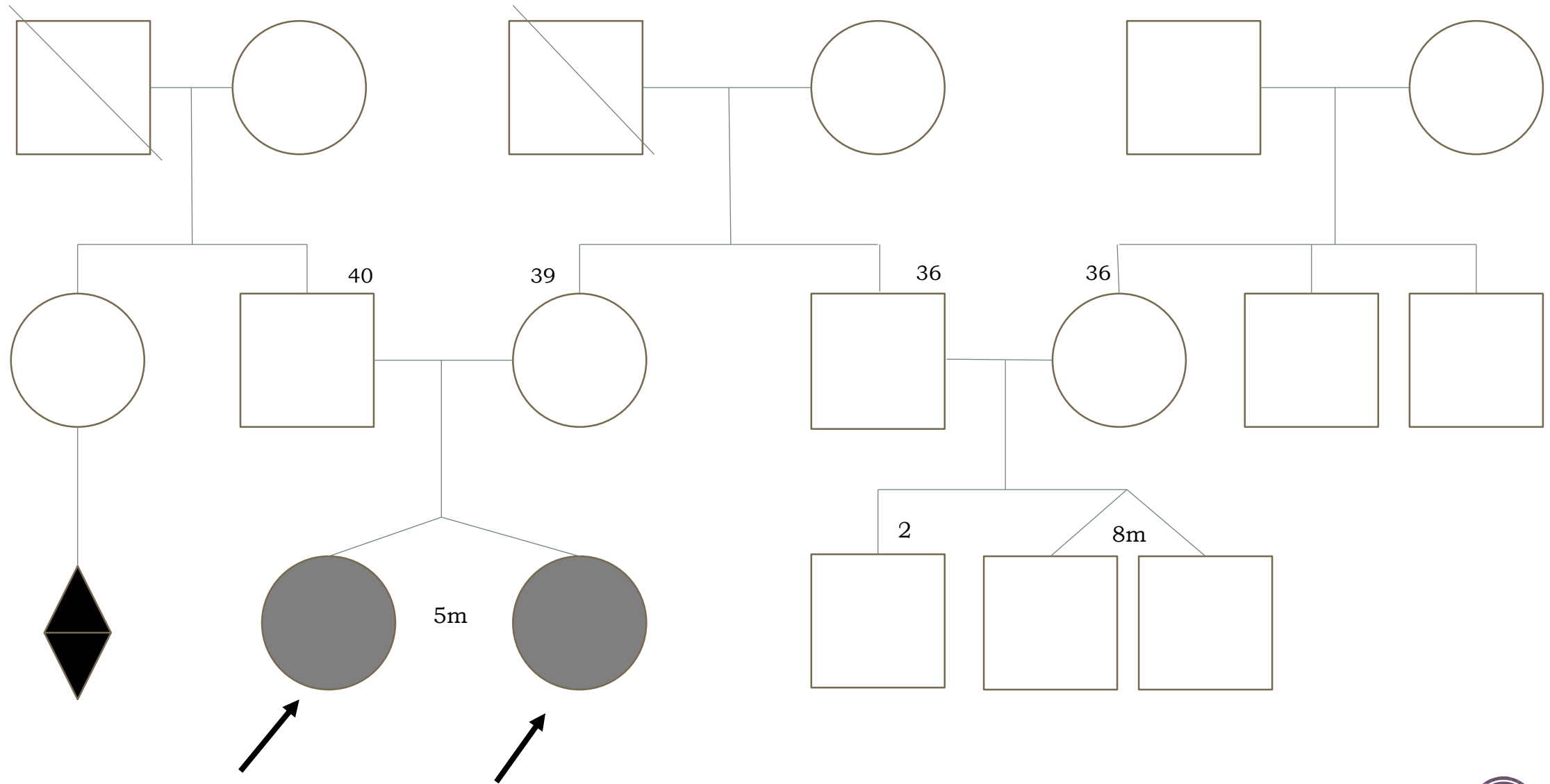
- 1) Historia clínica.
- 2) Genealogía.
- 3) Examen físico.
- 4) Estudios complementarios.
- 5) Evaluaciones por especialistas.
- 6) Planteos diagnósticos. Diagnósticos diferenciales.
- 7) Solicitud de estudios moleculares. Planteos de algoritmos diagnósticos.
- 8) Asesoramiento genético pre-test genético: Ventajas y desventajas. Hallazgos 2°.
- 9) Consentimiento informado.
- 10) Asesoramiento post-test genético.



# Genealogía:



1° caso clínico



# 1º Caso clínico

- Antecedentes: Embarazo gemelar. Biorial-Biamniótico. Prematurez.

- Neonatología:

1º gemelar cardiopatía compleja: Comunicación interauricular (CIA)-Ventrículo izquierdo hipoplásico-Cayado aorta pequeño.

2º gemelar: FOP (foramen oval permeable).

- Antecedentes patológicos: Muguet crónico. Neumonitis al mes y medio de vida.

- UTIP: Consulta genética (2º opinión) a los 5 meses de 1º gemelar internada para estudio. Sospecha de Síndrome de Di-George? o Cardiopatía congénita aislada?

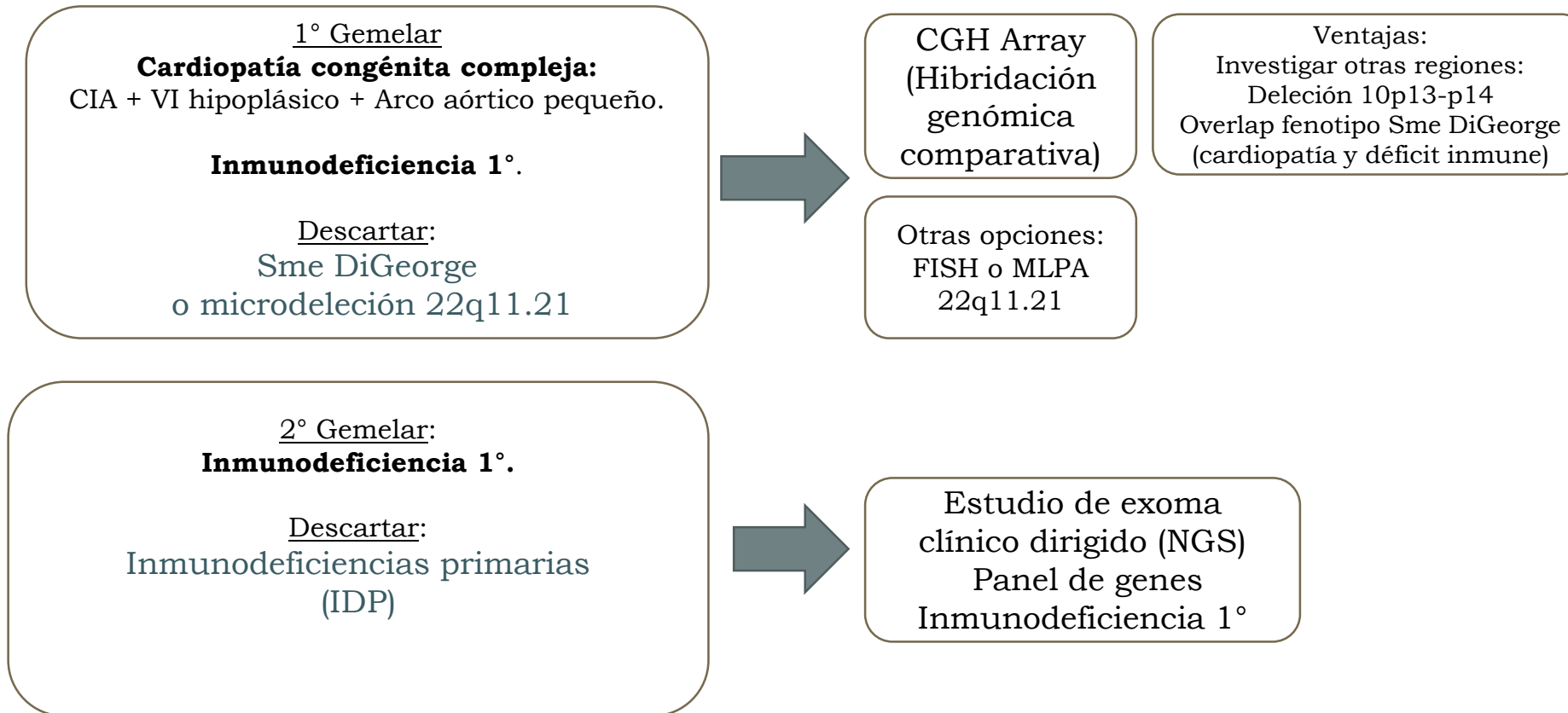
- Examen físico 1º gemelar: Facies plana. Arcos superciliares chatos. Hendiduras palpebrales levemente descendentes. Puente nasal deprimido. Nariz corta. Orejas con rotación posterior. Fenotipo peculiar, inespecífico.

- Evaluación inmunología: Se identifica leucopenia (linfopenia). LB: muy disminuidos. LT: Normales. Inmunoglobulinas: Normales.

- Se interna a la 2º gemelar para estudio: Se identifica leucopenia (Linfopenia). Disminución Ac (IgG, IgM).



# Planteos diagnósticos:



# Resultados

1° Gemelar: CGH Array no detecta microdeleciones/microduplicaciones.

2° Gemelar: Exoma clínico dirigido a inmunodeficiencias primarias informa detección de dos variantes

GEN (*MIM)	Cambio detectado <sup>1</sup>			Significado clínico <sup>2</sup>	Referencia Frecuencia alélica <sup>3</sup>
	Condición Profundidad (alelo salvaje / alelo mutado)	RefSeq NM_000022.2	Proteína NP_000013.2		
ADA (*608958)	Heterocigosis 280(145:135)	c.730delG	p.Glu244LysfsTer67	Patogénica	ND
	Heterocigosis 298(153:145)	c.254A>T	p.Glu85Val	Probable Patogénica	ND





# OMIM®

## Online Mendelian Inheritance in Man®

### An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders

Updated August 21, 2020

Advanced Search : [OMIM](#), [Clinical Synopses](#), [Gene Map](#)

## GeneReviews® - NCBI Bookshelf

Gene <sup>1</sup>	Method	Proportion of Probands with Pathogenic Variants <sup>2</sup> Detectable by Method
ADA	Sequence analysis <sup>3</sup>	>90% <sup>4</sup>
	Gene-targeted <a href="#">deletion/duplication analysis</a> <sup>5</sup>	~3% <sup>6</sup>

## Phenotype-Gene Relationships

<1% Actividad enzimática ADA ←

5-80% Actividad enzimática ADA ←

Location	Phenotype	Phenotype MIM number	Inheritance	Phenotype mapping key	Gene/Locus	Gene/Locus MIM number
<a href="#">20q13.12</a>	Severe combined immunodeficiency due to ADA	<a href="#">102700</a>	<a href="#">AR</a> , <a href="#">SMo</a>	<a href="#">3</a>	ADA	<a href="#">608958</a>
<a href="#">20q13.12</a>	Adenosine deaminase deficiency, partial	<a href="#">102700</a>	<a href="#">AR</a> , <a href="#">SMo</a>	<a href="#">3</a>	ADA	<a href="#">608958</a>



# Importancia diagnóstico precoz

## ➤ Asesoramiento genético familiar:

Inmunodeficiencia combinada severa debido a deficiencia de ADA es una patología con herencia autosómica recesiva. RR 25% para cada futura gesta.

Prevalencia: 1-9/1000000

## Recomendaciones:

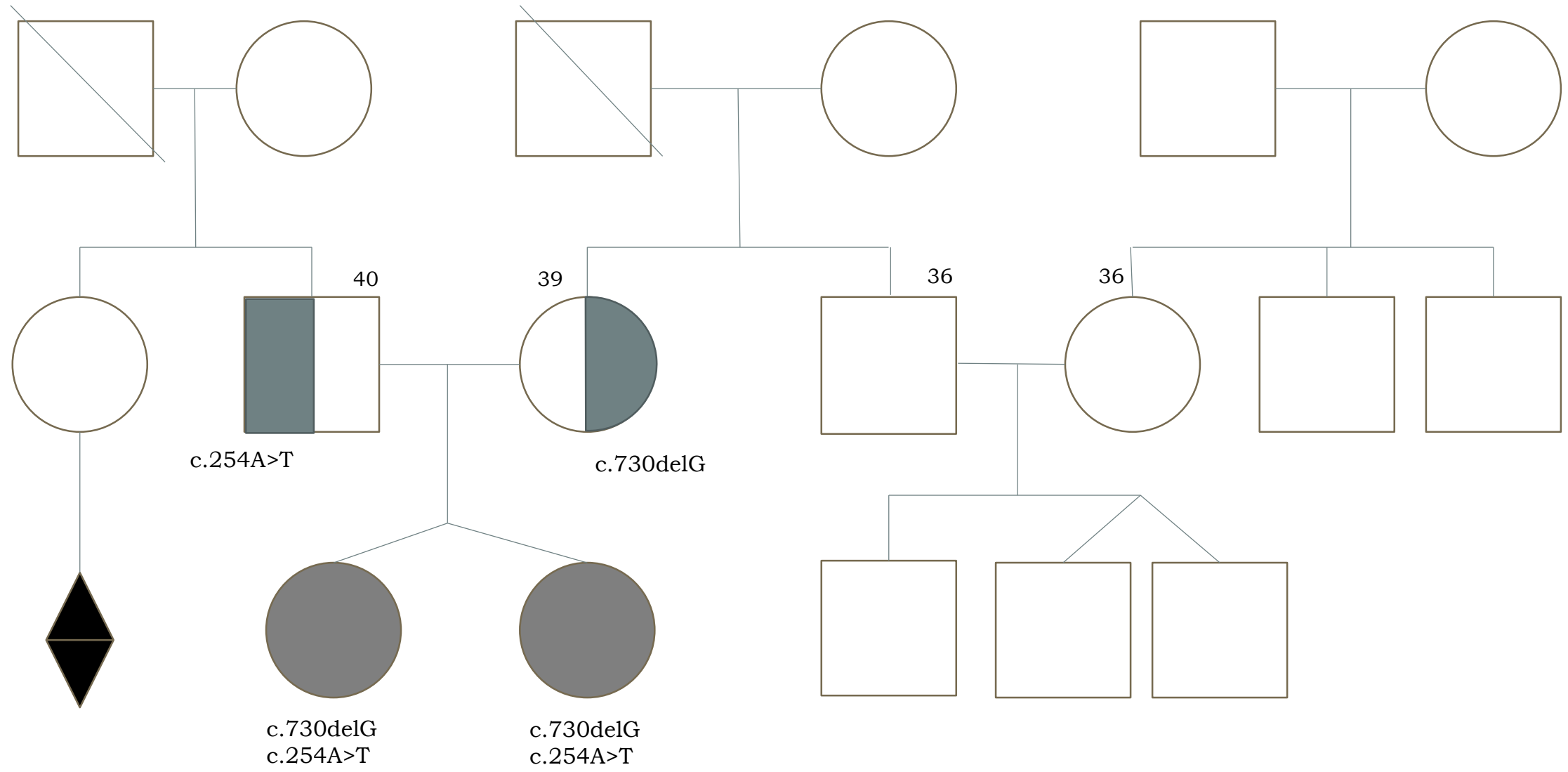
Secuenciación Sanger de las variantes a ambos progenitores, a fin de confirmar la presencia en posición *trans* (distintos alelos) compatible con patrón de herencia y estudio 2° gemelar.

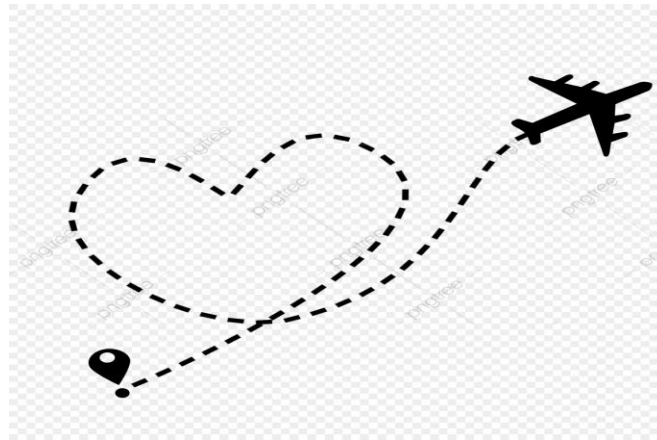
## ➤ Tratamientos alternativos:

- 1) Trasplante de MO/Stem cell desde un hermano sano HLA-idéntico o familiar cercano.
- 2) Terapia de reemplazo enzimática (TRE).
- 3) Terapia génica.



1° caso clínico

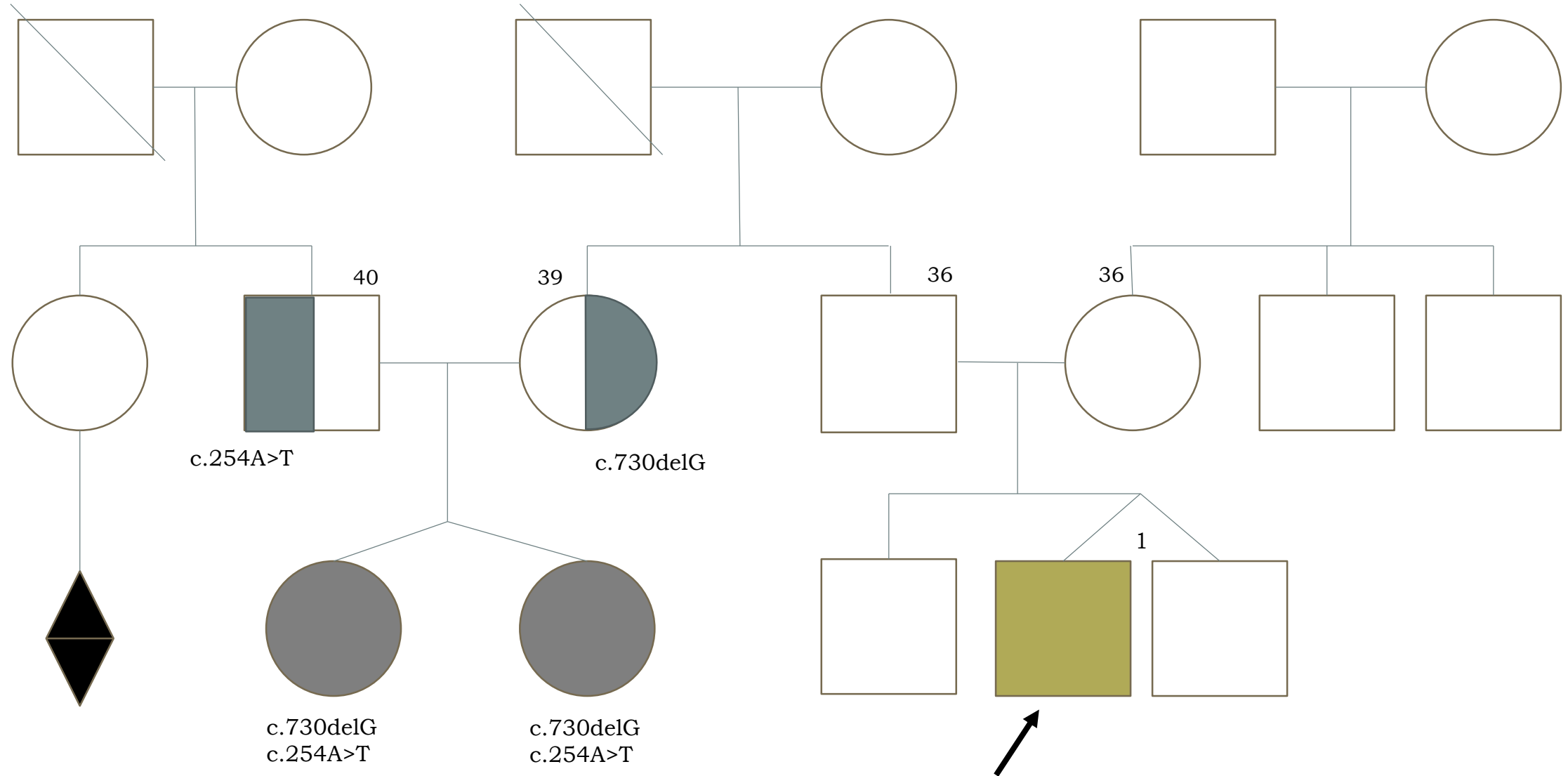




Tratamiento completo:  
Terapia Génica (Italia)



2° caso clínico



# 2º caso clínico

- Antecedentes: Embarazo espontáneo. Bicorial-Biamniótico. Padres (36 años) sanos, no consanguíneos. Hermano sano de 2 años y medio.
- Nacimiento por cesárea, posición podálica. EG: 38º semanas.
- 1º Gemelar PN: 2860 grs. 2º Gemelar PN: 2680 grs.
- Neonatología: Distrés respiratorio transitorio.
- Motivo consulta genética: 1º Gemelar de 1 año de edad en estudio por retraso de pautas madurativas: No logra sedestación. Intenta trípode. (2º Gemelar da pasos).
- Estudios complementarios: 1) Screening neonatal, FO y OEA normales. 2)RMI de SNC y Columna normal. 3) EEG normal. 4) Laboratorio rutina normal. 5) Laboratorio neuro-metabólico normal. 6) “Pendiente PEAT”.
- Examen físico: Fenotipo inespecífico. Asimetría de cráneo. Cuello corto. Posición preferencial de la cabeza hacia la izquierda. Frente bombé. Cejas rectas. Buen seguimiento ocular. Nariz corta y labio superior fino. Crecimiento en parámetros normales.



# Planteos diagnósticos

## DATOS POSITIVOS:

- ✓ Retraso madurativo
- ✓ Fenotipo inespecífico



Investigar Síndromes de microdelección/microduplicación  
Solicito: Estudio CGH Array  
“No se realiza”.

- ✓ PEAT: Hipoacusia profunda bilateral
- ✓ RMI oídos: Normal.
- ✓ Pendiente colocación de implantes cocleares.

Se revalora al paciente



Estudio de exoma clínico dirigido a paneles de genes asociados a: Hipoacusia.  
Retraso madurativo.  
Síndrome de Klippel Feil.  
Síndrome de CHARGE.



# Resultados

En el paciente en estudio se han priorizado las variantes que se resumen a continuación:

GEN (OMIM*)	Cambio detectado <sup>1</sup>				
	Condición Profundidad (Frecuencia alélica %)	RefSeq NM_000260.4	Proteína NP_000251.3	Significado clínico <sup>2</sup>	Referencia Frecuencia alélica <sup>3</sup>
MYO7A (*276903)	Heterocigosis 641 (0.51)	c.3719G>A	p.Arg1240Gln	Patogénica	rs111033178 7.5e-05
	Heterocigosis 223 (0.26)	c.3804delC	p.Thr1269ProfsTer5	Patogénica	rs1392201948 ND





\* 276903

## MYOSIN VIIA; MYO7A

*Alternative titles; symbols*

MYOSIN, UNCONVENTIONAL, FAMILY VII, MEMBER A; MYU7A

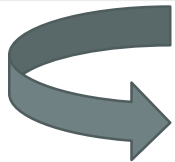
*HGNC Approved Gene Symbol:* MYO7A

*Cytogenetic location:* 11q13.5 *Genomic coordinates (GRCh38):* 11:77,128,191-77,215,240 (from NCBI)

### Gene-Phenotype Relationships

[View clinical synopses as a table](#)

Location	Phenotype	Phenotype MIM number	Inheritance	Phenotype mapping key
11q13.5	Deafness, autosomal dominant 11	601317	AD	3
	Deafness, autosomal recessive 2	600060	AR	3
	Usher syndrome, type 1B	276900	AR	3



[Hipoacusia congénita profunda + Retinitis pigmentosa prepuberal + Disfunción vestibular]

#### ➤ Recomendaciones:

Secuenciación Sanger de las variantes a ambos progenitores, a fin de definir si están presentes en el mismo alelo (*cis*) o diferentes (*trans*).

“Heterogeneidad genética”

2 tipos:

-Heterogeneidad de Locus:

Un fenotipo causado por mutaciones diferentes en más de locus génico.

Ej. Retinitis pigmentosa.

-Heterogeneidad alélica:

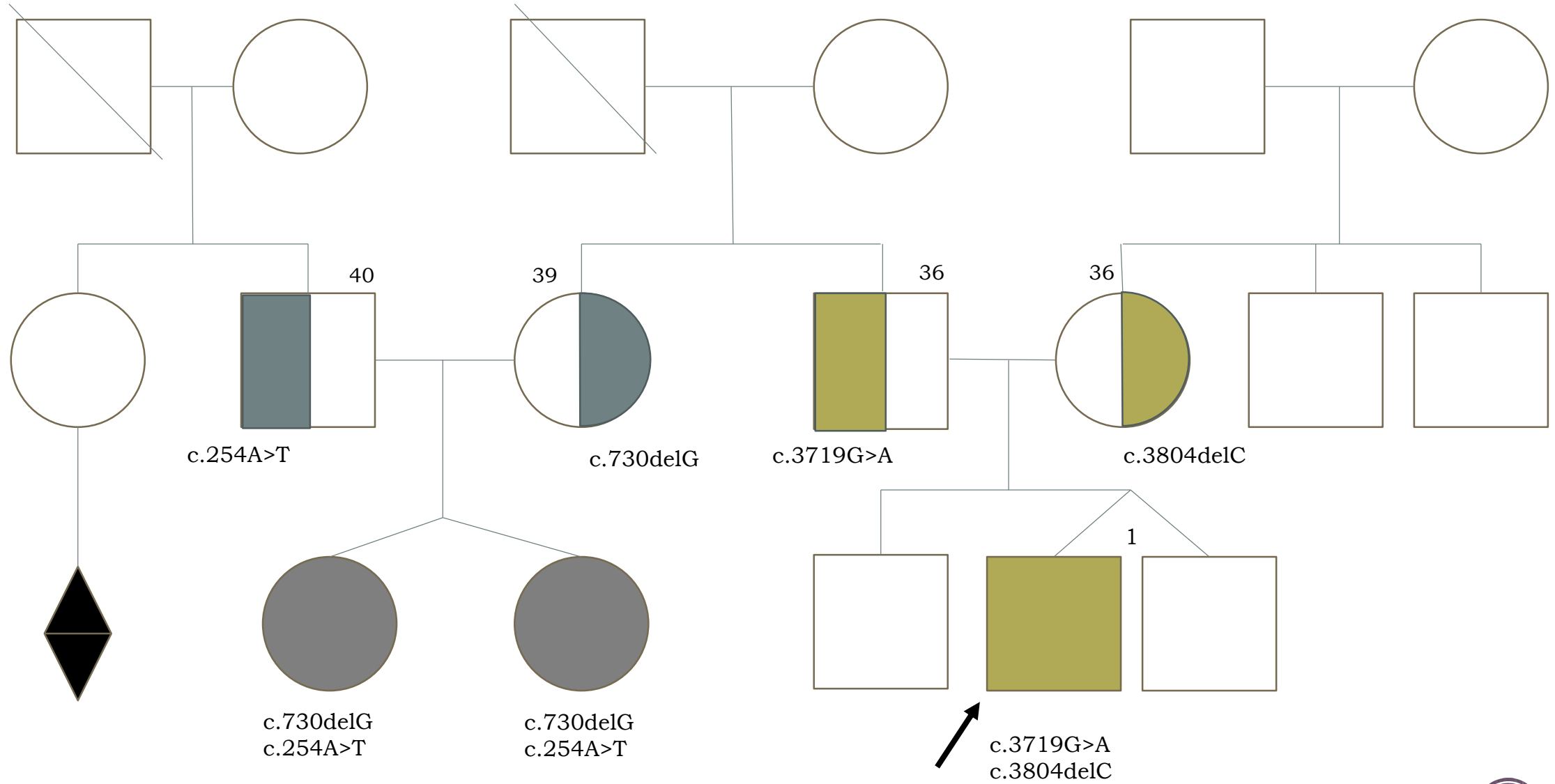
Mutaciones diferentes en un mismo gen producen distintas manifestaciones clínicas o cuadros clínicos diferentes “Desordenes alélicos de un gen”

Ej. Síndrome de Usher

**Frecuencia: 4-17/100000**



2° caso clínico



# Asesoramiento genético

Desordenes alélicos autosómicos recesivos (AR) asociados a variantes patogénicas bialélicas (en homocigosis o heterocigosis compuesta) en gen *MYO7A*:

Paciente:

- Hipoacusia autosómica recesiva tipo 2 (DFNB2)?
- Síndrome de Usher tipo 1B (USH1B)?

Pareja:

Riesgo de recurrencia 25% para cada futura gesta.

Pareja y hermanos:

Desorden alélico autosómico dominante (AD) asociado a variantes patogénicas en heterocigosis en gen *MYO7A*:

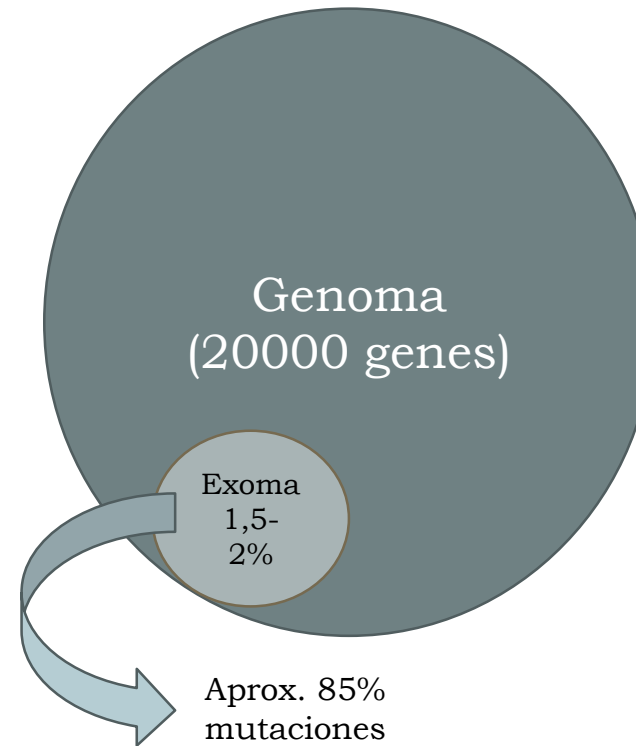
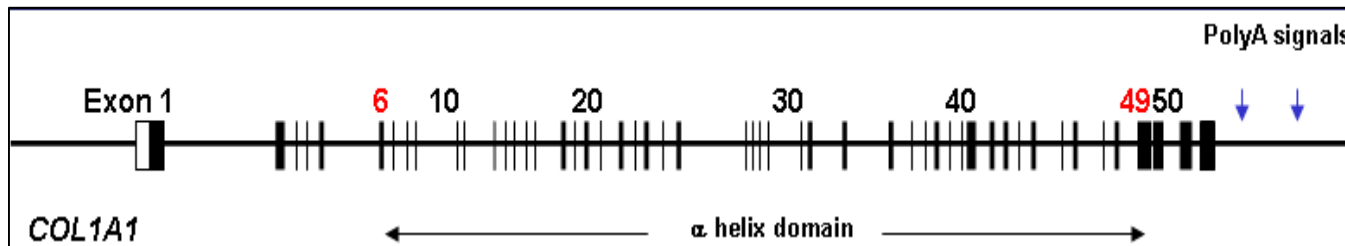
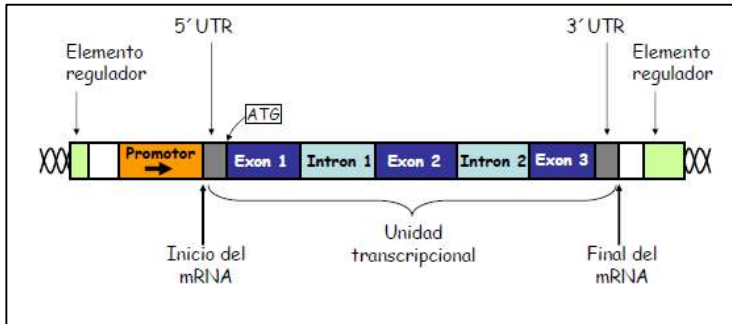
- Hipoacusia autosómica dominante 11(DFNA11): Gradual pérdida de la audición con edad de comienzo variable (rango de infancia-adulto).

Tratamiento: Al momento terapias en investigación.

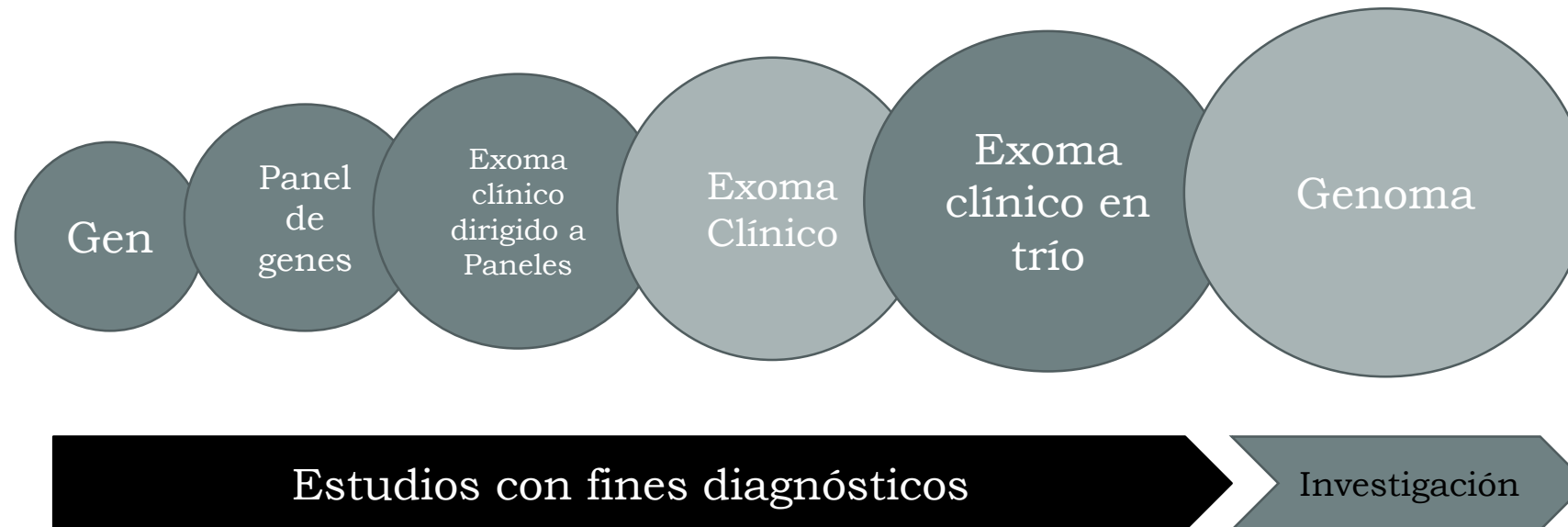


# Que es un Exoma?

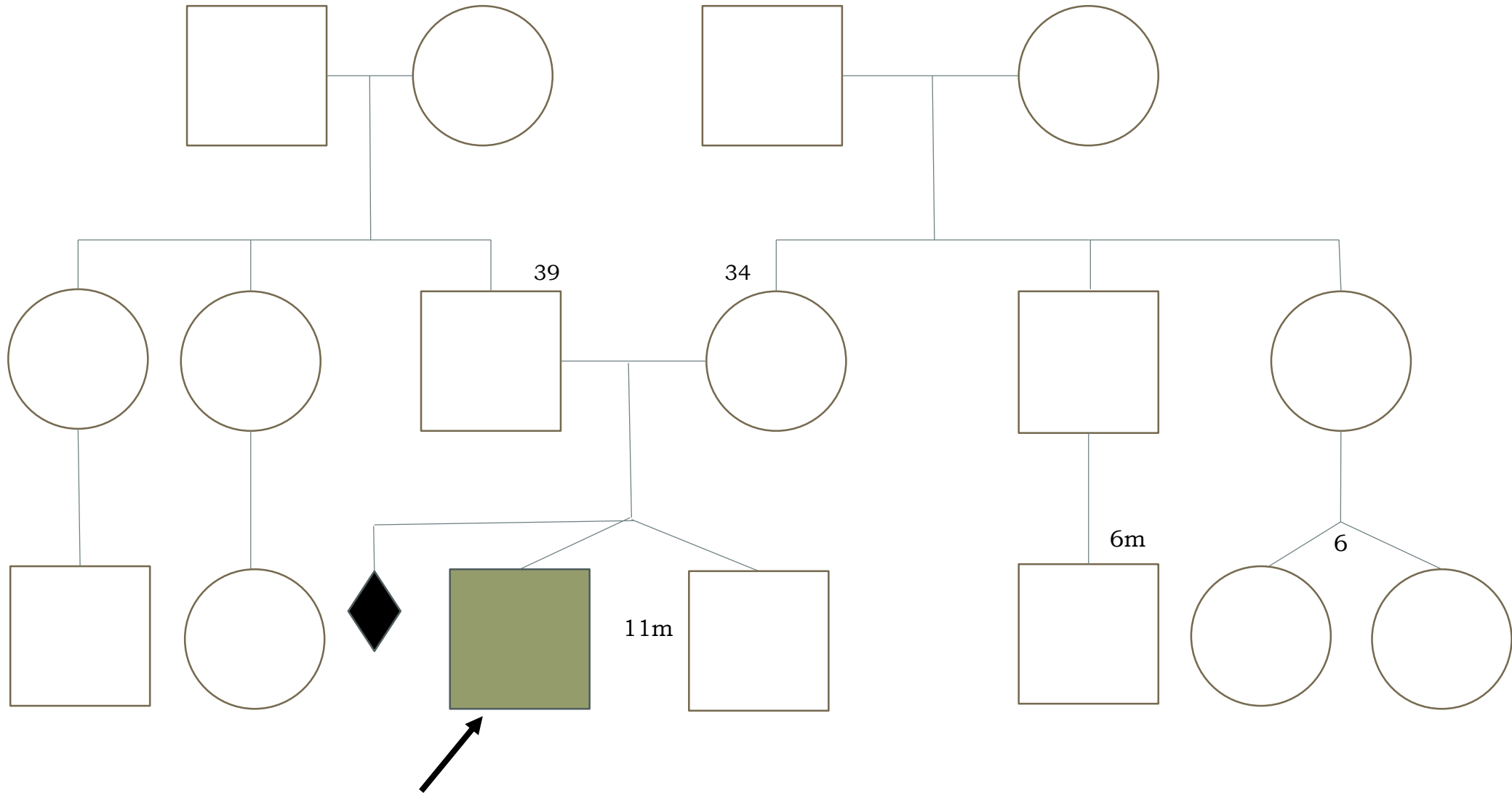
Regiones exónicas (codificantes) + Regiones intrónicas adyacentes +/-10pb de los genes.



# Estudios secuenciación NGS (Next generation sequencing)



3° caso clínico



# 3° caso clínico

- Segunda gesta de pareja no consanguínea. EM 34 años con DBT insulino-dependiente (desde 14 años) e hipotiroidismo. EP 39 años, sano.
- Primera gesta AB espontáneo.
- 2° gesta: Embarazo buscado. Gemelar Bicorial-Biamniótico. Diagnóstico de polihidramnios y agenesia de cuerpo calloso en 1° gemelar.
- Amenaza de parto prematuro (APP) 26-27°semanas con fisura de bolsa, internación por 3 semanas.
- Nacimiento por cesárea. Prematurez. EG: 29°sem.
- PN: 1°gemelar: 1275 grs./2° gemelar 1115 grs.
- Neonatología: Internación aprox. 4 meses.
- Se realizó IC Genética: *Cariotipo normal* (informe en epicrisis de Neo).



# Datos positivos

- ✓ 1° Gemelar (Bicorial-Biamniótico).
- ✓ Polihidramnios.
- ✓ Agenesia de cuerpo calloso (ACC)
- ✓ Prematurez.
- ✓ Fisura de paladar medial posterior.
- ✓ Malformación de laringe. Broncodisplasia pulmonar. Traqueostomía.
- ✓ Trastorno de la deglución severo. Gastrostomía.
- ✓ PEAT: Leve descenso del umbral auditivo.
- ✓ Microcefalia (<3DS). Peso y talla DLN para Edad Corregida.
- ✓ Fenotipo peculiar inespecífico: Braquicefalia severa. Frente amplia con prominencia de frontales. Arcos superciliares chatos. Párpados superiores cortos. Nariz de base ancha. Fisura de paladar medial posterior. Pectus carinatum.





# Planteos diagnósticos? Algoritmo de estudio?

Paciente:  
Múltiples anomalías  
Fenotipo peculiar-inespecífico



Sospecha patología cromosómica?

**Cariotipo normal**

Investigar síndromes de microdelección/microduplicación?

Solicito:

**CGH array** (Hibridación Genómica Comparativa)



# Resultado CGH

Duplicación pericentromérica aparentemente en mosaico en la región cromosómica 8p12-p11.1 (8.04 Mb).

Marcador supernumerario del Cromosoma 8?

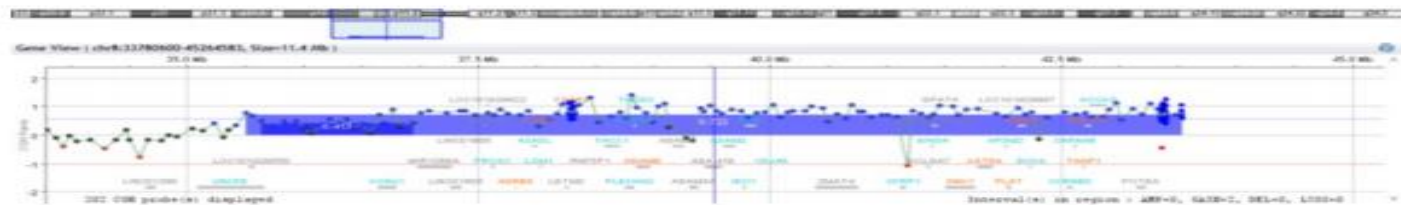
Mayoría casos reportados con marcador del cromosoma 8 son en mosaico.

Variable manifestaciones:  
Asintomático.

Severo retraso del desarrollo.  
Anomalías SNC (ACC)

Tipo de cambio	Localización cromosómica	Coordenadas genómicas (hg19/GRCh37)	Tamaño Mínimo	Genes contenidos en la zona	Clasificación
Duplicación	8p12-p11.1	8:35503198-43541986	8.04 Mb	Anexo	Patogénica

Imagen representativa de la región 8p12-p11.1 (8.04 Mb)



**Genes contenidos en la región 8p12-p11.1:** *UNC5D, LOC101929550, KCNU1, MIR1268A, LINC01605, ZNF703, LOC101929622, LOC102723701, ERLIN2, LOC728024, PROSC, ADGRA2, BRF2, RAB11FIP1, GOT1L1, ADRB3, EIF4EBP1, ASH2L, STAR, LSM1, BAG4, DDHD2, PLPP5, WHSC1L1, LETM2, FGFR1, C8orf86, RNF5P1, TACC1, PLEKHA2, HTRA4, TM2D2, ADAM9, ADAM32, ADAM5, ADAM3A, LOC100130964, ADAM18, ADAM2, IDO1, IDO2, C8orf4, ZMAT4, SFRP1, GOLGA7, GINS4, LOC102723729, GPAT4, NKX6-3, ANK1, MIR486-1, MIR486-2, KAT6A, AP3M2, PLAT, LOC101929897, IKBKB, POLB, DKK4, VDAC3, SLC20A2, SMIM19, CHRN3, CHRNA6, THAP1, RNF170, MIR4469, HOOK3, FNTA, POMK, HGSNAT, PTEA.*



# Algoritmo de estudio?

Paciente:  
Múltiples anomalías  
Fenotipo peculiar-inespecífico



Sospecha patología cromosómica?



**Cariotipo normal**

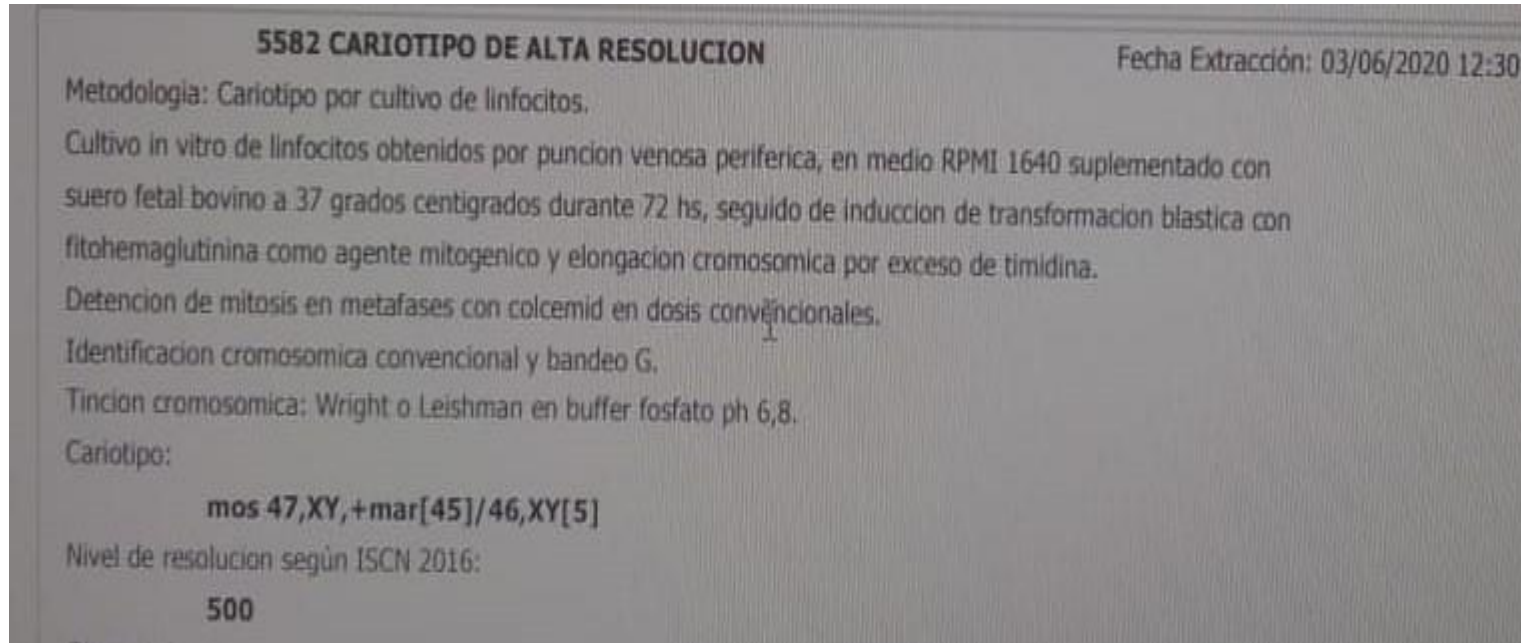
**CGH array** (Hibridación Genómica Comparativa):  
**Microduplicación 8p12-p11.1** (8.04 Mb). Patogénica.  
En mosaico? Marcador cromosoma 8?



**Cariotipo alta resolución (AR). Contar 50 metafases**



# Resultado Cariotipo AR



Pendiente completar Asesoramiento Genético: Cariotipo AR y FISH parental.



# Algoritmo de estudio?

- Retraso global del desarrollo
- Déficit intelectual
- Trastorno espectro autista
- Malformaciones congénitas



CGH Array  
1º Línea diagnóstica

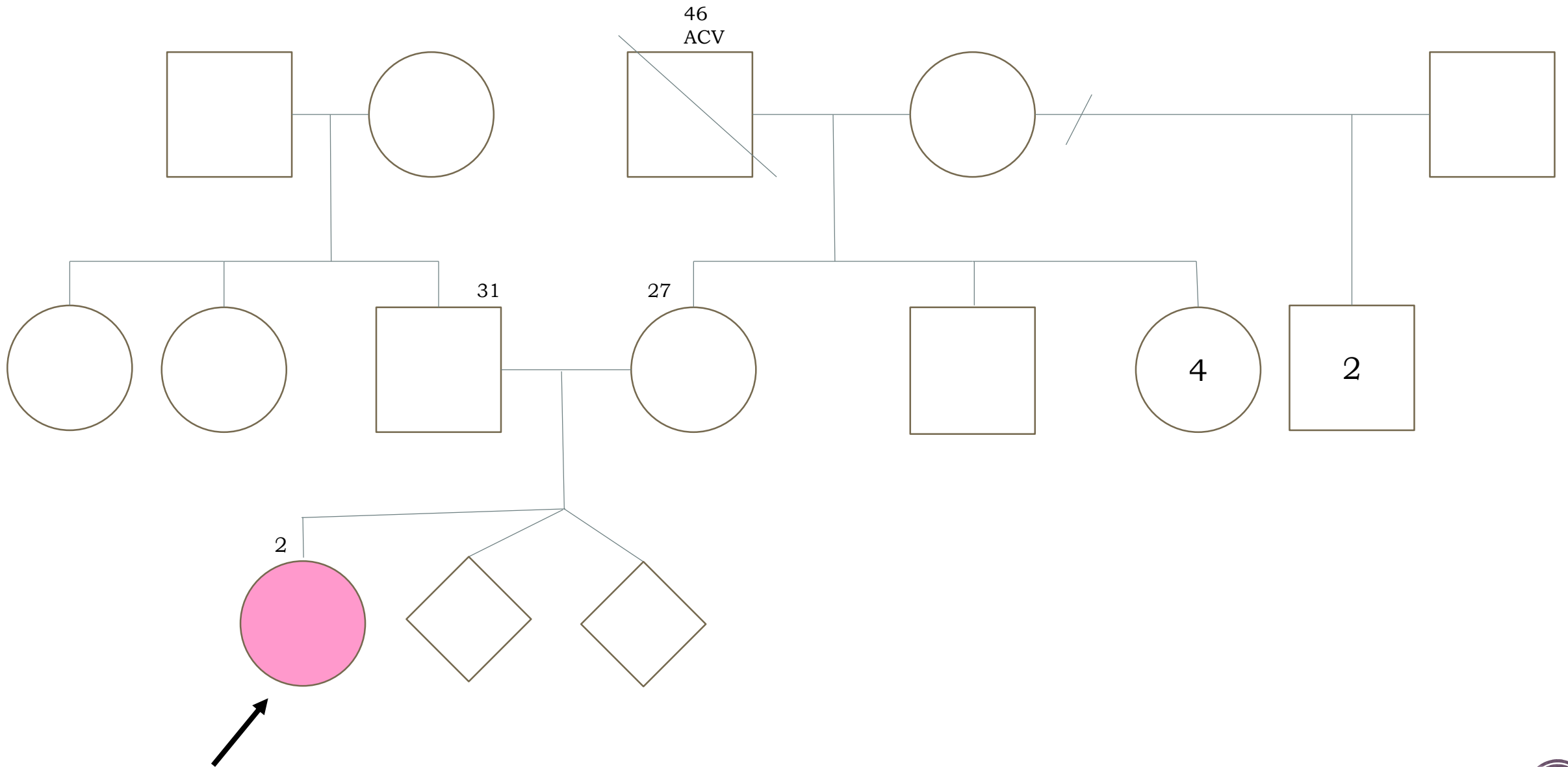
**Array CGH como primera opción en el diagnóstico genético: 1.000 casos y análisis de coste-beneficio**☆

Neus Castells-Sarret<sup>a,b,\*</sup>, Anna M. Cueto-González<sup>a,c</sup>, Mar Borregan<sup>c</sup>,  
Fermina López-Grondona<sup>a</sup>, Rosa Miró<sup>b</sup>, Eduardo Tizzano<sup>a,d</sup> y Alberto Plaja<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Àrea de Genètica Clínica i Molecular, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, España



4° caso clínico



# 4º caso clínico

- Primer hija de pareja joven. No consanguínea. Madre 31 años, sana. Padre 27 años, cirugía de nódulo tiroideo.
- Antec. fliares paternos: una hermana y ambos padres con hipotiroidismo.
- Primer evaluación genética: 21 meses.
- Antecedentes personales: Nacimiento por cesárea. EG 39º sem. PN 3450 grs.
- 3º mes presentó crisis convulsiva.
- RMI: Nódulos múltiples cortico-subcorticales “Tubers corticales”, nódulo subependimario intraventricular y alteraciones lineales de sustancia blanca.
- Estudios complementarios normales: FO-OEA-Eco Abd.renal-Ecocardio-EEG.
- EEG patológico: Espigas y ondas agudas frontales a predominio derecho.
- Examen físico: Pequeñas máculas hipocrómicas en tronco y miembros.



# Algoritmo de estudio

Sospecha  
*Complejo esclerosis tuberosa*  
(CET)  
Frecuencia: 1/6000-1/10000

Anomalías (Criterios mayores y menores) “Hamartomas”  
Piel (manchas hipocrómicas-fibromas faciales y ungueales).  
SNC (Nódulos subependimarios- Displasia cortical-  
Astrocitomas subependimarios- Convulsiones-RGND-DI-  
Trast. Psiquiát.). Riñón (Quistes- Carcinoma). Corazón  
(Rabdomiomas). Pulmones. Ocular.

Estudio molecular:

- Secuenciación **NGS** genes *TSC1* y *TSC2*.
- Screening de **CNVs** (Variantes en el número de copias).
- **MLPA** (Screening CNVs alterado).

DD: *Enfermedad renal poliquística infantil severa con esclerosis tuberosa.*

➤ **CGH Array**

Detección de Microdelección 16p13.3 (*PKD1-TSC2*)





# Resultado

GEN (MIM*)	Cambio detectado <sup>1</sup>			Significado clinico <sup>2</sup>	Referencia Frecuencia alélica <sup>3</sup>	Héritas Score <sup>4</sup>
	Condición Profundidad (alelo salvaje/alelo mutado)	RefSeq NM_000548.3	Proteína NP_000539.2			
TSC2 (191092)	Heterocigosis 48(33:15)	c.4376_4403dupGAGGT TACACCATCTCCGACTC GGCCCC	p.Ser1469Argfs Ter64	Patogénico	ND	0.99



# Resultado NGS

## Importancia diagnóstico molecular

- Confirmación patología por identificación de una variante en heterocigosis en gen *TSC2* clasificada como patogénica.
- *TSC2* mas frecuente y más severo fenotipo que *TSC1*.
- *TSC2* >riesgo tumores renales, déficit intelectual, TEA y espasmos infantiles.
- *TSC2* correlación genotipo-fenotipo.
- En tratamiento inhibidores mTOR (Everolimus).
- Recomendaciones: Estudio secuenciación Sanger a los progenitores.

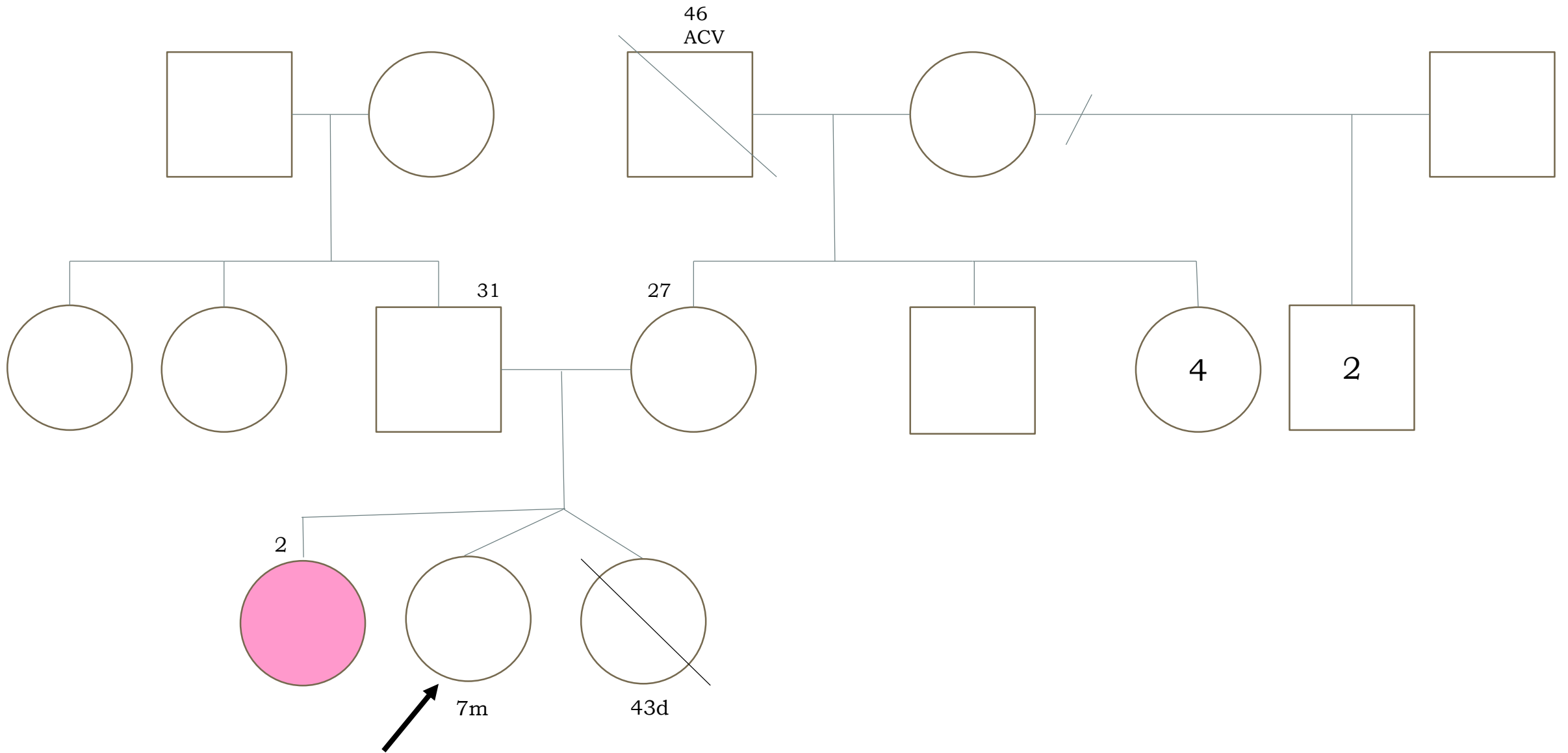


# Asesoramiento genético

- Estudio a los padres: pendiente.
- Patología herencia autosómica dominante.
- Expresividad variable (intrafamiliar-interfamiliar).
- Penetrancia (casi) completa.
- *TSC2* correlación genotipo-fenotipo (variantes missense asociar fenotipo leve).
- 1/3 casos un progenitor afectado. RR 50% para cada futura gesta.
- 2/3 casos son de novo.
- Padres no son portadores de variante: de novo? Mosaicismo germinal? Mosaicismo somático? (manifestación leve).
- Recomendaciones internacionales-seguimiento y vigilancia.



5° caso clínico



# 5° caso clínico

- Pareja no consanguínea. 1° hija diagnóstico de CET.
- 2° gesta de la pareja. Embarazo gemelar espontáneo, Monocorial-Biamniótico.
- Nacimiento pretérmino. EG 34° sem.
- Internación en neonatología:
- 1° gemelar: descompensación metabólica, ARM, drenaje pleural y derrame pericárdico.
- 2° gemelar: cuadro de alteración del sensorio, coma y acidosis láctica. Fallece a los 43 ddy. Estudio neurometabólico no define posible etiología. Se guardó muestra de sangre en papel de filtro.
- Evaluación genética: 1° gemelar de 7m, internada para estudio por sospecha de patología mitocondrial. Sin dismorfias al examen físico. Tratamiento: carnitina, vitamina B12 y coenzima q10. Presenta durante internación: Episodio de palidez, retroversión ocular y movimientos de MS. Requiere bolseo. ARM. Laboratorio: Aumento leve de ácido oxálico, metilmalónico y maleico. RMI SNC y EEG: NL



# Planteos diagnósticos

## Algoritmo de estudios

Patología  
mitocondrial?

Enfermedad  
metabólica?



- **Estudio de genoma mitocondrial.**
- Estudio de **Exoma clínico dirigido** a paneles de genes nucleares mitocondriales y enfermedades metabólicas.



**Negativos**

Cómo continuar algoritmo de estudio en ésta familia?

Opciones: 1) Reapertura bioinformática de exoma dirigida a otros genes/paneles? 2) Exoma clínico en trío? 3) Otro tejido (músculo)? 4) Genoma completo? 5) Muestra de papel de filtro hermana fallecida?



# Conclusiones

- Desarrollo de nuevas tecnologías permiten el estudio y diagnóstico de muchos pacientes.
- Importancia de conocer ventajas y limitaciones. Explicar al paciente.
- Plantear algoritmo de estudio. Revaloración del paciente “en cada escalón”.
- Esencial el trabajo interdisciplinario: Grupos de trabajo en el laboratorio. Grupos de trabajo de genetistas. Grupos de trabajo de médicos especialistas.



# Bibliografía:

- Array CGH como primera opción en el diagnóstico genético: 1.000 casos y análisis de coste-beneficio (Neus Castells-Sarret. Àrea de Genètica Clínica i Molecular, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, Espana. 2017).
- Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria Update: Recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference (Hope Northrup, MD. 2013).





Muchas gracias!!

[fernanda.madeira@heritas.com.ar](mailto:fernanda.madeira@heritas.com.ar)

