

# DIAGNÓSTICO MOLECULAR de Enfermedades Hereditarias

---

M. Fernanda Madeira  
Médica Pediatra-Genetista  
HERITAS (Cibic + Indear)  
24/06/19

# 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.



# Diagnóstico molecular de enfermedades hereditarias: Trabajo interdisciplinario

---

- Médico genetista.
- Bioquímico.
- Biotecnólogo.
- Biólogo.
- Analistas de datos bioinformáticos.

# Prevalencia enfermedades genéticas

---

- Individualmente son poco frecuentes. En conjunto constituyen un segmento importante de la patología prevalente del niño y adulto.
- 3% RNV presenta un defecto congénito grave, con etiología genética en la mayoría de los casos.
- Se estima que las enfermedades con influencia genética afectan al 5% de menores de 25 años y al 60% de los individuos a lo largo de la vida.

Influencia de los genes  
"Espectro de enfermedades"

Enfermedades con etiología genética



Enfermedades causadas por factores ambientales



Enfermedades de herencia multifactorial o poligénica (genes aumentan susceptibilidad)

**Congénitas:**  
DTN,  
Cardiopatías,  
FLAP, LCC.

**Adulto:**  
DBT II, HTA,  
Enf. Coronaria,  
Asma,  
Tumores.



## EVALUACIÓN GENÉTICA

### HISTORIA CLÍNICA:

- ANTEC. PERSONALES
- FACTORES de RIESGO
- ANTEC. FAMILIARES
- GENEALOGÍA

### EXÁMEN FÍSICO:

- CON o SIN DISMORFIAS
- RETRASO MADURATIVO
  - TRAST. NEURODESARROLLO
- RETRASO CRECIMIENTO

### ESTUDIOS

#### COMPLEMENTARIOS:

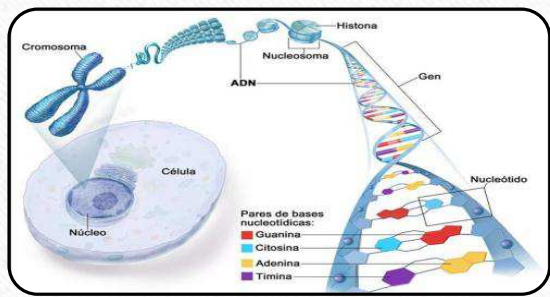
- IMÁGENES de SNC
- OFTALMOLÓGICOS
  - AUDITIVOS
- CARDIOLÓGICOS
- ECO ABDÓMINO-RENALES
- RADIOGRÁFICOS

### **SINDRÓMICO?**

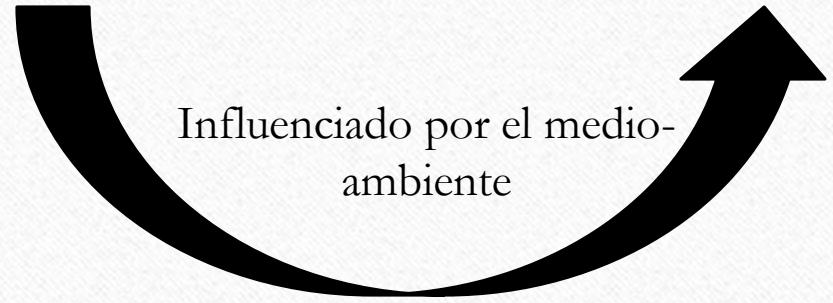
PRESENCIA DE DEFECTOS ESTRUCTURALES QUE ESTÁN RELACIONADOS ETIOLÓGICAMENTE

### **NO SINDRÓMICO?**

**Genotipo:**  
“constitución o carga genética de un individuo”



**Fenotipo:**  
“expresión o apariencia externa”

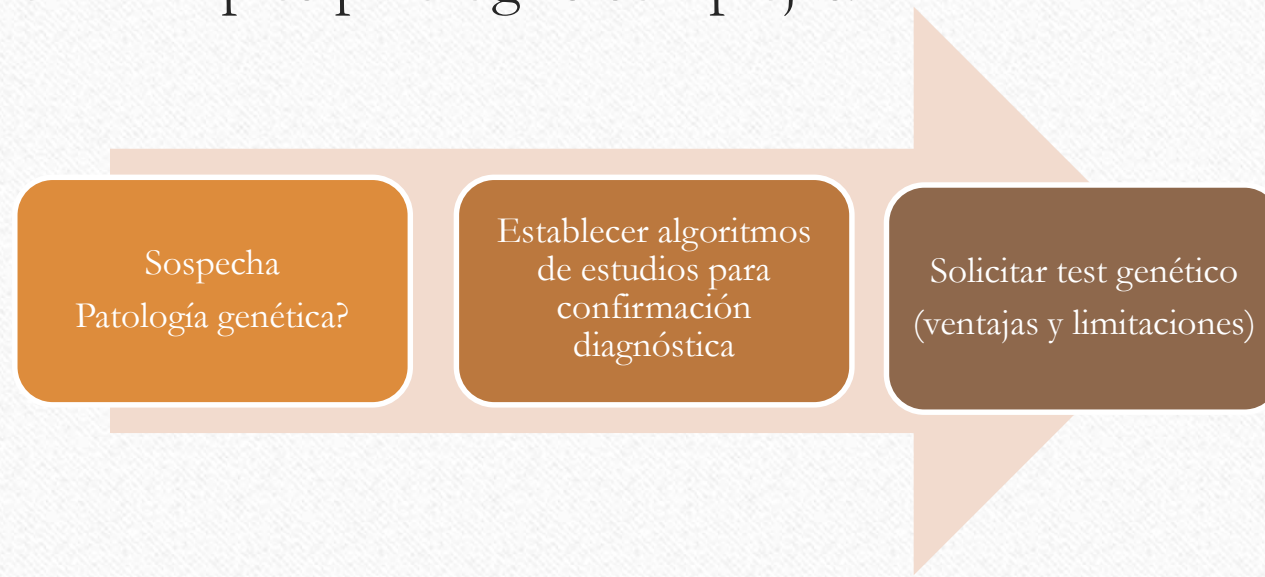


Influenciado por el medio-ambiente

# Diagnóstico molecular

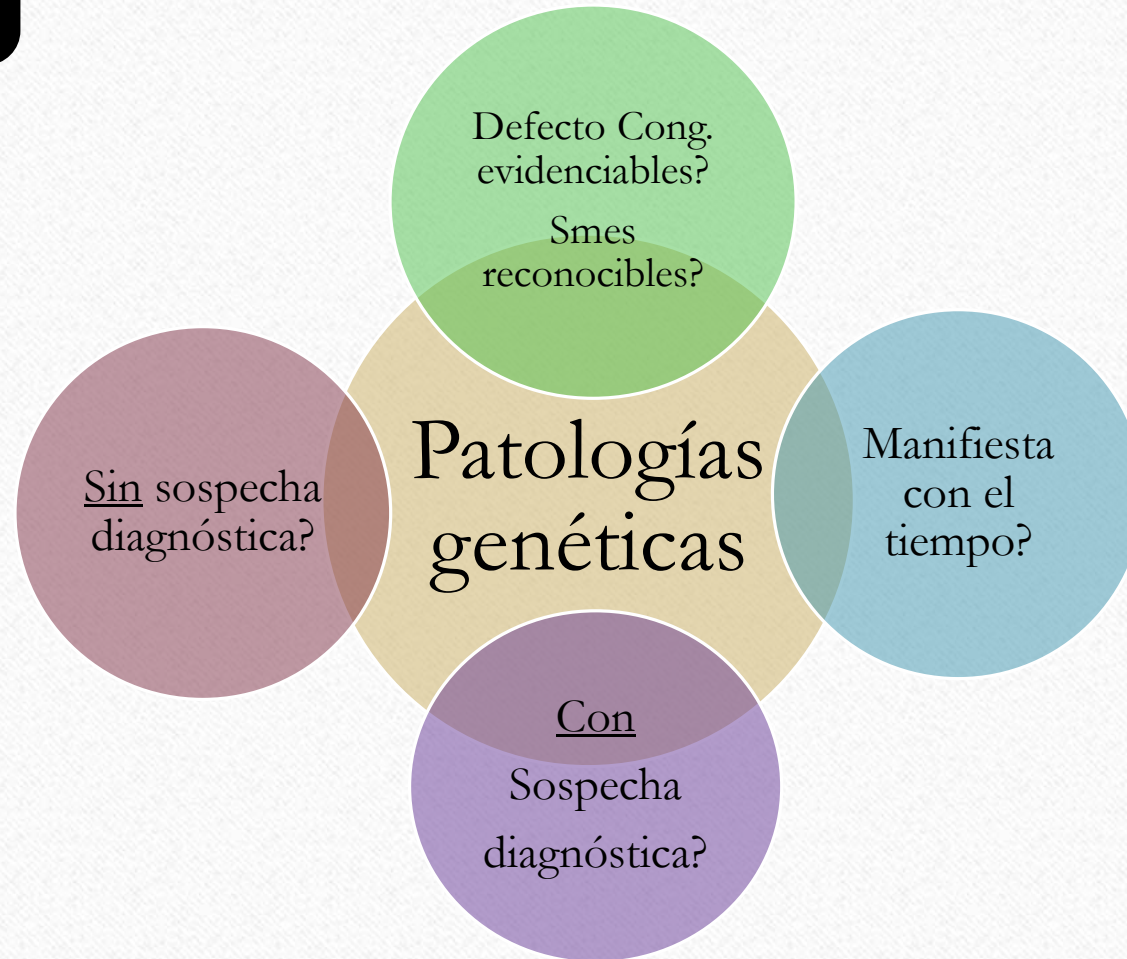
---

- Importante avance en el diagnóstico molecular nos permite la confirmación diagnóstica en múltiples patologías complejas.





Diferentes  
escenarios/cuadros de  
estudio:



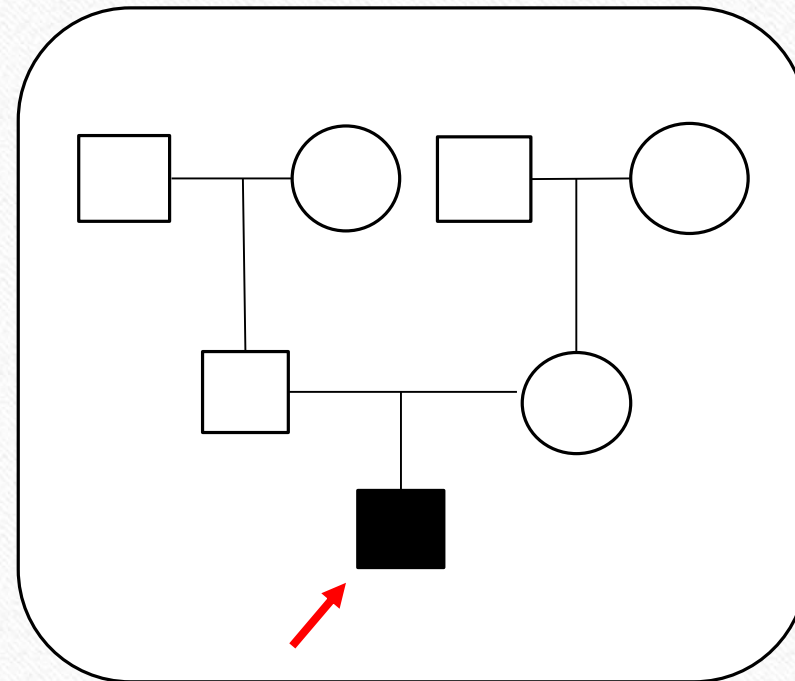
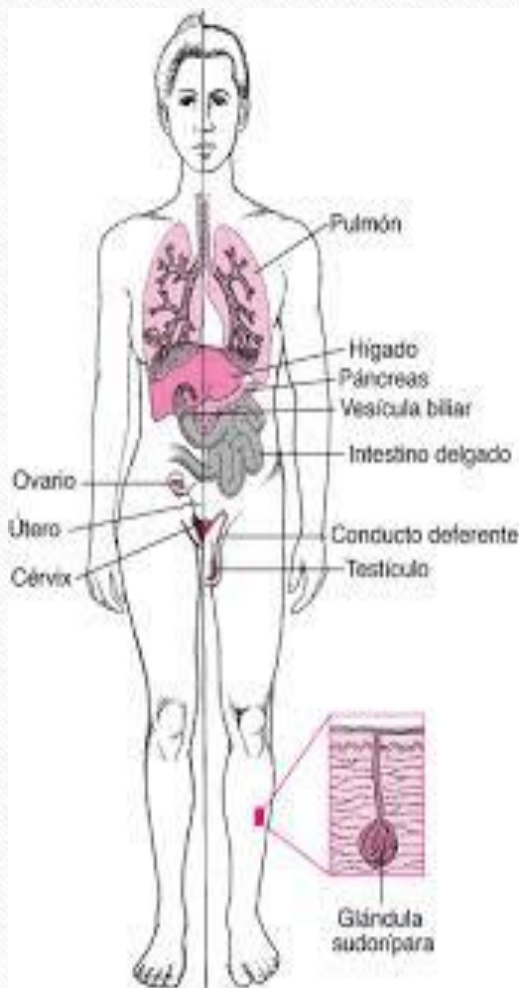
✓ Sospecha de  
**Fibrosis quística**



**Enf. Multisistémica:**

- Enf. Pulmonar obstructiva, bronquiectasias, sinusitis y bronquitis recurrentes.
- Insuf. pancreát.exócrina y malnutrición.
- Ileo meconial (20% RN)
- Infertilidad en hombres +95% (ausencia congénita vasos deferentes CAVD).

- Aumento TIR (tripsinógeno) en screening neonatal.
- Test sudor (2) alterado.



**Herencia autosómica recesiva (AR)**

Incidencia: **1/2500**

Desorden genético letal, más común de población descendiente del norte de Europa.

Portadores: **1/40**



Por que realizar estudio  
molecular?

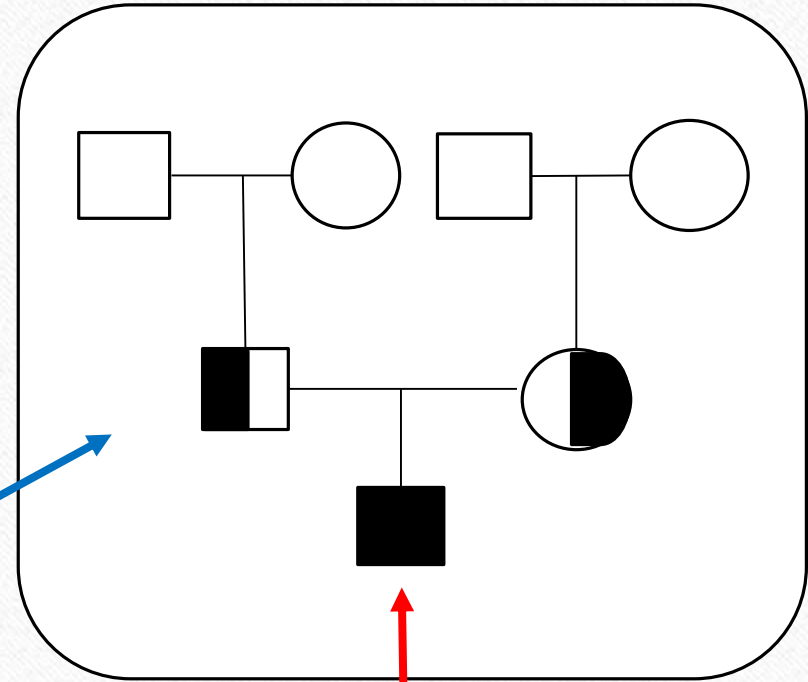
**Fibrosis quística**

Herencia **AR**

“Mutaciones en un gen”:

*CFTR*

Progenitores:  
son **portadores heterocigotas**  
“obligados”, asintomáticos.



“Caso índice”:  
2 copias del gen *CFTR* alteradas  
(alelo paterno y materno)  
Iguales variantes patogénicas “mutaciones”:  
**Homocigosis**  
Diferentes variantes patogénicas “mutaciones”:  
**Heterocigosis compuesta**

## Estudio molecular FQ:

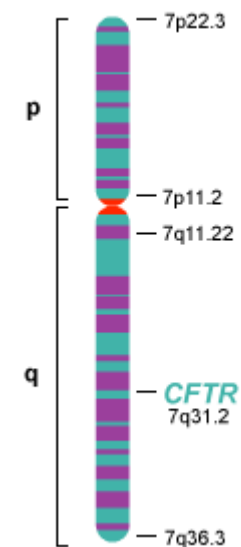
Gen: ***CFTR***  
(Regulador de la conductancia de transmembrana fibrosis quística)

Locus: **7q31.2**

Codifica: proteína con función **canal de cloro** que regula el transporte de Cl<sup>-</sup> y H<sub>2</sub>O.

**+2000** mutaciones conocidas  
+frec: ***del F508*** (70%)

Chromosome 7



- Estudio gen *CFTR*:  
Búsqueda de mutaciones más frecuentes:  
**Panel 50 mutaciones**

- Secuenciación completa del gen *CFTR*:  
Sanger o NGS.



# FIBROSIS QUÍSTICA

## Por qué realizar estudio molecular?

---

### Paciente:

- Confirmar diagnóstico: Identificación de variantes patogénicas en gen *CFTR* bialélica (homocigosis o heterocigosis compuesta).
- Definir correlación genotipo-fenotipo (Función pancreática).
- Investigación: terapias específicas para determinadas mutaciones y terapia génica.

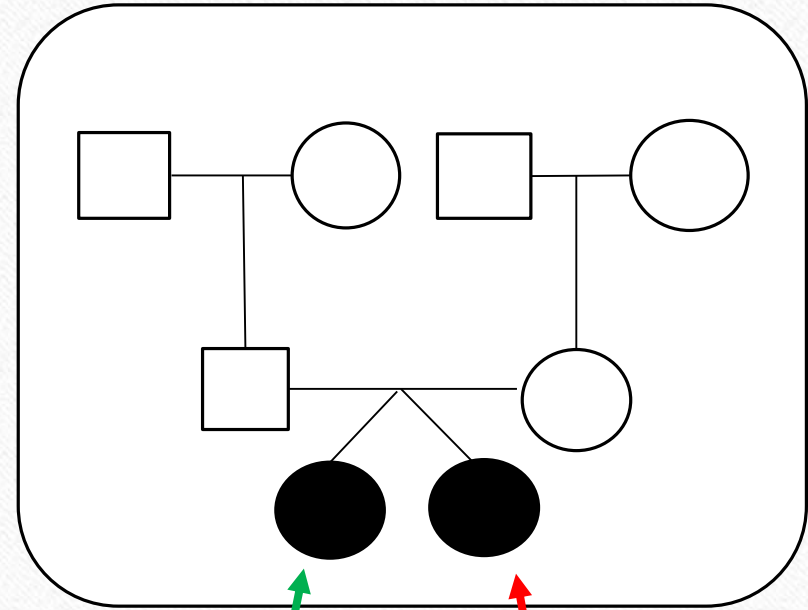
### Asesoramiento genético familiar:

- Padres portadores heterocigotas obligados, asintomáticos.
  - RR: 25% cada embarazo.
- Ofrecer estudio de portadores familiares.
  - Estudio de donación de gametas (Técnicas Reproducción Asitida, TRA).

✓ Sospecha de  
**Inmunodeficiencia  
Primaria (IDP)**



Embarazo gemelar  
Bicorial-Biamniótico.  
Prematurez.  
Evaluación genética:  
5 meses (EC 4m)  
Evaluación inmunológica:  
Leucopenia. Linfopenia.  
<AC: Ig G, Ig M.  
Mugüet crónico



1º Gemelar  
**Cardiopatía congénita compleja**  
(CIA+VI hipoplásico + AO peq.)  
**Inmunodeficiencia 1º.**  
Fenotipo sin dismorfias.  
Descartar: Sme Di George o  
microdelección 22q  
Solicita: **CGH array**

2º Gemelar:  
**Inmunodeficiencia 1º.**  
Descartar: IDP  
Solicita: **Panel de genes**



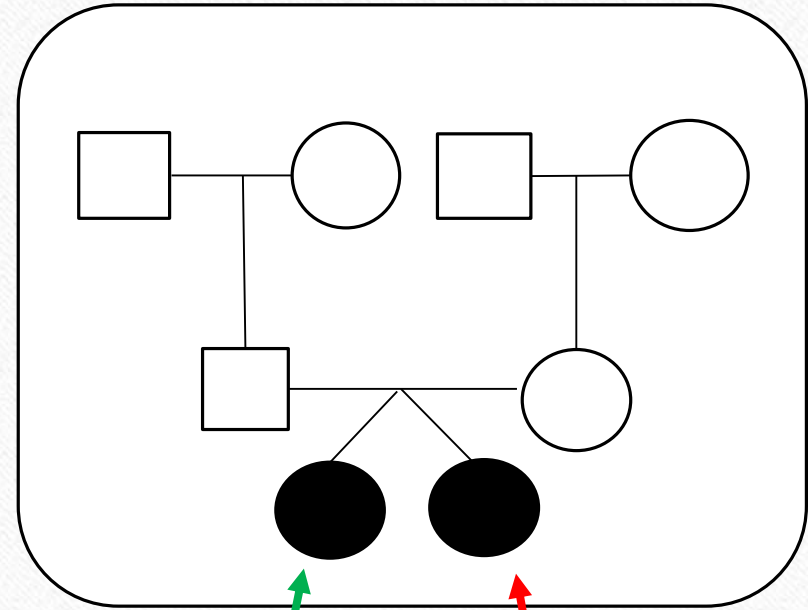
Por que realizar estudio  
molecular IDP ?



IDP:  
**Heterogeneidad genética**  
“Múltiples genes implicados”  
Diagnósticos diferenciales



**Panel de genes**  
por secuenciación **NGS**  
(Next Generation Sequencing)



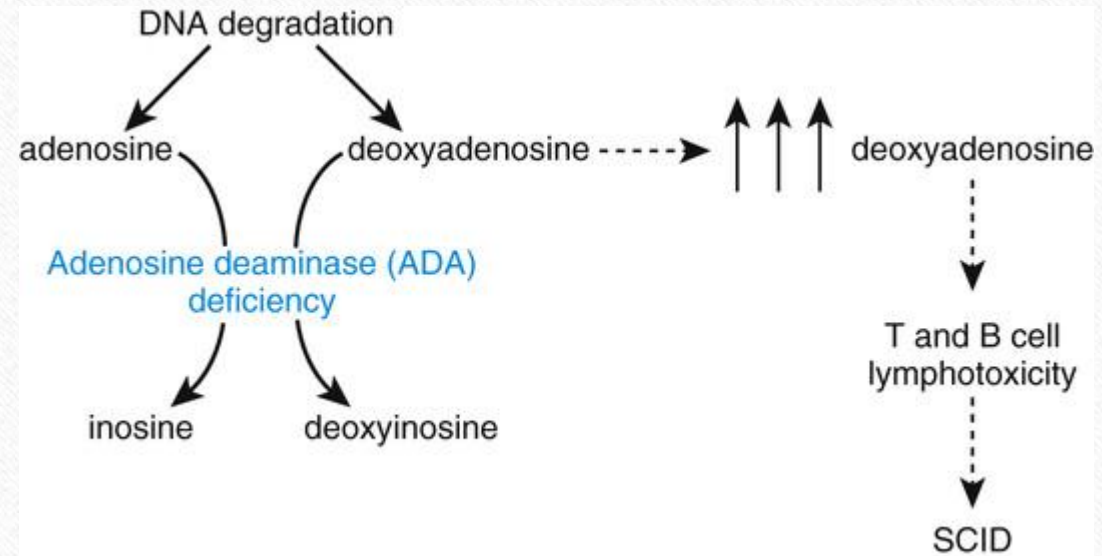
1º Gemelar  
Estudio de **CGH array**: Normal

2º Gemelar:  
**Panel de genes IDP**:  
variantes patogénicas en  
**heterocigosis compuesta** en  
gen **ADA**.

Gen: *ADA*

Locus: 20 q13.12

Codifica:  
enzima adenosina deaminasa.



**Immunodeficiencia severa combinada debido a deficiencia de ADA.**



Por que realizar estudio molecular IDP ?



➤ **Diagnóstico:**

**“Inmunodeficiencia severa combinada debido a deficiencia de ADA”**

Dosaje enzimático ADA <1% y/o Identificación bialélica variantes patogénicas.

Informe de estudio:

Heterocigosis: c.730delG (p.Glu244LysfsTer67)

“Patogénica”.

Heterocigosis: c.254 A>T (p.Glu85Val)

“Probablemente patogénica”.



➤ **Asesoramiento genético:**

**Patología autosómica recesiva.**

**RR: 25%**

Recomendación:

estudio de las variantes identificadas por secuenciación Sanger a la hermana (clínica compatible) y a los padres (portadores obligados, asintomáticos)

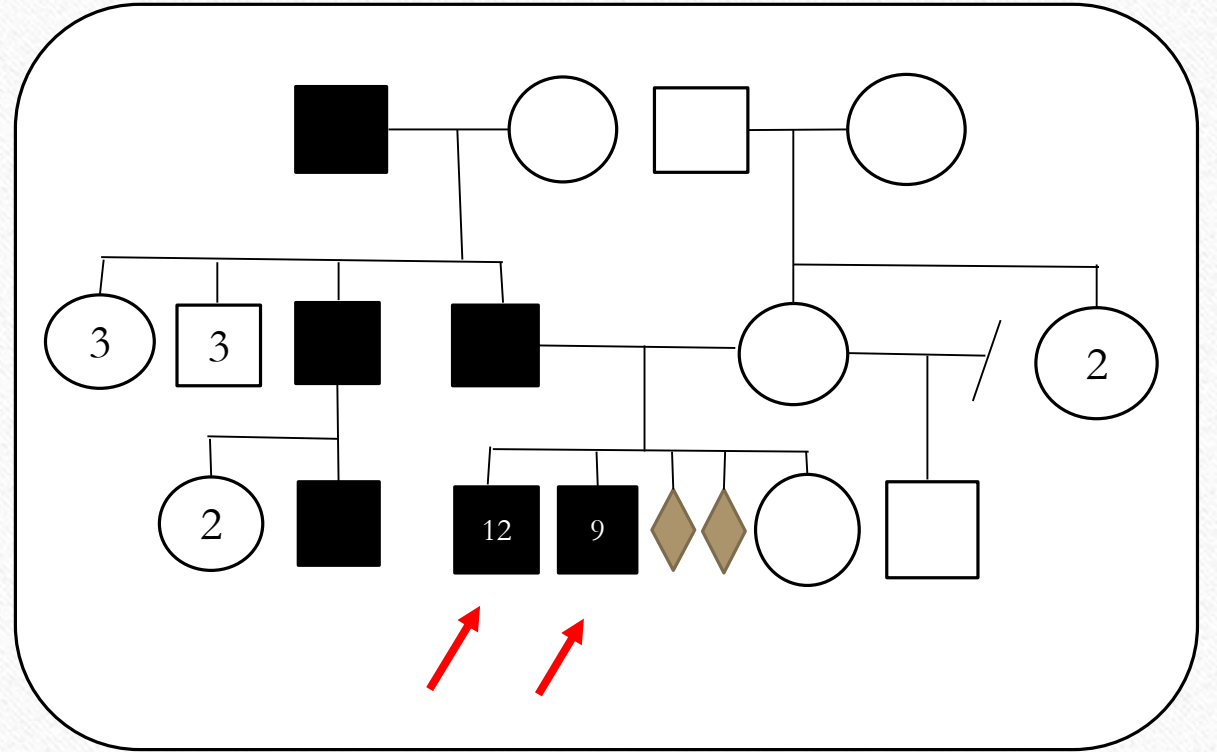
➤ **Tratamiento:**

- **Transplante MO** (Familiar HLA idéntico/donante no relacionado).
- **Terapia Reemplazo Enzimático** (ERT).
- **Terapia génica**

✓ Sospecha de Diabetes tipo MODY  
(*Maturity Onset Diabetes of the Young*).  
Herencia autosómica dominante (AD)



Pacientes 9 y 12 años.  
Derivados por endocrinología para estudio.  
1º evaluación genética 2016.  
Hiperglicemias en ayunas de 120-130 mg/dl.



## Alta sospecha MODY

- ✓ Patrón herencia autosómico dominante (AD):  
más de 2 generaciones afectadas.
- ✓ Inicio < 25 años (típicamente < 35 años)
- ✓ Pacientes no obesos. Falta de acantosis nigricans.
- ✓ Sin anticuerpos que caracterizan a DBT tipo 1.

**MODY:** 2-5% casos (a diferencia DBT II más 90% del total de diabetes).

### Desorden heterogéneo: 14 genes

**MODY 2 (gen GCK) y MODY 3 (gen HNF1A): 30-60%.**

**MODY 1 (gen HNF4A) y MODY 5 (gen HNF1B): 10%.**

Otros 10 genes: **20%**

Pendiente

Diagnóstico:  
“Identificación de  
una variante  
patogénica en  
**heterocigosis**”  
Patrón herencia **AD**

### Estudio de panel NGS:

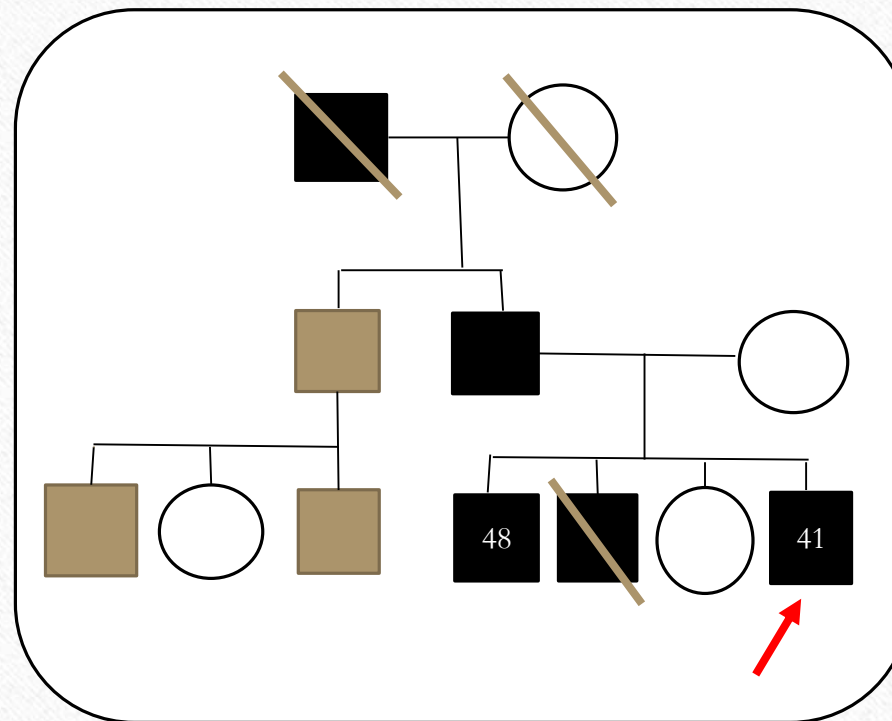
- Diagnóstico y definir subtipo de MODY.
- Establecer el tratamiento más adecuado: en general se controlan con sólo dieta, algunos subtipos requerir bajas dosis de sulfonilureas o insulina.
  - Riesgo de complicaciones: algunos subtipos complicaciones microvasculares típicas de DBT.
  - Diagnóstico precoz de otros miembros de la familia.



✓ Sospecha de  
Cáncer de colon  
con patrón de herencia AD??



Estudio de panel de genes asociados a  
cáncer de colon por NGS



Caso índice diagnóstico neo a los 31 años.  
Hermano mayor diagnóstico a los 38 años.  
Hermano fallecido diagnóstico a los 41 años.  
Padre (74 años) diagnóstico a los 63 años.  
Tío y primos: diagnóstico de pólipos de colon.  
Abuelo: fallecido cáncer de colon.

✓ Sospecha de  
Cáncer de colon  
con patrón de herencia AD??

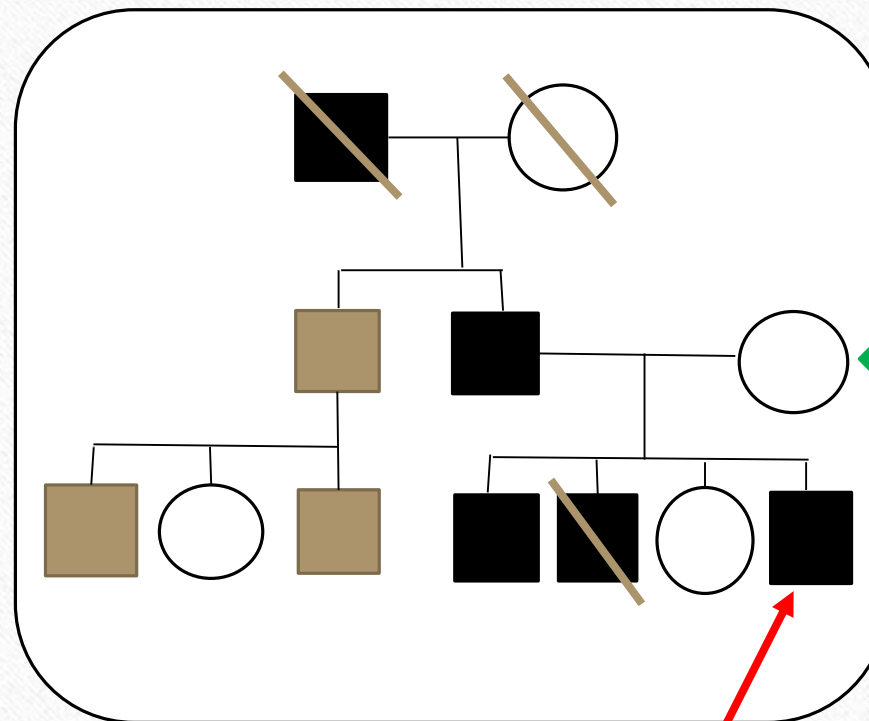


**Asesoramiento genético familiar!!**

Realizar estudio molecular a familiares  
de 1º grado.

Portadores bialélicos: se recomienda la  
colectomía profiláctica y seguimiento  
desde los 15 años por  
colonoscopia/gastroduodenoscopia y  
>riesgo cáncer extracolónico.

Portadores monoalélicos: inicio  
colonoscopia desde 40 años.



Padres se  
confirmó son  
**portadores  
heterocigotas**  
de una variante  
patogénica.  
Riesgo mayor  
(X2) que  
población  
general a  
padecer cáncer.

Identificación: dos variantes patogénicas en  
**heterocigosis compuesta**  
en gen *MUTYH* asociada a  
**Poliposis adenomatosa múltiple familiar**  
**Herencia AR**

# Patologías sin sospecha clínica:

---

- Extrema heterogeneidad clínica: dos o más fenotipos no relacionados.
- Superposición de fenotipos “diagnósticos diferenciales”.
- Heterogeneidad genética.



Estudio de EXOMA CLÍNICO



## Sin sospecha de patología:

Paciente: 8 años y 10 meses.

1° Gesta pareja joven, sana y no consanguínea.

(MM 35 años y PP 32 años)

Embarazo no buscado. EM: 26 años.

Placenta previa oclusiva. Genitorragia 1°T.

Indicación reposo. Nacimiento por cesárea.

EG: 39° sem. PN: 3150 grs. PC: 33 cm (<1DS)

➤ **4m: Movimientos de espasmos en flexión.**

➤ EEG: Normal.

➤ Episodios convulsivos reiterados: **“Sme West”**

➤ RMI encéfalo: **Estrechamiento porción media de cuerpo calloso**

➤ **Encefalopatía Epileptica** en TTO (3 drogas)

➤ **Retraso del neurodesarrollo** (Motor y Lenguaje)

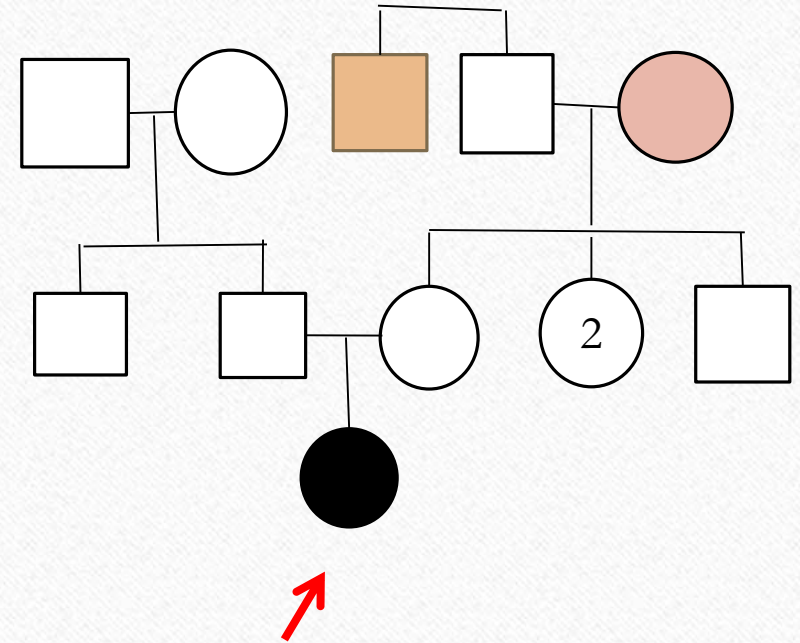
➤ **Trastorno conductual**

➤ Hipotiroidismo en TTO

### Antecedentes Familiares

Abuela materna convulsiones desde 12 años

Tío materno con diagnóstico de esquizofrenia



EXOMA CLÍNICO DIRIGIDO  
a paneles de:

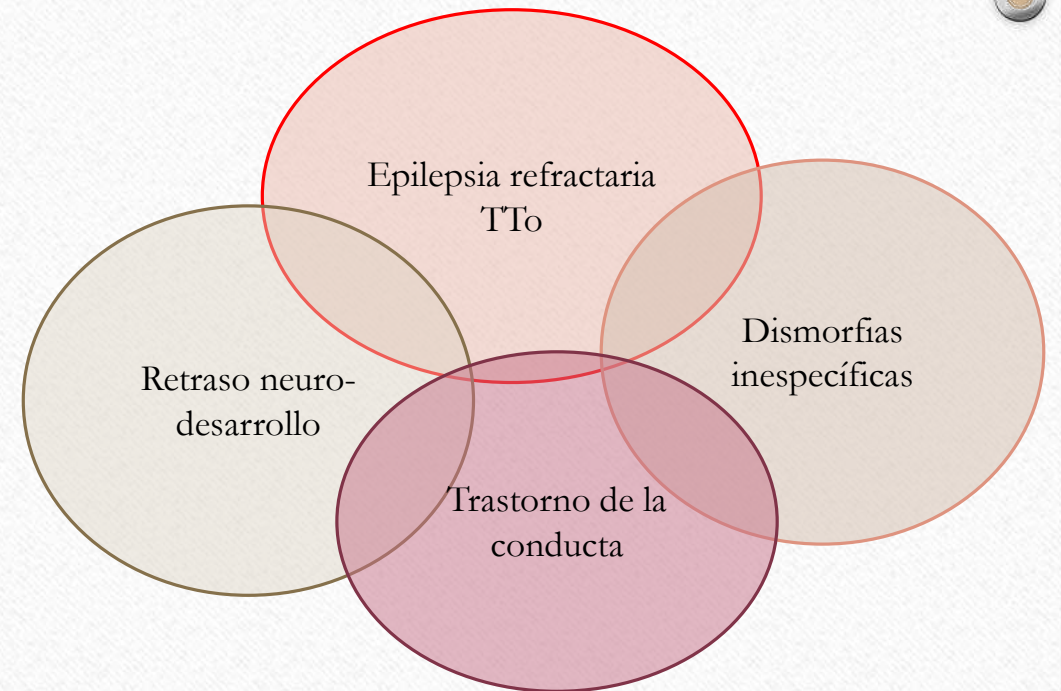
- ✓ Retraso Madurativo
- ✓ Déficit intelectual
- ✓ Epilepsias infantiles
- ✓ Sme de Angelman/Angelman-like
- ✓ Trastornos del espectro autista

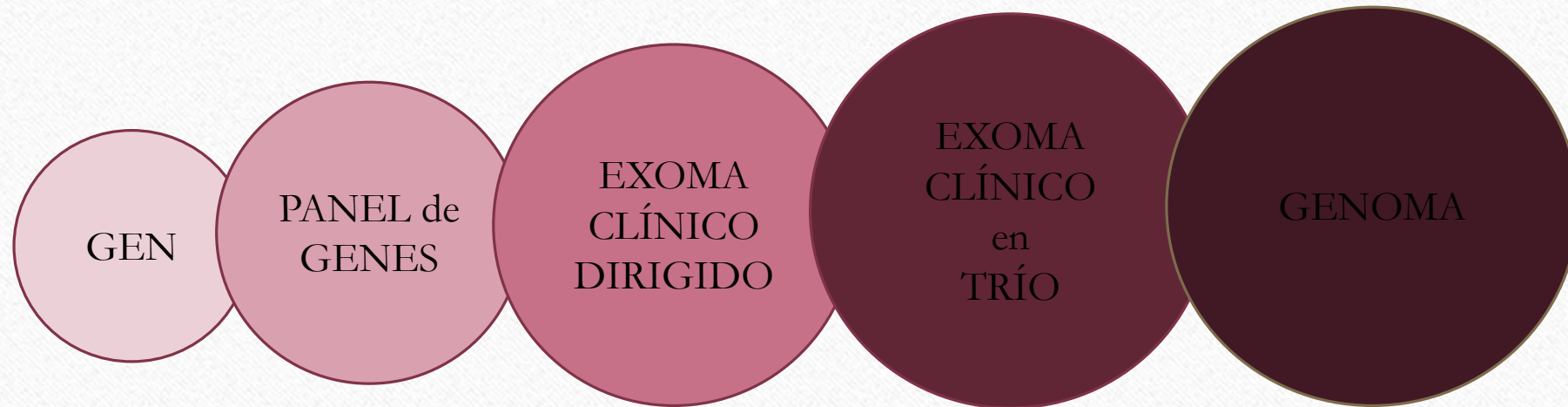
Gen *SPTAN1* (9q34.11)  
Delección en heterocigosis  
**c.6908\_6916delACCAGCTGG**  
**p.Asp2303\_Leu2305del**  
Probable patogénica

***Encefalopatía Epiléptica Infantil  
de Inicio Temprano tipo 5 (EIEE5)***

*Herencia Autosómica Dominante  
de-novo en todos los casos descriptos*

- ✓ Convulsiones tónicas intratables
- ✓ Hipsarritmia
- ✓ Cuerpo calloso adelgazado
- ✓ Comienzo en la infancia
- ✓ Variable severidad
- ✓ Ausencia/retraso lenguaje





Estudios con fines diagnósticos

Investigación



Muchas gracias por su atención!!  
fernanda.madeira@heritas.com.ar

