

Curso

Biología molecular aplicada al diagnóstico médico

2021

Clase:

Diagnóstico molecular de enfermedades hereditarias

Círculo Médico de Rosario
Fecha: 19/10/21



Dra. Fernanda Madeira
Médica Pediatra y Genetista
fernanda.madeira@heritas.com.ar

Genética:

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.

Enfermedades poco frecuentes o minoritarias:

Frecuencia: <math><1/2000</math> 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.

CÓMO ESTUDIAR 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. Definir algoritmo diagnóstico.
- 8) Asesoramiento genético pre-test genético: Ventajas y desventajas. Hallazgos 2°.
- 9) Consentimiento informado.
- 10) Asesoramiento post-test genético.

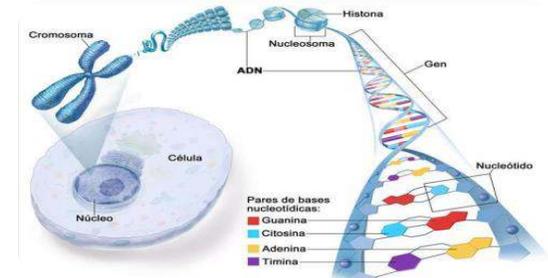


FENOTIPO

“Expresión o apariencia externa”



Influenciado por medioambiente

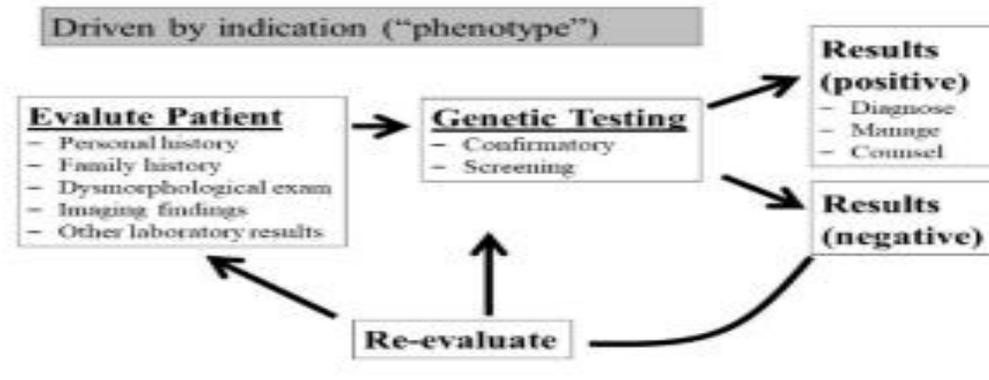


GENOTIPO

“Constitución o carga genética de un individuo”

Datos clínicos
siempre son importantes

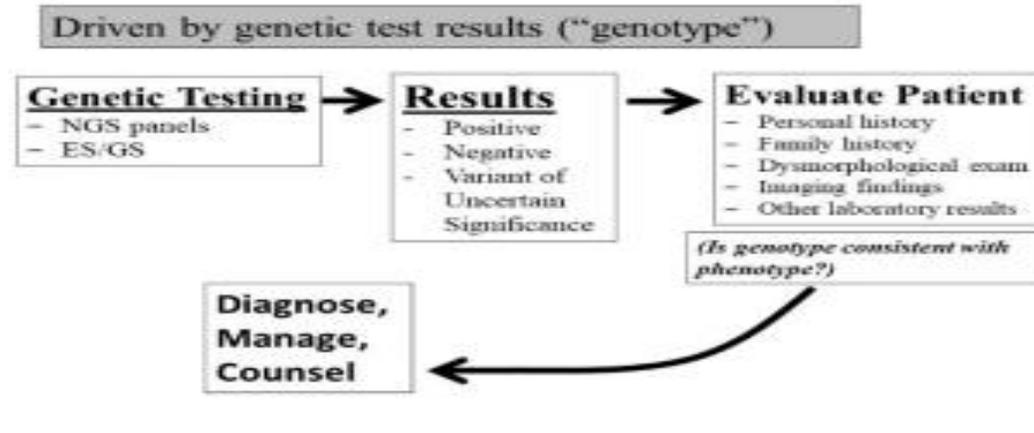
Traditional Paradigm of Genetics Evaluation



a

Descripción morfológica
estandarizada: Términos HPO
<http://human-phenotype-ontology.github.io/>

New Paradigm of Genetics Evaluation



b

1° CASO CLÍNICO: **Varón** 1° Evaluación 3 años.
Padres jóvenes, sanos, no consanguíneos. Hermana sana 9m.
Sin complicaciones prenatales.
Nace por cesárea. EG:41° sem. PN: 3510 grs.
Desarrollo motor: Sostén cefálico 3m. Sedestación 7m.
Marcha +13 m. **Lenguaje: Sólo bisílabos.**
Datos patológicos: ITU 15 días. Laringitis recurrentes. RGE.
CIA en control cardiológico.
Estudios Normales: OEA. Eco Renal. EEG

Antecedentes familiares y personales

Fenotipo peculiar:
Braquicefalia. Facies alargada. Frente amplia. Implantación capilar con entradas. Puente nasal alto y ancho. Boca entreabierta. Orejas grandes y desplegadas.
Crecimiento: Peso PC97. Talla PC97. Perímetro cefálico <1DS
Fenotipo conductual:
Hiperactividad en Tto Risperidona. Trastorno conductual.
Estereotipias (aleteos, entonación música)

Examen físico

ALGORITMO DE ESTUDIO?

FENOTIPO

- ✓ Dismorfias
- ✓ Retraso psicomotor
- ✓ Retraso lenguaje
- ✓ Déficit de atención/hiperactividad
- ✓ Trastornos conducta



GENOTIPO?

- Cariotipo AR
- Estudio expansión CGG del gen *FMR1*

Síndrome X Frágil?
XLD

Resultados
normales

Re-evaluación
Fenotipo y
Algoritmo de
estudio



2° Evaluación: Niño 9 años

- ✓ **Status epiléptico** a los 3 ½ años. Tto Ac. Valproico hasta 5 años. RMI SNC y EEG normales.
- ✓ **Pubertad precoz** inicia a los 7 años. En Tto freno desarrollo puberal. RMI hipófisis normal. Hiperprolactinemia.
- ✓ **Trastorno conductual**: Crisis agresividad (Auto y heteroagresión). Refractario múltiples Tto psiquiatría: Oxcarbamecina, levopromacina, haloperidol y clotiapina.
- ✓ **Déficit de atención/hiperactividad**.
- ✓ **Torpeza motriz. Trastorno motricidad fina**.
- ✓ **Trastornos del sueño** en Tto melatol y cannabis.
- ✓ **RGND. Trastorno del espectro autista. Estereotipias**.

Examen físico:

Crecimiento: **Peso >PC97. Talla >3DS.**

Perímetro cefálico >PC50

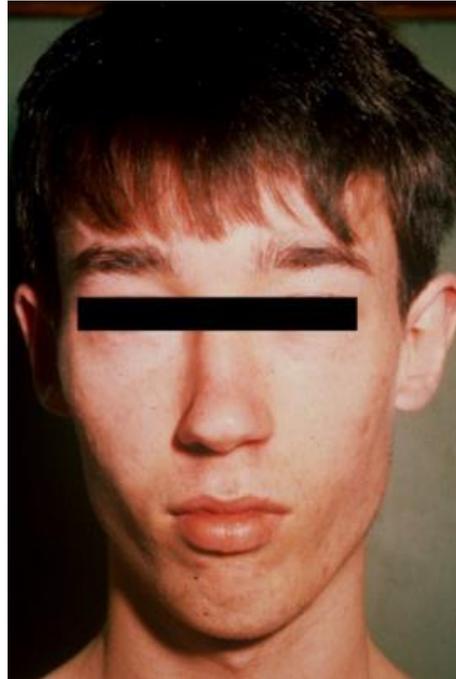
Fenotipo peculiar: Facies larga. Frente amplia. Hendiduras palpebrales grandes con ángulo externo abierto. Puente nasal alto. Boca grande, entreabierta, labios gruesos y diastema de incisivos. Orejas grandes, desplegadas con lóbulos carnosos. Hombros redondeados. Mamilas en ubicación descendidas. Manos con dígitos alargados. Pies planos.

ALGORITMO DE ESTUDIO?

➤ 1° Elección: Microarray

FENOTIPO

- ✓ Dismorfias
- ✓ Alta talla. Hábito marfanoide
- ✓ Déficit intelectual
- ✓ Convulsiones
- ✓ Trast. Psiquiátricos: Agresividad, conductas autistas, hiperactividad, trastornos conductuales, psicosis



GENOTIPO?

- Exoma clínico dirigido NGS (Next Generation Sequencing):
 - Gen *MED12* asociado a Sme Lujan Fryns
 - Panel genes RM/DI
 - Panel genes TEA/Angelman like
 - Panel genes enfermedades metabólicas

Síndrome Lujan Fryns?
XLR



Sin variantes en gen *MED12*
FENOTIPO descartado?



ALGORITMO de ESTUDIO

Gene ¹	Method	Proportion of Probands with a Pathogenic Variant ² Detectable by Method
<i>MED12</i>	Sequence analysis ^{3, 4}	100% ⁵
	Gene-targeted <u>deletion/duplication analysis</u> ⁶	None reported ⁵

En el paciente en estudio se ha identificado la variante que se detalla a continuación:

GEN (*OMIM)	Condición Profundidad (Balance alélico)	Cambio detectado ¹			Referencia Frecuencia Alélica ³
		RefSeq	Proteína	Significado Clínico ²	
<i>SRCAP</i> (*611421)	Heterocigosis 246 (0.44)	NM_006662.3 c.577C>T	NP_006653.2 p.Arg193Ter	Probablemente Patogénico	ND

Exón 6

Variante nonsense
en dominio *HSA*

ACMG (*American College of Medical Genetics and Genomics*)
No estudios funcionales/transcripcionales.
No reportada en población general.
No reportada en individuos con fenotipo *SRCAP*

Gen: *SRCAP*

Locus: 16p11.2

Exones: 34

Codifica proteína: Regular transcripción de otros genes por remodelación de la cromatina.

Fenotipo: Síndrome de Floating Harbor (AD).

GENOTIPO: Identificación una variante en heterocigosis en el exón 6 de *SRCAP*



Es compatible con el FENOTIPO?

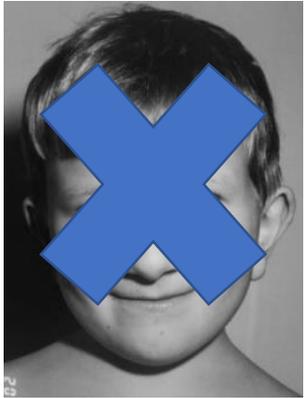
Phenotype-Gene Relationships

Location	Phenotype	Phenotype MIM number	Inheritance	Phenotype mapping key	Gene/Locus	Gene/Locus MIM number
16p11.2	Floating-Harbor syndrome	136140	AD	3	SRCAP	611421

↑
Variantes de truncamiento exón 33 y 34 de *SRCAP*



TRÍADA:
Fenotipo peculiar.
Baja talla.
Retraso desarrollo del lenguaje.



Descartado *Sme Floating Harbor*:

No fenotipo compatible.

No variantes de truncamiento en exón 33 y 34 de *SRCAP*

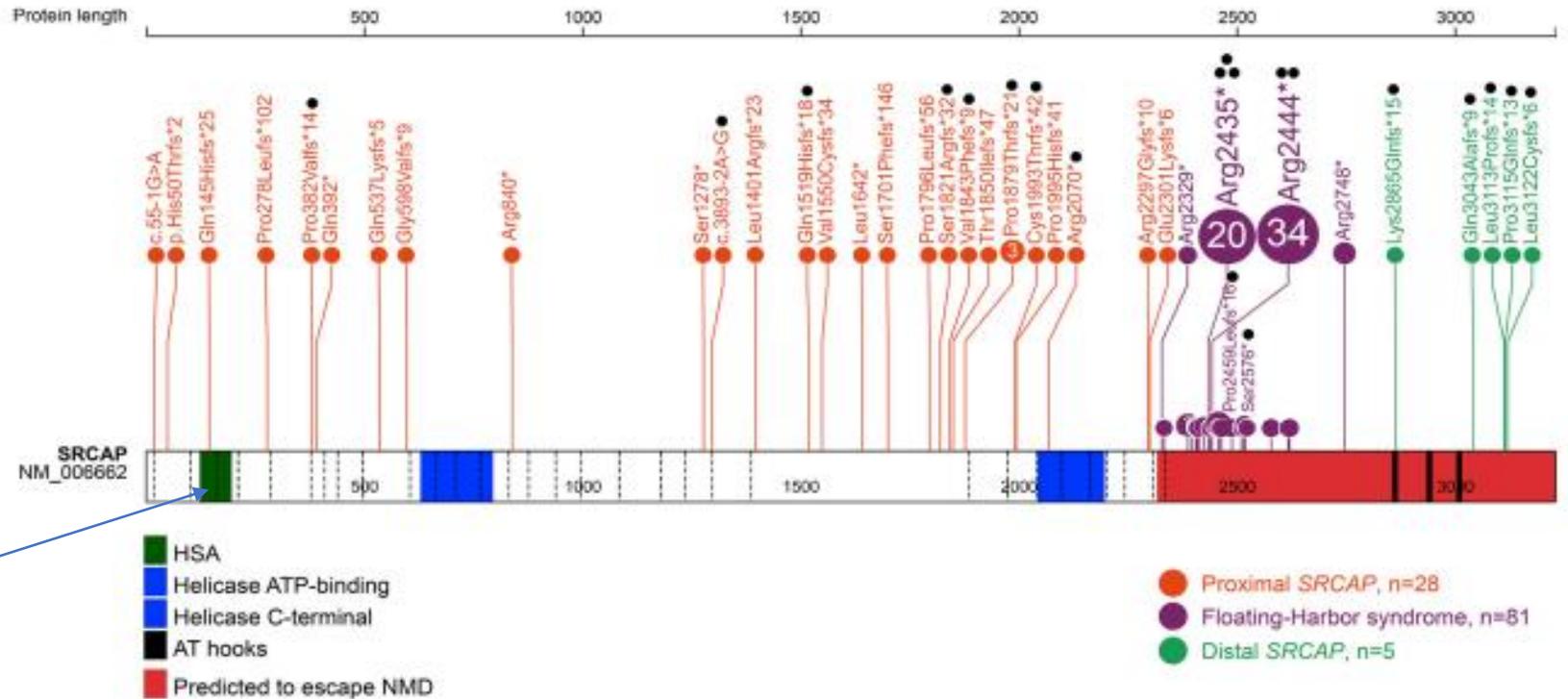
Diagnóstico?

> [Am J Hum Genet. 2021 Jun 3;108\(6\):1053-1068. doi: 10.1016/j.ajhg.2021.04.008. Epub 2021 Apr 27.](#)

Truncating *SRCAP* variants outside the Floating-Harbor syndrome locus cause a distinct neurodevelopmental disorder with a specific DNA methylation signature

Dmitrijs Rots ¹, Eric Chater-Diehl ², Alexander J M Dingemans ¹, Sarah J Goodman ²,

33 individuos
 Variantes truncantes de *SRCAP*
 Mayoría de *Novo*.
 Proximal (n:28) y distal (n:5)
 al locus de FLHS



Paciente en estudio:
 p.Arg193Ter

Figure 1. Spectrum and location of the SRCAP truncating variants

Schematic representation of the SRCAP protein (GenBank: NP_006653.2), its functional domains, and variants used in this study. Exon structure, based on GenBank: NM_006662.3, is provided by dashed lines. Green, HSA-domain (124–196); blue, helicase ATP-binding (630–795) and C-terminal (2,044–2,197) domain; black, AT-hooks (2,857–2,869; 2,936–2,948; 3,004–3,016). Locus, predicted to escape NMD (<55 bp from the last exon/intron junction), is shown in red. Proximal and distal truncating SRCAP variants identified in this study are shown in orange and green, respectively. Floating-Harbor syndrome-causing variants are depicted in purple (recurrent and the most distant variants are specified). Black dots indicate samples used for DNA methylation analysis.

33 individuos:

Retraso del neurodesarrollo,
trastornos conductuales y
psiquiátricos de leve-severo.

Retraso motor, hipotonía.

Retraso del lenguaje. Déficit
intelectual. Dificultades en
aprendizaje. TEA. Problemas
conductuales (ira, ansiedad). Déficit
de atención e hiperactividad.
Psicosis/esquizofrenia.

Hallazgos dismórficos no específicos:
Facies alargada, frente prominente,
puente nasal amplio, boca grande,
retro o prognatismo y orejas grandes.
Talla normal o alta. Hiperlaxitud
articular. Pectus excavatum o
carinatum. Escoliosis.

Otras: convulsiones.

Facial features of individuals with proximal and distal truncating SRCAP variants



Proximal individual #9



Distal individual #1

Distal individual #4

Truncating SRCAP variants outside the Floating-Harbor syndrome locus cause a distinct neurodevelopmental disorder with a specific DNA methylation signature. *The American Journal of Human Genetics* 108, 1053–1068, June 3, 2021

GENOTIPO: Identificación una variante en heterocigosis en el exón 6 de *SRCAP* clasificada probablemente patogénica



FENOTIPO: Compatible con diagnóstico de **Desorden del neurodesarrollo distinto al FLHS**

Phenotype-Gene Relationships

Location	Phenotype	Phenotype MIM number	Inheritance	Phenotype mapping key	Gene/Locus	Gene/Locus MIM number
16p11.2	Floating-Harbor syndrome	136140	AD	3	SRCAP	611421

Pendiente: Se agregue como Fenotipo asociado en OMIM

Variantes de truncamiento exón 33 y 34 de *SRCAP*

Variantes de truncamiento proximal o distal al locus FLHS

Pendiente: Estudio de secuenciación Sanger a los padres (confirmación de *Novo*)

2° CASO CLÍNICO: **Varón** 1° Evaluación 4 años
Madre 24 años. Diagnóstico a los 17 años Trastorno de límite de personalidad y Déficit de atención/hiperactividad en Tto: Risperidona y Valcote.
Controles prenatales a partir del 7° mes.
Nace por cesárea. EG: 38° sem. PN: 2890 grs.
Desarrollo motor: **Retraso generalizado del neurodesarrollo**. Sedestación 12m. Marcha 2 años. No control de esfínteres.
No adquisición de lenguaje.

Estudios: PEAT Normales; RMI SNC: **< volumen de sustancia blanca en ambos hemisferios cerebrales. Quiste aracnoideo temporal derecho.** Mayor amplitud ESA frontotemporal izquierdo.

Antecedentes familiares y personales

Fenotipo peculiar:

Macrocefalia relativa. Braquicefalia. Frente aplanada. Lleno palpebral. Nariz ensanchada. Boca entreabierta. Labio superior fino en carpa. Orejas grandes y lóbulos gruesos. Crecimiento: **Peso >3,5 DS.** Talla PC25/50. Perímetro cefálico <1DS. Manos anchas y dedos ahusados a distal. Pliegues palmares anómalos mano izquierda. Pies anchos y planos.

Fenotipo conductual:

Trastorno conducta. Cambios de humor. Hiperactividad. Auto/heteroagresión. Se muerde mano "Callos"
Estereotipias: vocales, palmoteos, saltos. Se lleva todo a la boca. Trastorno del sueño Tto: Melatol.

Examen físico

ALGORITMO DE ESTUDIO?

➤ 1° Elección Microarray

FENOTIPO

- ✓ Fenotipo peculiar
- ✓ Obesidad
- ✓ Retraso psicomotor, hipotonía
- ✓ Retraso lenguaje
- ✓ Déficit de atención/hiperactividad
- ✓ Trastornos conducta o maladaptación: ataques de ira, oposición, agresión.
- ✓ Comportamiento autodestructivo: golpearse cabeza, onicotilomanía, poliloembolocoilomanía.
- ✓ Trastornos del sueño.



GENOTIPO? Microarray:
Búsqueda deleción intersticial en 17p11.2
recurrente de 3.7 Mb

Síndrome Smith Magenis?
AD

Resultado
normal

Re-evaluación
Fenotipo y
Algoritmo de
estudio



Sin microdelección 17p11.2
FENOTIPO descartado?



ALGORITMO de ESTUDIO

Molecular Genetic Testing Used in **Smith-Magenis Syndrome**

Gene ¹	Method	Proportion of Probands with a Pathogenic Variant ² Detectable by Method
<i>RAI1</i>	CMA (recommended first) ³	~90%-95%
	Sequence analysis ⁴	<u>5%-10%</u> ⁵
	Gene-targeted <u>deletion/duplication analysis</u> ⁶	Unknown

FENOTIPO: sospecha Síndrome Smith Magenis



Microarray negativo: Búsqueda deleción intersticial en 17p11.2 recurrente de 3.7 Mb

GENOTIPO?

➤ Exoma clínico dirigido NGS (Next Generation Sequencing):

- Gen *RAI1* asociado a Síndrome Smith Magenis
- Panel genes RM/DI
- Panel genes TEA/Angelman like
- Panel genes enfermedades metabólicas

Sequence analysis (particularly of [exon 3](#), in which all pathogenic variants have been found to date) detects *RAI1* pathogenic variants in individuals with SMS when [cytogenetic](#) and [FISH](#) studies are negative for the 17p11.2 [deletion](#)

En el paciente en estudio se ha identificado la variante que se detalla a continuación:

GEN (*OMIM)	Condición Profundidad (Balance alélico)	Cambio detectado ¹			
		RefSeq	Proteína	Significado Clínico ²	Referencia Frecuencia Alélica ³
RAI1 (*607642)	Heterocigosis 91 (0.52)	NM_030665.4 c.4576_4579del	NP_109590.3 p.Pro1526AlafsTer60	Probablemente patogénica	ND

¹ Se ha empleado la nomenclatura recomendada por la Human Genome Variation Society (HGVS).

² Según clasificación ACMG: patogénico, probable patogénico, significado clínico incierto.

³ GnomAD v2.1.1 (<https://gnomad.broadinstitute.org/>).

ND: No Descrito

Exón 3

Variante frameshift
(no se ubica en un
dominio funcional)

ACMG

No estudios funcionales/transcripcionales.
No reportada en población general.
No reportada en individuos con fenotipo RAI1

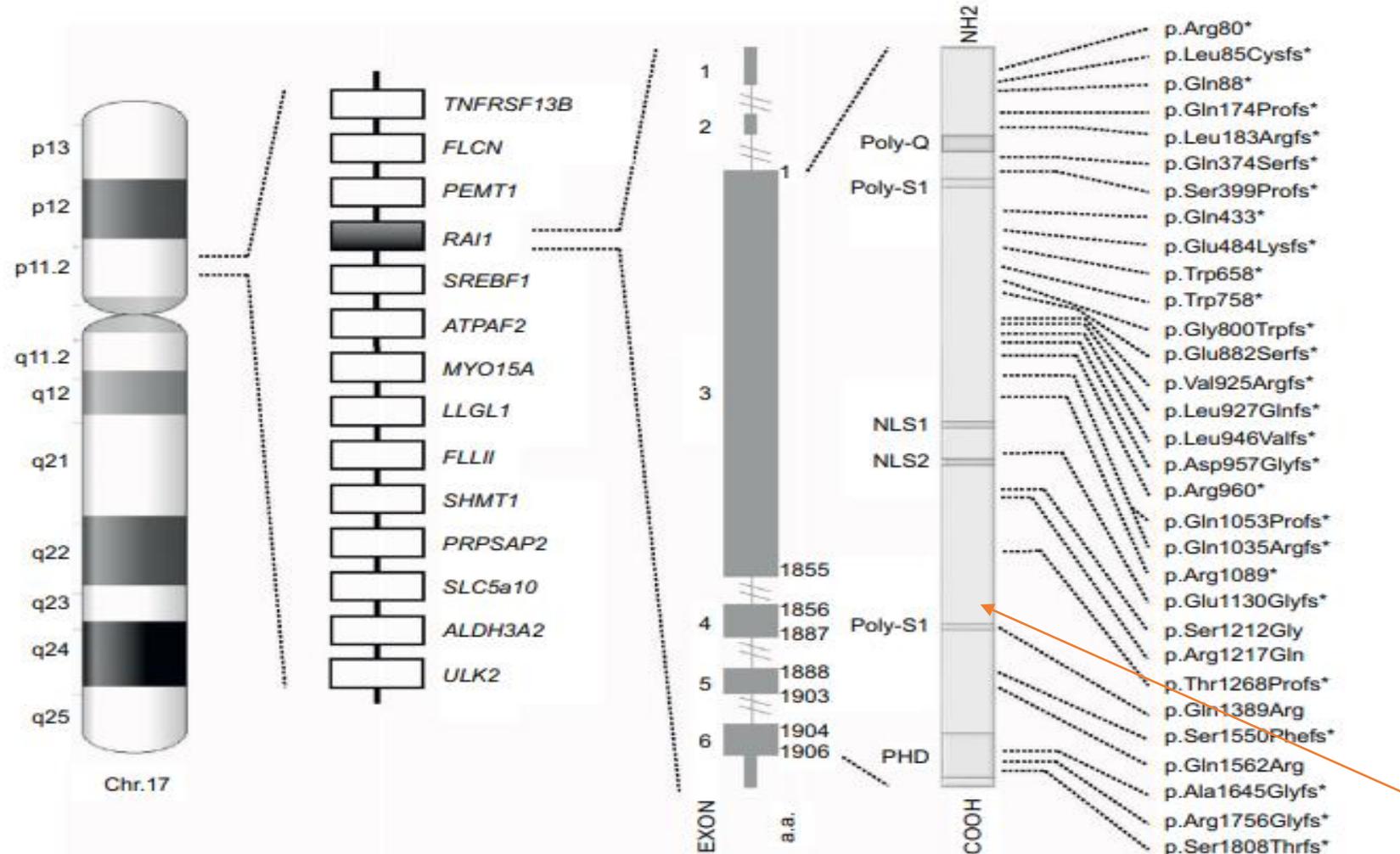
Gen: RAI1

Locus: 17p11.2

Exones: 6

Codifica proteína: Actúa como un factor transcripcional implicado en el neurodesarrollo embrionario, diferenciación neuronal, crecimiento celular y regulación del ciclo celular, desarrollo óseo y esquelético, metabolismo de lípidos y glucosa, funciones de comportamiento y actividades circadianas.

Fenotipo: Síndrome de Smith Magenis (AD)



Paciente en estudio:
p.Pro1526AlafsTer60

Figure 1 Schematic representation of chromosome 17, common 17p11.2 deletion, and *RAI1*. From left to right, the following are shown: the ideogram of G-banded pattern of human chromosome 17; a schematic representation of the Smith-Magenis syndrome region with some representative genes; the *RAI1* genomic and protein structure – glutamine-rich domain (Poly-Q), bipartite nuclear localization signals (NLS1 and NLS2), two serine-rich domains (Poly-S1 and Poly-S2), and C-terminal plant homeodomain (PHD); and the *RAI1* mutations indexed in the HGMD™ Professional (version December 2015.4) known to date. *Indicates either frameshift or nonsense mutations.

Síndrome Smith Magenis

90%: Microdelección 17p11.2 Incluye *RAI1*

>Afectación cognitiva

>Hipotonía

Baja talla

Hipoacusia

Malformaciones cardíacas

Malformaciones renales

Mayoría de *novo*

10%: Mutaciones *RAI1*

<Afectación cognitiva

<Hipotonía

Fenotipos de sobrecrecimiento

Problemas conductuales: (Poliembolocoilomanía, pellizcarse la piel, abrazarse ellos mismos) y sobrealimentación con tendencia a la obesidad

De *novo* o heredadas

(Pendiente: Secuenciación Sanger a la madre)

Fenotipo descriptivo y mecanismo molecular subyacente son aspectos estrictamente entrelazados en Genética Médica.

FENOTIPO ↔ GENOTIPO

3° CASO CLÍNICO: **Mujer** 1° Evaluación 37 años.

MC: **Calambres musculares y disminución de fuerza** a predominio izquierdo de 1 año de evolución.

Neurología deriva **sospecha ELA familiar?**

Examen físico:

Delgada, músculos conservados, no evidencia de atrofia muscular, tono y fuerzas conservados. Dificultad para elevar MSI y apoyar planta de pie izquierdo con elevación de punta. Voz “arrastrada”

Estudios:

- RMI cráneo informa aisladas hiperintensidades puntiformes T2/Flair en sustancia blanca subcortical inespecífica.
- RMI Columna informa hernia discal C5/C6 y C6/C7
- Laboratorio Normal: Rutina, TSH, Vit. B12, Igs y proteinograma.
- **EMG: Informa fibrilaciones, trazados neurogénicos, lesión neurona motora inferior, compromiso MS/MI izquierdos, plexo braquial C5/C8- L3/S1. Denervación en curso. Resto nervios explorados neuroconducción motora y sensitiva conservada.**

Antecedentes Familiares: Abuela (rama paterna) diagnóstico ELA a los 91 años (fallece un año posterior). Padre fallece 47 años, EMG alterado, inespecífico. Tío (hermano del padre) fallece 49 años.

FENOTIPO



Planteos diagnósticos:
ELA familiar?

Evaluación neurología: Antecedentes familiares; Clínica compatible;
RMI SNC; EMG.
Evaluación clínica: Enfermedad autoinmune sistémica? Laboratorio
Evaluación genética: Búsqueda bibliográfica ELA familiar

GENOTIPO

Algoritmo de estudio:

Secuenciación NGS dirigida a Panel de genes asociados a:

- Enfermedad neurona motora (AME atípicas y ELA).
- Neuropatías diagnósticos diferenciales.
- Desórdenes inmunes.

En la paciente en estudio se ha identificado la variante que se detalla a continuación:

Cambio detectado ¹					
GEN (*OMIM)	Condición Profundidad (Balance alélico)	RefSeq	Proteína	Significado Clínico ²	Referencia Frecuencia Alélica ³
FUS (*137070)	Heterocigosis 14 (0.43)	NM_004960.4 c.1550A>C	NP_004951.1 p.His517Pro	Probable patogénica	rs1085308015 ND

Cobertura: <20X
Confirmación por
Secuenciación Sanger

Exón: 15

Variante missense

Localizada en el extremo C terminal (mayoría de las variantes patogénicas asociadas a ELA fueron reportadas) y además próxima a un sitio canónico de splicing.

ACMG

Predictores en *in silico*: carácter deletéreo.
Estudios in vitro: Disminución afinidad de unión.
No reportada en población general.
Reportada en al menos un individuo con fenotipo ELA.
Variantes diferentes (p.His517Gln; p.His517Asp) reportadas como patogénicas en individuos con ELA.

Gen: *FUS* (FUSED IN SARCOMA)

Locus: 16p11.2

Exones: 15

Codifica proteína: Pertenece a la familia FET de proteínas de unión al ARN/ADN. Involucrada en el metabolismo de los ácidos nucleicos, procesamiento de ARNm/microARN, exportación del ARNm al citoplasma, mantenimiento de la integridad genómica y regulación de la expresión génica.

Fenotipo: ELA 6

Gene-Phenotype Relationships

Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM)

Location	Phenotype Clinical Synopses	Phenotype MIM number	Inheritance	Phenotype mapping key
16p11.2	Amyotrophic lateral sclerosis 6, with or without frontotemporal dementia	608030		3
	Essential tremor, hereditary, 4	614782	AD	3

GeneReviews® [Internet]

Gene	% of:		MOI	Associated Phenotype(s)				Onset/Penetrance	Other Clinical Features / Comments
	ALS w/family history	Simplex ALS		ALS	ALS/FTD	FTD	Other		
<i>FUS</i> (OMIM 608030)	~4%-8%	Very rare	AD	+	+	+	Parkinsonism	<ul style="list-style-type: none"> • Earlier average onset than <i>SOD1</i>-ALS & <i>C9orf72</i>-ALS • 50%-70% symptomatic by age 51 • >90% by 71 yrs 	<ul style="list-style-type: none"> • ALS occurs w/or w/out mild cognitive impairment. • 1/3 of affected individuals have bulbar onset. • More common in Asian cohorts

Secuenciación NGS

FUS (*137070)	Heterocigosis 14 (0.43)	NM_004960.4 c.1550A>C	NP_004951.1 p.His517Pro	Probable patogénica
-------------------------	----------------------------	--------------------------	----------------------------	------------------------



Metodología:

Estudio de mutacion conocida mediante secuenciacion Sanger.

Mutacion estudiada: **NM_004960.4:c.1550A>C; NP_004951.1:p.His517Pro** en el gen **FUS**.

Resultado: **DETECTABLE**

Conclusion: **La paciente es portadora en heterocigosis de la mutacion estudiada.**

Ingreso en protocolo de estudio de fase 1-3 para evaluación de medicación administrada intratecalmente en pacientes con ELA con mutaciones de sarcoma fusionadas (*FUS-ELA*)

4° CASO CLÍNICO: **Niña** 1° Evaluación 9 años y 7 m.
Padres sanos, no consanguíneos. Hermano sano 15 años.
Sin complicaciones prenatales. Nace término. PN: 3700 grs.

Desarrollo motor: acorde.

Trastorno motricidad fina a los 6 años. Psicomotricidad por 2 años.
Déficit de atención. Dificultad aprendizaje área matemáticas.

Antecedentes patológicos:

Exotropia Tto parches. Control oftalmología.

Menarca: 9 años. Pendiente laboratorio endocrino.

MC derivación de neurología: **Cuadro de temblor intermitente mano izquierda, principalmente de acción.**

Fenotipo sin dismorfias

Crecimiento: Peso >PC50. Talla PC25/50. Perímetro cefálico <1DS

Estudios complementarios:

ECG (Normal).

RMI SNC informa **alteración de sustancia blanca difusa periventricular y subcortical a predominio bifrontal.**

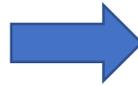
Laboratorio neurometabólico (Normal).

Cariotipo: 46,XX [30]

Algoritmo de estudio

FENOTIPO

- ✓ Dificultades aprendizaje (matemáticas)
- ✓ Menarca precoz
- ✓ Temblor mano izquierda intermitente
- ✓ Trastornos de motricidad fina
- ✓ RMI alteración sustancia blanca SNC



GENOTIPO?

- Exoma clínico dirigido NGS (Next Generation Sequencing):
 - Panel genes Leucoencefalopatías y Leucodistrofias
 - Panel genes RM/DI
 - Panel genes enfermedades metabólicas
 - Panel genes nucleares enfermedad mitocondrial

➔ PANEL LEUCODISTROFIAS/LEUCOENCEFALOPATÍAS: Resultado Negativo

En la paciente en estudio se ha identificado la variante que se detalla a continuación:

GEN (*OMIM)	Cambio detectado ¹				
	Condición Profundidad (Balance alélico)	RefSeq	Proteína	Significado Clínico ²	Referencia Frecuencia Alélica ³
<i>CYP21A2</i> (*613815)	Heterocigosis 86 (0.23)	NM_000500.9 c.844G>T	NP_000491.4 p.Val282Leu	Patogénica	rs6471 5.28e-3

Exón: 7

Variante missense

Localizada en una región alfa hélice conservada (hélice I) del dominio funcional Citocromo P450.

ACMG

Predictores en *in silico*: son contradictorios.
Estudios funcionales *in vitro*: Actividad enzimática reducida.
La coexpresión con la proteína *wild type* produce efecto negativo dominante sobre la actividad enzimática.
Reportada en heterocigosis con una frec. 0,5% en población general.
Reportada como una de las variantes más frec. en homocigosis o heterocigosis compuesta en individuos afectados de HSC no clásica.

Gen: *CYP21A2*
Locus: 6p21.33
Exones: 10

Codifica proteína: Pertenece a la superfamilia de enzimas del citocromo P450, conocida como 21-Hidroxilasa. Involucrada en la esteroidogénesis suprarrenal, participa en la síntesis de hormonas esteroideas, incluyendo cortisol y aldosterona.

Fenotipo: Hiperplasia suprarrenal congénita por deficiencia 21-Hidroxilasa (AR).

GENOTIPO: Variante en Heterocigosis en gen *CYP21A2* clasificada patogénica

FENOTIPO: HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA (HSC)

Amplio espectro de formas clínicas



FORMA CLÁSICA: “Déficit severo de enzima”

Comienzo temprano. Incidencia 1:15000 RNV

- Perdedora de sal (**PS**): >75% casos.
- Simple virilizante (**SV**): 25% casos.

FORMA NO CLÁSICA (NC):

Comienzo posterior. Incidencia 1:1000

- Manifestaciones de hiperandrogenismo.
- Oligosintomáticos.
- Formas crípticas “subclínicas” con hallazgos Lab.

Fenotipo es compatible?

Mecanismo de herencia?: HSC Autosómica Recesiva

Epub 2009 May 7.

Leukoencephalopathy in 21-beta hydroxylase deficiency: report of a family

Carmen Gaudiano ¹, Alessandro Malandrini, Marzia Pollazzon, Stefania Murru, Francesca Mari, Alessandra Renieri, Antonio Federico

Affiliations + expand

PMID: 19427150 DOI: 10.1016/j.braindev.2009.04.004

Abstract

21-hydroxylase deficiency is the most common cause of congenital adrenal hyperplasia, an autosomal recessive disorder characterized by impaired synthesis of cortisol from cholesterol by the adrenal cortex. Subclinical involvement of brain white matter has been reported in subjects with congenital adrenal hyperplasia. Here we report a woman with a genetically assessed classic congenital adrenal hyperplasia and brain white matter abnormalities. Both the carrier parents also showed signs of leukoencephalopathy. Common causes of leukoencephalopathy were excluded by appropriate analyses. Our observation suggests that white matter anomalies may also be present in carriers of a mutation in the CYP21 gene. We therefore suggest performing CYP21 gene analysis in subjects with brain MRI evidence of white matter abnormalities that cannot otherwise be explained.

Original Article

Brain magnetic resonance imaging findings in adult patients with congenital adrenal hyperplasia: Increased frequency of white matter impairment and temporal lobe structures dysgenesis

Mouna Feki Mnif, Mahdi Kamoun, Fatma Mnif, Nadia Charfi, Nozha Kallel, Nabila Rekik, Basma Ben Naceur, Hela Fourati¹, Emna Daoud¹, Zainab Mnif¹, Mohamed Habib Sfar², Samia Younes-Mhenni², Mohamed Tahar Sfar³, Mongia Hachicha⁴, Mohamed Abid

Departments of Endocrinology, ¹Radiology, HediChaker Hospital, 3029 Sfax, Departments of ²Endocrinology and Internal Medicine, ³Pediatric, Tahar Sfar Hospital, 5111 Mahdia, ⁴Department of Pediatric, Hedi Chaker Hospital, 3029 Sfax, Tunisia

ABSTRACT

Background: Congenital adrenal hyperplasia (CAH) is an inherited recessive disorder of adrenal steroidogenesis. The enzymes most commonly affected are 21-hydroxylase. Past reports suggested brain magnetic resonance imaging (MRI) abnormalities in CAH patients, affecting white matter signal, temporal lobe and amygdala structure and function. **Aims:** In the present study, we aimed to investigate the frequency of white matter changes and temporal lobes structures dysgenesis in a population of patients having CAH due to 21-hydroxylase deficiency. **Materials and Methods:** Neurological examination and brain MRI were performed in 26 patients. **Results:** Neurological examination revealed mental retardation in three patients, tremor in two patients, tendon reflexes asymmetry in one patient, and cerebellar syndrome in one patient. Eleven patients (42.3%) showed MRI abnormalities: Eight of them had white matter hyperintensities, one patient had moderate atrophy in the right temporal, and hippocampal dysgenesis was found in the remaining two patients. **Conclusions:** Brain MRI abnormalities in CAH patients include white matter hyperintensities and temporal lobe structures dysgenesis. The mechanisms involved seem related to hormonal imbalances during brain development and exposure to excess exogenous glucocorticoids. Clinical implications of such lesions remain unclear. More extensive studies are required to define better the relationships between brain involvement and different CAH phenotypes and treatment regimens.

Molecular Genetic Testing Used in 21-Hydroxylase-Deficient Congenital Adrenal Hyperplasia

Gene ¹	Method	Proportion of Probands with Pathogenic Variants ² Detectable by Method
<i>CYP21A2</i>	Sequence analysis ³	~70%-80% ⁴
	Gene-targeted <u>deletion/duplication analysis</u> ⁵	~20%-30% ⁶

Secuenciación Sanger

MLPA

4. The majority of individuals from heterogeneous populations with 21-OHD CAH are compound heterozygotes |
6. Approximately 20% of mutated alleles are deleted for a 30-kb gene segment that encompasses the 3' end of the *CYP21A1P* pseudogene, all of the adjacent *C4B* complement gene, and the 5' end of *CYP21A2* (see Molecular Genetics).

**Informe Genético Molecular de
Hiperplasia Suprarrenal Congénita
(CYP21A2 - Secuenciación)**

En la muestra de la paciente arriba indicada se ha detectado en **heterocigosis**, en el gen *CYP21A2*, el cambio que se detalla en la siguiente tabla:

Gen (*OMIM)	Cambio Detectado ¹			Referencia	
	Condición	RefSeq NM_000500.9	Proteína NP_000491.4		Significado Clínico ²
<i>CYP21A2</i> (*613815)	Heterocigosis	c.844G>T	p.Val282Leu	Patogénico	rs6471

**Informe Genético Molecular de
Hiperplasia Suprarrenal Congénita
(CYP21A2- MLPA)**

El análisis molecular ha mostrado un **patrón normal** sin delección ni duplicación en las regiones estudiadas del gen *CYP21A2*.

Adicionalmente se ha detectado un aumento de la señal en las sondas correspondientes a los exones 1 al 7 del pseudogen *CYP21A1P*, lo que es compatible con una duplicación en heterocigosis en esta zona. Esta duplicación no está relacionada con la hiperplasia suprarrenal por lo que no tiene implicancia clínica.

Conclusión

La paciente arriba indicada **no es portadora** de delecciones ni duplicaciones de gran tamaño en el gen *CYP21A2* en la región analizada.

CONCLUSIONES:

- Estudio de patologías poco frecuentes. Prácticamente imposible conocer todos los síndromes y enfermedades genéticas.
- Trabajo interdisciplinario y multidisciplinario.
- Estudio NGS (Next-generation sequencing) se van a integrar a la práctica clínica de rutina.
- Importancia manifestaciones clínicas “la clínica es soberana”
- Médicos de todas las especialidades “aprender a pensar genéticamente”
- Genetista aprender correlacionar variantes identificadas (genotipo) con hallazgos dismórficos/sutiles/fenotipos noveles, para evitar asignar inapropiadamente como causa/error diagnóstico.

Plataforma de Genética Médica



Guadalupe, Paula, Ana, Ariana, Ivana, Fernanda, Franco



Plataforma de Ciencia de Datos

Agustin, Eugenia



Unidad de Wellness

Cristian, Sofía



Plataforma de Producción NGS

Florencia, Priscila, Estefanía, Georgina, Paola, Sol



Capital Humano

Sofia



Investigación y Desarrollo

Bianca



Desarrollo de Negocios

Laura, Kimberley



Branding y Comunicación

Catalina



Administración y Finanzas

Julieta



Fabián Martín





Muchas gracias!

fernanda.madeira@heritas.com.ar



www.heritas.com.ar



info@heritas.com.ar



[Héritas](#)



[HeritasArg](#)