

PLUS

CarrierSafe®



Origen: 1234 – CENTRO XX

Dr/Dra.: XXX

Contenido

Información del Paciente 1	3
Información del Paciente 2	3
Panel de portadores	4
Introducción	4
Métodos	4
Resumen de resultados	5
Interpretación	5
Resultados	6
Limitaciones	8
Bibliografía	10
Apéndice	11

Información del/la paciente 1

Nombre:

María

Origen:

Género:

Femenino

Etnia:

Dirección:

XXXXXX

Fecha recogida muestra:

Dr./Dra.:

XXXXXX

Fecha informe:

Número de referencia:

XXXXXX

Información del/la paciente 2

Nombre

Carlos

Origen:

Género:

XXXXXX

Etnia:

Dirección:

XXXXXX

Fecha recogida muestra:

Dr./Dra.:

XXXXXX

Fecha informe:

Número de referencia:

XXXXXX

Panel de portadores

Introducción

El test de portadores es una prueba genética que permite determinar el riesgo de que una pareja pueda tener un descendiente afectado por una enfermedad genética con herencia autosómica recesiva. En las enfermedades genéticas autosómicas recesivas, diferenciamos el estatus de portador (individuo habitualmente asintomático que presenta una copia defectuosa del gen) del individuo afecto (individuo con sintomatología y con dos copias defectuosas del mismo gen). Por ello, en relación con este tipo de enfermedades autosómicas recesivas, es importante detectar los individuos portadores y evitar que, si los dos miembros de la pareja son portadores de una alteración en el mismo gen, puedan transmitirlo a su descendencia.

El presente informe presenta los resultados obtenidos en el CarrierSafe Plus con una pequeña descripción de las patologías asociadas. El panel analiza un total de 45 genes y sus patologías recogidas en la guía “Cribado genético en Donación de Gametos” creada por la Sociedad Española de Fertilidad y algunos seleccionados de acuerdo con su interés. El número de variantes totales analizadas es superior a 8.400.

Métodos

Se realiza una extracción de ADN a partir de la muestra de sangre recibida. El procedimiento de secuenciación realizado está basado en la tecnología Ion AmpliSeq que permite analizar un total de 14.044 amplicones cubriendo las regiones codificantes (CDS) de 420 genes entre los que se incluyen adicionalmente 25 nucleótidos en las regiones flanqueantes de los exones e intrones, así como específicas regiones intergénicas, intrónicas y homólogas. Nótese que las CDS están definidas por un solo transcrito o bien una combinación de diversos transcritos que tratan de alcanzar una uniformidad de al menos el 93%, una longitud de fragmentos media con un AQ20 (1% tasa de error) superior a 150 pares de bases, una cobertura por encima de 200X y alineados a la referencia GRCh38 (hg38) del genoma humano.

Las regiones amplificadas permiten detectar potencialmente un valor superior a 28.530 variantes (SNVs), inserciones/delecciones y cambios en el número de copias (CNVs) obtenidos de la base de datos de ClinVar así como de bases privadas de variantes de datos curados.

El proceso de detección de variantes (*Variant Calling*), está sujeto a diversos controles de calidad entre los que se incluyen zonas de baja cobertura. En lo que respecta a las inserciones/delecciones está limitada a las regiones de longitudes de homopolímeros superiores a ocho nucleótidos.

Es posible la aparición de problemas en la detección de variantes en secuencias con una baja complejidad, regiones largas de variación en número de copias, inserciones/delecciones largas, así como regiones con una elevada homología con otros *loci*.

Las tasas de detección se determinan mediante sensibilidad analítica, en base a la contribución alélica de la patología descrita en la literatura y la frecuencia alélica de la población. Si la variante no ha sido descrita en la literatura, la tasa de detección puede que no sea reportada.

La clasificación de variantes se realiza de acuerdo con los estándares y guías de interpretación de secuencias establecidos por la *American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)* (1) (PMID: 25741868). Las variantes podrán ser reportadas como patogénicas o probablemente patogénicas. Las variantes de significado incierto, así como las benignas/ probablemente benignas no serán reportadas.

Resumen de resultados

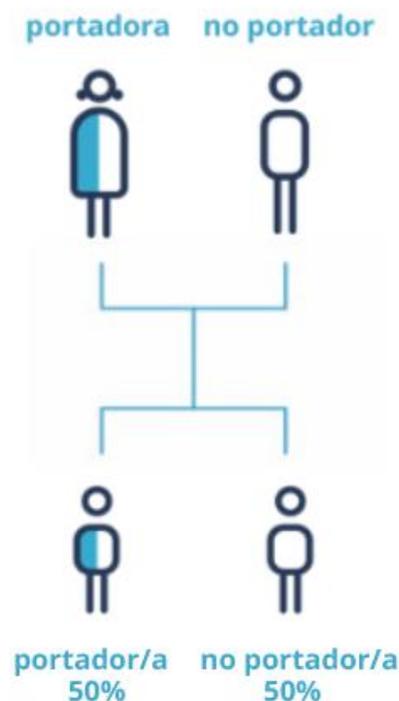
Enfermedad	♀ Ref: XXX	♂ Ref: XXX
Epidermólisis ampollosa distrófica ACMG: Patogénica ClinVar: Probablemente patogénica OMIM: 226600	Portador Gen: COL7A1 Mutación: c.5820G>A (p.Pro1940=)	No Portador Riesgo residual: 1/9542
Síndrome Alport ACMG: Patogénica Clinvar: Probablemente patogénica OMIM: 203780	No Portador Riesgo residual: 1/8752	Portador Gen: COL4A4 Mutación: c.*97G>A (p.ALa1645Cysfs)

Interpretación

Los resultados siempre tienen que ser interpretados en el contexto familiar y clínico. Es recomendable el asesoramiento genético para determinar las implicaciones asociadas a los resultados obtenidos, así como de los riesgos y/o opciones reproductivas.

Resultados

Enfermedad	♀ Ref: XXX	♂ Ref: XXX
Epidermólisis ampollosa distrófica ACMG: Patogénica ClinVar: Probablemente patogénica OMIM: 226600	Portador Gen: COL7A1 Mutación: c.5820G>A (p.Pro1940=)	No Portador Riesgo residual: 1/9542



Se ha detectado la variante patogénica c.5820G>A p.(Pro1940=) en la región analizada del gen COL7A1. Esta variante ha sido descrita en la literatura en pacientes con Epidermólisis ampollosa distrófica (2) (PMID: 31930626). Está reportada como patogénica en las bases de datos de Clinvar y en la base de datos de dbSNP (rs200972872). Se trata de una variante de tipo *missense* que se localiza en un aminoácido poco conservado que afecta al sitio canónico de *splicing* del exón 71 del gen y podría alterar el procesamiento del ARN mensajero y dar lugar a una proteína aberrante.

En ausencia de estudios funcionales y según las guías del ACMG, esta variante se clasificaría como variante patogénica.

¿Qué es la Epidermólisis ampollosa distrófica?

La epidermólisis ampollosa distrófica (EAD) es una forma de epidermólisis ampollosa (EB) hereditaria, caracterizada por fragilidad cutánea y mucosa que da lugar a la formación de ampollas y úlceras superficiales que se desarrollan por debajo de la lámina densa de la membrana basal cutánea y curan dejando importantes cicatrices y quistes de milium.

La EAD está causada por mutaciones en el gen COL7A1 (3p21.31) que codifica la proteína colágeno tipo VII. Las mutaciones alteran la función, y reducen o interrumpen la producción de colágeno VII. Esto afecta su ensamblaje en las fibrillas de anclaje que mantienen unida la membrana basal a la dermis subyacente.

¿Cómo se hereda y qué posibilidad tengo de tener un hijo enfermo?

La transmisión sigue un patrón autosómico dominante o autosómico recesivo. Dada la ausencia de historial clínico patológico en la paciente, asumimos que se trataría de la forma recesiva de la patología. Los casos esporádicos pueden ser la consecuencia de mutaciones de *novo*. En este caso, dado que la madre es portadora de una mutación, hay un 50% de posibilidades de que la variante sea transmitida a la descendencia (sea portadora) y otro 50% de que la descendencia sea no portadora. De acuerdo con nuestra base de datos la probabilidad de ser portador de una variante en este gen en población general es de 1/287, dado que al padre no se le ha detectado ninguna variante, la probabilidad de que el padre sea portador es de 1/9542. Por tanto, un descendiente tendrá 1/19084 de posibilidades de ser enfermo

¿Cuál es el tratamiento?

En lo que respecta al manejo y tratamiento, debe adoptarse una actitud preventiva evitando o minimizando los traumatismos, utilizando acolchados protectores de la piel y a través del cuidado de las heridas lo que permite reducir la formación de ampollas, la formación de cicatrices y prevenir las infecciones secundarias. Las deformidades de la mano pueden ser tratadas quirúrgicamente, aunque son frecuentes las recurrencias. Los requerimientos nutricionales deben ser valorados por un dietista y en algunos casos puede ser necesaria la alimentación por gastrostomía. Las estenosis esofágicas se tratan mediante dilataciones con balón bajo guía fluoroscópica. Deben realizarse controles periódicos con exámenes completos de piel y la práctica de biopsias cutáneas con el objetivo de prevenir/detectar precozmente del desarrollo de carcinomas escamosos cutáneos.

¿Cuál es el pronóstico?

El pronóstico depende del subtipo. Los pacientes con Epidermólisis Ampollosa Distrófica dominante suelen tener una esperanza de vida normal. Los pacientes con Epidermólisis ampollosa distrófica recesiva generalizada presentan un riesgo alto de mortalidad principalmente como consecuencia de CECs metastásicos o, en menor frecuencia, por una insuficiencia renal crónica y una miocardiopatía dilatada.

Síndrome Alport ACMG: Patogénica Clinvar: Probablemente patogénica OMIM: 203780	No Portador Riesgo residual: 1/8752	Portador Gen: COL4A4 Mutación: c.*97G>A (p.ALa1645Cysfs)
--	---	--

Limitaciones

Las tasas de detección no tienen en cuenta las específicas tasas de mutación de *novo* asociadas a cada patología. Los algoritmos utilizados en el presente informe permiten determinar si el paciente analizado es portador mediante la combinación de cobertura en el número de copias y el genotipado de variantes de un solo nucleótido (SNVs) y el resultado de una pérdida de función, deleciones o conversión en genes con altos grados de homología con otras regiones del genoma. En un reducido número de casos, variaciones genéticas no contempladas en el presente análisis pueden interferir en la detección de la mutación, resultando con ello en la aparición de un falso positivo o falso negativo. Entre las posibles fuentes adicionales de errores se incluyen entre otras: contaminación de la muestra, mezcla de muestra con otro paciente, trasplante de médula ósea, transfusiones sanguíneas y errores de origen técnico. En los casos que una mutación se ha detectado en uno de los progenitores y no en el otro, se presenta el parámetro del riesgo residual. En los casos en los que el otro progenitor no ha sido testado se presenta el riesgo relativo teniendo en cuenta la frecuencia de la enfermedad en población general. La presente prueba no hace un test a todas las formas genéticas posibles de la enfermedad, defectos en el nacimiento y discapacidad intelectual. Todos los resultados deberán ser interpretados desde un contexto histórico familiar y será necesario una evaluación adicional basada en el historial clínico personal y familiar. Pruebas adicionales pueden ser necesarias para determinar si al encontrarse más de una mutación en un gen estas se encuentran en cis o en trans. Por otro lado, la variación o un elevado número de copias en pseudogenes o genes parálogos pueden interferir con los resultados del presente análisis. Asimismo, existen ciertas limitaciones en los genes detallados a continuación:

SMN1. Implicado en Atrofia Muscular Espinal

El número de copias y el genotipado de SNV permiten detectar el número de copias del exón 7 en el gen SMN1 (NM_022874.2) respecto del altamente homólogo gen SMN2. Es posible la detección de otras mutaciones (no deleciones) en el gen SMN1, sin embargo, mutaciones de *novo* que deriven en la aparición de la enfermedad pueden no ser detectadas en el presente informe. Cabe destacar la posibilidad de que un individuo con dos copias de SMN1 en un cromosoma presente una deleción de SMN1 en el otro cromosoma en lo que se conoce como configuración [2+0] (3) (PMID: 20301526). Ciertas mutaciones permiten identificar la configuración SMN1 [2+0] y estas muestras son clasificadas como “de riesgo”. Un resultado negativo minimiza la posibilidad de ser portador, pero no elimina el riesgo.

CYP21A2. Hiperplasia Adrenal Congénita por Deficiencia de 21-Hidroxilasa

La detección de variantes en este gen se encuentra limitada a un reducido número de variantes debido a la presencia del pseudogen CYP21A1P que da lugar a una baja sensibilidad en los resultados obtenidos (3) (PMID: 21324303). El ensayo permite la detección de las siguientes variantes: NM_000500.7:c.92C>T (p.Pro31Leu); NM_000500.7:c.293-13C>G; NM_000500.7:c.518T>A (p.Ile173Asn); NM_000500:c.597A>T (p.Leu199Phe); NM_000500.7:c.719T>A (p.Met240Lys) y NM_000500.7:c.1360C>T (p.Pro454Ser). Es por ello por lo que será fundamental tener en cuenta otras variables como el historial clínico, antecedentes familiares y la bioquímica para la correcta interpretación de los resultados.

HBA1 y HBA2. Trastornos de hemoglobina

El proceso de análisis es capaz de detectar un limitado número de CNVs. Asimismo, las posiciones amplificadas pueden no distinguir entre los subtipos HBA1 y HBA2 y por tanto los resultados positivos obtenidos son fiables, pero puede que no se detecten todos los casos positivos (4) (PMID:18923834). Así, es posible detectar los siguientes CNV in HBA1 y/o HBA2 resultado de -alpha20.5, -MED, -SEA, -FIL, -alpha3.7, -alpha4.2.

GBA. Enfermedad de Gaucher

Actualmente es posible detectar un número limitado de variantes implicadas en pérdida de función o conversión génica en el gen GBA. Esta limitación es debida a la homología que presenta con el pseudogen GBAP1 que no permite diferenciar entre uno y otro. Las variantes detectadas son las siguientes: NM_000157.3:c.680A>G (p.Asn227Ser); NM_000157.3:c.1448T>C (p.Leu483Pro); NM_001005741.2:c.1226A>G (p.Asn409Ser); NM_001005741.2:c.84dupG (p.Leu29Alafs*18); NM_001005741.2:c.115+1G>A (*Splice donor*); NM_001005741.2:c.1093G>A (p.Glu365Lys); NM_001005741.2:c.1361C>G (p.Pro454Arg).

Bibliografía

1. Richards, S. et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: A joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet. Med.* 17, 405–424 (2015).
2. Vahidnezhad, H. et al. Genomics-based treatment in a patient with two overlapping heritable skin disorders: Epidermolysis bullosa and acrodermatitis enteropathica. *Hum. Mutat.* 41, 906–912 (2020).
3. Prior, T. W., Leach, M. E. & Finanger, E. Spinal Muscular Atrophy. *GeneReviews®* (1993).
4. Tsai, L.-P., Cheng, C.-F., Chuang, S.-H. & Lee, H.-H. Analysis of the CYP21A1P pseudogene: indication of mutational diversity and CYP21A2-like and duplicated CYP21A2 genes. *Anal. Biochem.* 413, 133–41 (2011).
5. Moradkhani, K. et al. Mutations in the paralogous human alpha-globin genes yielding identical hemoglobin variants. *Ann. Hematol.* 88, 535–43 (2009).

Fuente: Orphanet: una base de datos en Internet sobre las enfermedades raras y los medicamentos huérfanos. Copyright, INSERM 1999. Disponible en: <http://www.orpha.net> Accedido (01/09/2021).

Apéndice

El Panel utilizado para la realización de la presente prueba permite analizar un total de 420 genes asociados a un total de 418 enfermedades y más de 38000 variantes. En el CarrierSafe Plus se han seleccionado un total de los 45 genes, correspondientes a 44 patologías asociadas. La Tabla siguiente detalla las patologías así como su correspondencia con las bases de datos de OMIM y Orphanet contempladas en el presente análisis. El listado total de las variantes que pueden analizarse en el Panel se puede descargar del siguiente enlace ([Panel Mutations](#)).

Patología	Gen	OMIM	Orphanet
Albinismo oculocutáneo tipo 1	TYR	<u>203100</u>	352731
Albinismo oculocutáneo tipo 3	TYRP1	<u>203290</u>	79433
Albinismo oculocutáneo tipo 4	SLC45A2	<u>606574</u>	79435
Hemoglobinopatias (H y M) y Alfa Talasemia	HBA1	613978, 617971, 617973	93616, 330041
Alfa Talasemia	HBA1 HBA2	y <u>604131</u>	846
Amaurosis congénita de Leber	CRB1	<u>613835</u>	65
Atrofia muscular espinal (1-4)	SMN1	253300, 253550, 253400, 271150	83330, 83418, 83419, 83420
Beta-talasemia y anemia falciforme	HBB	<u>603902 613985</u>	848
Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media	ACADM	<u>201450</u>	42
Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga	ACADVL	201475	26793
Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa clase I	G6PD	<u>300908</u>	466026
Déficit de alfa-1 antitripsina	SERPINA1	<u>613490</u>	60
Distrofia muscular de cinturas R1 asociada a calpaína 3 (tipo 2A)	CAPN3	<u>253600 618129</u>	267
Enfermedad de almacenamiento de glucógeno por deficiencia de maltasa ácida	GAA	<u>232300</u>	365
Enfermedad de Gaucher	GBA	608013, 230800, 230900, 231000, 231005	77259, 77260, 77261, 85212
Enfermedad de Niemann-Pick tipo A/B	SMPD1	257200, 607616	77292, 77293
Enfermedad de Stargardt	ABCA4	248200, 600110, 603786	827
Enfermedad de Tay-Sachs	HEXA	272800	845
Enfermedad de Wilson	ATP7B	277900	905
Enfermedad renal poliquística autosómica recesiva	PKHD1	<u>263200</u>	731
Epidermólisis ampollosa distrófica	COL7A1	<u>226600</u>	79408

Patología	Gen	OMIM	Orphanet
Fenilcetonuria	PAH	<u>261600</u>	716
Fibrosis quística	CFTR	219700	586
Fiebre mediterránea familiar	MEFV	<u>249100</u>	342
Hemofilia A	F8	<u>306700</u>	169802, 169808
Hemofilia B	F9	<u>306900</u>	98879
Hiperplasia suprarrenal congénita clásica por deficiencia de 21-hidroxilasa	CYP21A2	<u>201910</u>	90794
Hipotiroidismo por mutaciones en el receptor de la TSH	TSHR	<u>275200</u>	90673
Homocistinuria clásica	CBS	<u>236200</u>	394
Inmunodeficiencia combinada grave por deficiencia de DCLRE1C	DCLRE1C	<u>602450</u>	275
Intolerancia hereditaria a la fructosa	ALDOB	<u>229600</u>	469
Mucopolisacaridosis tipo 4A	GALNS	<u>253000</u>	309297
Paraparesia espástica autosómica recesiva tipo 15	ZFYVE26	270700	100996
Síndrome de Alport tipo recesivo	COL4A3 y COL4A4	<u>203780</u>	88919
Síndrome de insensibilidad a los andrógenos	AR	<u>300068, 300274</u>	99429
Síndrome de Sanfilippo tipo C	HGSNAT	<u>252930</u>	79271
Síndrome de Smith-Lemli-Opitz	DHCR7	270400	818
Síndrome de Usher tipo 1B	MYO7A	276900	231169
Síndrome de Usher tipo 2A	USH2A	276901	231178
Síndrome Pendred /Sordera	SLC26A4	<u>274600</u>	705
Sordera neurosensorial no sindrómica autosómica recesiva, tipo DFNB	GJB2	<u>220290</u>	90636
Tirosinemia tipo 1	FAH	276700	882
Trastorno congénito de la N-glicosilación, tipo 1A (PMM2-CDG)	PMM2	<u>212065</u>	79318
Síndrome de X frágil	FMR1	300624 311360	908