

INFORMACIÓN DEL PACIENTE Y DEL ESPECIALISTA

Paciente:

Origen:

Edad: 11 Años Sexo: Hombre

Dirección:

Petición:

Referencia:

Dr/Dra.:

Análisis realizado: Microarray 750k SP

Editada: 19/03/2024 Finalizada: 20/12/2023

MICROARRAY 750K

MOTIVO DE ESTUDIO

Niño con trastorno del lenguaje (expresivo y comprensivo) y problemas de aprendizaje. Sospecha de afectación cognitiva. AP: 2º gemelo de gestación gemelar por FIV. Prematuridad de 29+1 sg. Se reporta resultado del cariotipo: 46,XY y resultado del X-Frágil: número de repeticiones normal.

Existencia consentimiento informado: asumida

Resultado:

Fórmula (ISCN 2020): *arr[GRCh37] 16p11.2(29,567,297_30,190,029)x1*

Se ha detectado un patrón genómico de SEXO MASCULINO.

Interpretación:

Se ha detectado, con el nivel de resolución utilizado, las siguientes variaciones de número de copia:

Fórmula

Interpretación

arr[GRCh37] 16p11.2(29,567,297_30,190,029)x1

PATOGÉNICA

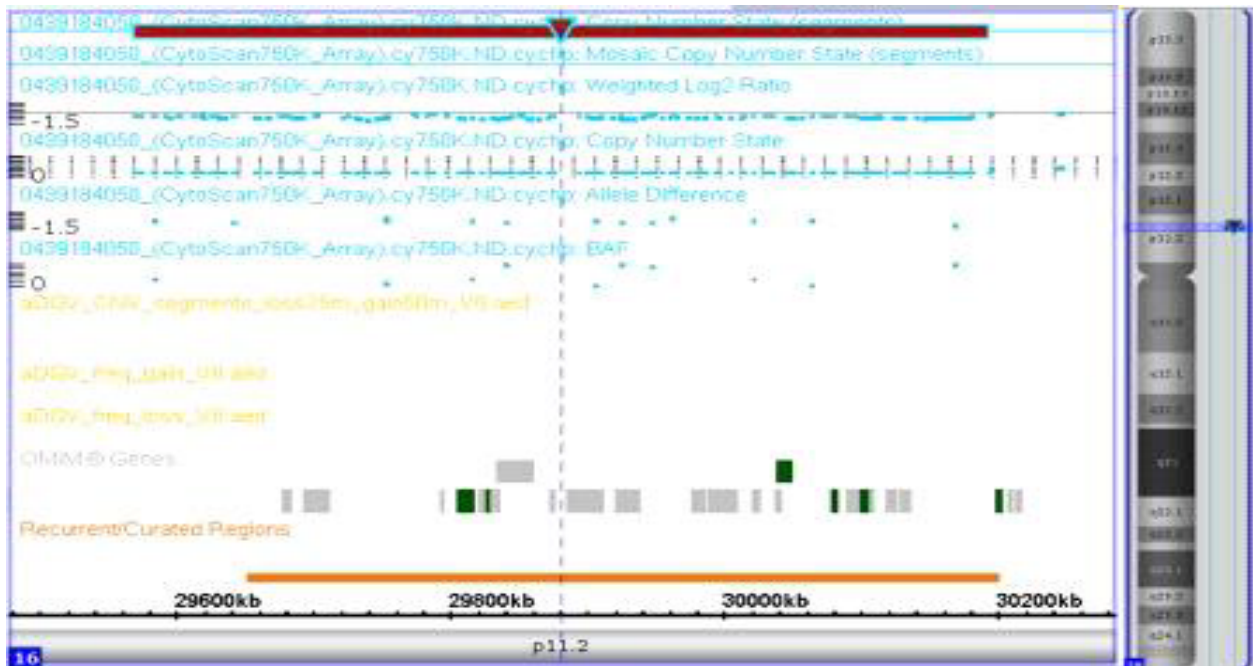


Figura 1. A la derecha, detalle del cromosoma y la región implicada. En el centro, detalle de la anomalía detectada indicando: estado del número de copias (rojo=delección; azul=duplicación; difuminado=mosaico), distribución de las sondas de oligos (Weighted Log2Ratio), número de copias, distribución de las sondas de SNPs (Allele Difference) y los genes OMIM.

Se ha detectado una pérdida heterocigota intersticial de aprox. 623 Kb, correspondiente a la región 16p11.2, que afecta a 23 genes OMIM. Esta CNV solapa casi completamente con la región recurrente 16p11.2 (proximal, BP4-BP5), que incluye el gen TBX6 (ISCA-37400) y se relaciona con el Síndrome de delección proximal 16p11.2 (ORPHA: 261197; OMIM #611913), en la cual se considera que el gen clave de la enfermedad es el TBX6 (*602427), presente en nuestra región.

Este síndrome consiste en una pérdida (delección) de genes contiguos donde la relación genotipo-fenotipo es imprecisa, y que abarca desde un déficit intelectual, anomalías congénitas múltiples, TEA, problemas cognitivos y del lenguaje, hasta un fenotipo normal. Casi todos los individuos presentan algún grado de retraso en el desarrollo incluyendo un retraso cognitivo y del lenguaje, específicamente en el inicio y desarrollo del lenguaje expresivo. La discapacidad intelectual suele ser leve, pero puede no presentarse. Alrededor de la mitad de los individuos afectados tienen una tendencia al sobrepeso. Los rasgos dismórficos pueden estar presentes, pero a menudo son leves e inconsistentes. Otras características adicionales menos frecuentes incluyen la hipotonía, anomalías en la EEG, otra enfermedad psiquiátrica distinta al TEA y anomalías cardíacas menores.

Según las bases de datos consultadas, este síndrome presenta una expresividad variable, con características que pueden ir de leves a graves y una penetrancia incompleta, que se estima del 46,8% (Rosenfeld JA et al. 2013). Las microdelecciones 16p11.2 proximales casi siempre aparecen de novo, pero en un pequeño número de casos pueden ser heredadas de padres portadores de forma autosómica dominante. En Decipher se indica que esta microdelección se considera la mayor causa de susceptibilidad genética al desarrollo de fenotipos relacionados con retraso del desarrollo.

Debido a que la pérdida de esta CNV presenta un síndrome relacionado y ampliamente descrito en las bases de datos consultadas, a que la penetrancia es incompleta (aprox. del 46%) y que existe similitud con la clínica del paciente, se le otorga un valor de PATOGENICA a la pérdida encontrada en el brazo corto del cromosoma 16.

OMIM Genes:

23

Conclusión:

El análisis de la muestra revela una pérdida heterocigota intersticial de aprox. 623 Kb en la región 16p11.2 catalogada como PATOGÉNICA relacionada con el Síndrome de delección proximal 16p11.2.

Se recomienda, si no se ha realizado, estudio genómico tanto al hermano gemelo del paciente como a los progenitores, así como asesoramiento genético.

Valores de Calidad (VC)

SNPQC (≥ 15)	MAPD (≤ 0.25)	WavinessSD (≤ 0.12)
18.161636	0.18097217	0.048165727

Comentarios del VC: Cumple los tres criterios de calidad.

Método

Se hibrida la muestra sobre un array 750k CYTOSCAN de la plataforma comercial Affymetrix. Este array está basado en la detección simultánea de sondas CNV (copy number variation) y de marcadores SNP (single nucleotide polymorphism).

Para su análisis bioinformático se siguen las recomendaciones del programa del fabricante, y se considera 50 el número mínimo de marcadores consecutivos para considerar una CNV por ganancia y 25 el número mínimo de marcadores consecutivos para considerar una CNV por pérdida. La resolución media en las regiones intragénicas (genes) es de 1 marcador cada 1.737 pb, en las regiones intergénicas (non-genes back-bone) 1 marcador cada 6.145 bp y una cobertura general 1 marcador cada 4.125 pb (genes y no genes back-bone).

Criterios de informe

Las variantes identificadas se han comparado con las anotadas en la Database of Genomic Variants (última actualización Mayo 2016) [4]. Estas variantes se han clasificado como patogénicas, VOUS (Variants Of Unknown Significance, variantes de significado clínico desconocido) y/o benignas, siguiendo las recomendaciones del American College of Medical Genetics standards and Guidelines for interpretation and reporting of postnatal constitutional copy number variants [1,2,3,6].

Como norma general, sólo se reportarán alteraciones causantes de patologías. Si no se especifica lo contrario, no se reportará el estado de portador de variantes recesivas si no tienen relación con el fenotipo del probando, las variantes clasificadas como benignas (de acuerdo con el conocimiento actual), a no ser por deseo expreso declarado en la solicitud, y las variantes de significado clínico desconocido con un tamaño inferior a 400kb [5]. Además, solo se informaran casos de LOH (Loss Of Heterozygosity, pérdida de heterocigosidad) en cromosomas con secciones superiores a 10Mb, o en individuos con más de un 1% del genoma en homocigosidad [6].

Hay que tener en cuenta que el estudio de variantes de número de copia polimórficas y/o causantes de patología es un campo activo de la investigación en genética médica, de forma que es posible que con el microarray utilizado se detecten alteraciones de número de copia de significado incierto, y que la relevancia clínica de las variantes identificadas esté sujeta a revisión en un futuro.

Limitaciones del test

El estudio de microarray no detecta reorganizaciones equilibradas, reorganizaciones en regiones no suficientemente representadas en el array, poliploidías, algunos mosaicos de grado bajo (< 20%), mutaciones puntuales en las regiones analizadas ni alteraciones en el estado de metilación [6]. Los puntos de rotura indicados en el programa pueden variar en función del experimento, la plataforma y los programas utilizados.

Un resultado normal de esta prueba genética no excluye la posibilidad que el fenotipo clínico pueda ser debido a causas genéticas no testadas con este microarray.

Características técnicas

Tipo de array	Genoma de referencia	Programa análisis	Programa interpretación
CytoScan 750k	hg19 (CRGh37)	Chromosome Analysis Suite ©2020 Thermo Fisher Scientific Inc.	ChAS v4.2.0.80

Bibliografía

- [1] MacDonald J.R et al. Nucleic Acids Res.42, D986-92 (2014).
- [2] N.M.Hanemaaijer et al. Eur J Hum Genet. 20, 161-165 (2012).
- [3] N.deLeeuw et al. Hum Mutat. (2012).
- [4] H.M.Kearney et al. Genet Med. 13, 680-685 (2011).
- [5] D.T.Miller et al. Am J Hum Genet. 86, 749-64 (2010).
- [6] M.Silva et al. Am J Hum Genet. 27, 1-16 (2019).
- [7] McGowan-Jordan J. et al. Cytogenetic and genome research. Vol.160, No 7-8, 2020

Informe validado por:



Xavier Susanna Nadal
MBBS. Director Médico



Núria Pujol Escobar
PhD. Responsable de Genética y Citogenética
Colegiada Nº. 21850
C