C-0328 Diagnóstico genético mediante exoma, más allá de los HPOs

M. Roca[1], J. López[1], L. González[1], X. Pinasa[1], C. Camprubí[1], I. Royo[1], J. Fortuño[1], CI. Gómez-Sánchez[1], L. Aparicio[1], A. Flores[1], R. Nava[1], J. Torrents[1], A. Torrents[1]
Todos los autores contribuyeron a este estudio en igualdad.
[1] Reference Laboratory Genetics, Hospitalet de Llobregat, España.

REFERENCE LABORATORY GENETICS

INTRODUCCIÓN

La secuenciación del exoma (*Whole Exome Sequencing*, WES) es una sólida herramienta de diagnóstico para enfermedades genéticas heterogéneas. Sin embargo, un análisis parcial e insuficiente de los datos de WES podría llevar a diagnósticos erróneos. Recopilamos 13 casos con resultados previos negativos de WES, en los que un reanálisis exhaustivo de los datos reveló nuevos genes candidatos con potencial diagnóstico.

MATERIALES Y MÉTODOS

Nuestra cohorte incluyó 300 pacientes con anomalías sindrómicas del neurodesarrollo. Los análisis de WES se analizaron mediante selección de términos HPO (*Human Phenotype Ontology*) y paneles de genes personalizados basados en la literatura. Para aquellos resultados no concluyentes, se apostó por un segundo abordaje más riguroso.

Figura 1. Representación de genes analizados. Estudio de genes incluidos en los términos HPO correspondientes según la clínica de los pacientes. Si resultado no concluyente, análisis de las variantes presentes en los GUS (Genes of *Unknown Significance*) (considerando información de diferentes bases de datos, como datos de expresión, intolerancia a la pérdida de función o cambios *missense*, y bases de datos clínicas más allá de OMIM).

RESULTADOS

Nuevas asociaciones fenotípicas

Gen	Evidencias fenotípicas no asociadas previamente
SCN2A	Macrodoncia incisiva, sinofridia, nariz bulbosa
DPYS	Hemimicrotia, hemidilatación de la pelvis renal, hemimicrognatia, cuerpo calloso displásico
MVK	Intestino fetal ecogénico, edema, corazón izquierdo hipoplásico, ventriculomegalia, aumento de la translucidez nucal, asimetría craneal, aplasia/ hipoplasia del hueso nasal, polihidramnios, conducto arterioso persistente, calcificaciones periventriculares intracerebrales
PHF12	Morfología anormal del cráneo, glabela prominente, rayita anterior alta, hipertelorismo, epicanto, filtrum liso, bermellón del labio superior delgado, hélice plegada, camptodactilia del dedo del pie, anormalidad de la columna cervical, hernia inguinal, criptorquidia, hipermetropía, astigmatismo, palidez del disco óptico
XKR6	Retraso motor, retraso del crecimiento intrauterino, estereotipia, polifagia, bermellón del labio superior delgado, surco nasolabial liso
NOTCH3	Microcefalia, braquicefalia

Tabla 1. Casos concluyentes con variantes patogénicas en genes dónde no se había reportado previamente esta sintomatología.

Variantes en genes GUS

Gen	Variante	Conocimiento previo	Segregación	Expresión	LoF intoleancia pLI/pRec/pNull
SYNPO2L	c.631C>T; p.Q211* (Ht)	Posible asociación con ECG anormal, fibrilación auricular	ND	Corazón y músculo	0/ 0,9/:0,1: Alto Predicción herencia autosómica recesiva
KCNJ16	c.631C>T; p.Q211* (Ht)	Posible asociación con cardiopatía y parálisis periódica tirotóxica	*Cis*	Córtex del riñón y otros	0/0/0,98: Probale tolerancia a LoF
	c.779A>T; p.E260V (Ht)		*Cis*		
	c. 509G>C; p.G170A (Ht)		*Trans*		
PHF12	c.2059C>T; p.Q687*(Ht)	Posible asociación con autismo y trastorno del desarrollo.	*De novo*	Cerebelo, córtex, sangre y otros	1/0/0: Alto Predicción herencia autosómica dominante
XKR6	c.1672_1675del; p.T558Afs*7(Ht)	Posible asociación con autismo	ND	Cerebelo	0,9/0/0 Alto Predicción herencia autosómica dominante

Tabla 2. Casos con variantes en genes de investigación (GUS), clasificadas como variantes de significado clínico incierto, que podrían explicar el fenotipo del paciente, siendo apoyada/descartada dicha asociación mediante estudios de segregación. (+) Información de expresión obtenida de la base de datos Expresión Atlas y métricas de pérdida de función (LoF) de la base de datos de gnomAD (PMID: 27535533) . Ht (estado heterocigoto). ND (no disponible).

Nuevas variantes patogénicas/probablemente patogénicas

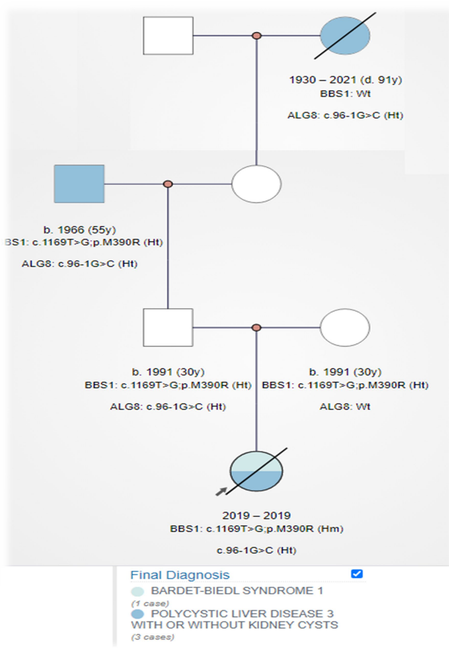
Gen	Variante	Segregación	Criterios ACMG/ACGS
KRT14	c.922_927+14delinsCTCGTTTGAGGA; p.T308_T310delinsLV (Ht)	Herencia padre afecto	PVS1+PM2
NOTCH3	c.2968G>T; p.E990*(Ht)	ND	PVS1+PM2
SMARCA2	c.3638G>C; p.R1213P (Ht)	ND	PM2, PM5, PP3, PM1, PP2
MECP2	c.890_893delinsCCC; p.Q297Pfs*24 (Ht)	ND	PVS1+PM2
SHANK3	c.2669_2670dupGC; p.S891Afs*3 (Ht)	*De novo*	PVS1+PM2+PM6

Tabla 3. Pacientes con variantes patogénicas/probablemente patogénicas asociadas a la clínica que presentan, no descritas previamente. Ht (estado heterocigoto). ND (no disponible).

Casos con 2 patologías genéticas en la misma familia

Género	Edad	Información clínica	Gen	Variante	Segregación	Herencia
F	Recién nacido	Riñón agrandado, displasia renal, quiste renal, riñones hiperecogénicos, oligohidramnios, hipotonía neonatal	*BBS1*	c.1169T>G;p.M390R (Hm)	Herencia parental	AR, DR
			ALG8	c.96-1G>C (Ht)	Herencia padre afecto	AD, AR
M	14	Discapacidad intelectual, microcefalia	*POGZ*	c.1535delA; p.H512Lfs*2 (Ht)	*De novo*	AD
			TRIO	c.2755-2A>G (Ht)	Herencia madre afecta	AD

Tabla 4. Pacientes con dos variantes patogénicas en diferentes genes que podrían explicar un fenotipo mixto particular. F (mujer). M (hombre). Hm (estado homocigoto). Ht (estado heterocigoto).



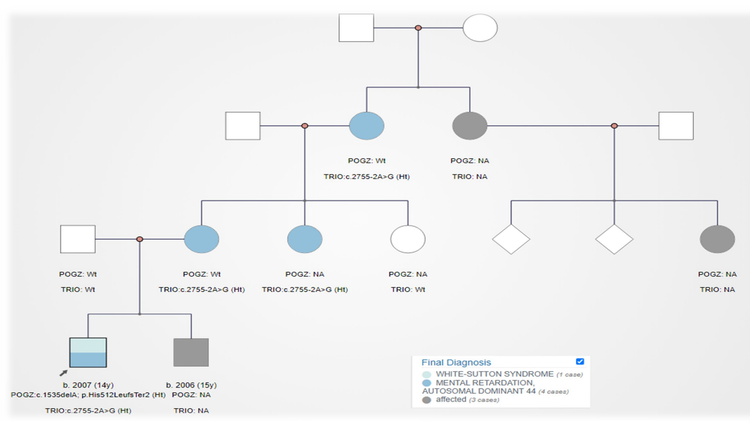


Figura 2. Estudio de segregación de los casos expuestos en la Tabla 4, pacientes con algunos familiares afectos. Marcados en gris los familiares sin diagnóstico molecular

CONCLUSIÓN

Los resultados demuestran el potencial de diagnóstico clínico de un reanálisis exhaustivo de los casos de WES previamente negativos. Se ha observado un incremento del 5% de los casos con diagnóstico, basándonos en la identificación de nuevos genes candidatos, el aumento del espectro fenotípico de las enfermedades diagnosticadas (incluso reportando casos con doble diagnóstico), y el hallazgo de nuevas variantes patogénicas. Por ello, recomendamos ir más allá del análisis genético básico guiado con la terminología HPO, especialmente en aquellos casos en los que existe una fuerte sospecha de enfermedad genética subyacente y un resultado previo de WES no concluyente.