Rev Clin Esp. 2020;220(Espec Congr):23

Revista Clínica Española

https://www.revclinesp.es

EM-025 - RENTABILIDAD DE LOS PANELES GENÉTICOS EN LA CONSULTA DE ENFERMEDADES RARAS EN DETERMINADOS FENOTIPOS

C. Herrera García[1], A. Martí Pastor[1], M. Usero García[1], I. Ribes Mengual[1], A. Scholz[1], E. García Payá[1], P. Sirera[2] y R. Sánchez Martínez[1]

[1]Medicina Interna, [2]Genética. Hospital General Universitario de Alicante. Alicante.

Resumen

Objetivos: Las enfermedades raras son aquellas que afectan a menos de 5/10.000 habitantes, siendo genéticas en el 80% de los casos. Hay más de 8.000 catalogadas, por lo que existen dificultades para el diagnóstico y demora del mismo. La Consulta de Enfermedades Raras del Hospital General Universitario de Alicante (HGUA) ha atendido 3.690 visitar en los últimos 10 años, con 801 pacientes en seguimiento y más de 90 patologías diferentes. De forma habitual se utilizan paneles genéticos de secuenciación masiva (NGS) para el diagnóstico de determinados grupos de enfermedades. Objetivo: estudiar la rentabilidad de los paneles genéticos para el cribado de distintos fenotipos en los pacientes seguidos en nuestra consulta.

Material y métodos: Se solicitó el estudio genético para pacientes procedentes de la consulta de enfermedades raras del HGUA con sospecha de uno de los fenotipos estudiados. Se realizaron en la Unidad de Genética del Hospital La Fe de Valencia entre el 01/01/17 y el 01/06/19. En los paneles NGS se han analizado los siguientes genes (tabla 1).

Resultados: El estudio genético fue realizado a 34 pacientes. Se solicitaron 14 (41,2%) paneles de colagenopatías, 1 (2,9%) de rasopatías y 19 (55,9%) para el cribado de síndromes aórticos/aneurismáticos. Se detectaron 11 (32,4%) mutaciones. En su mayoría fueron de tipo missense (72,7%).El estudio genético permitió el diagnóstico de certeza de la enfermedad en 7 pacientes. La rentabilidad diagnóstica fue del 20,6%. En 3 casos el resultado fue parcialmente informativo al detectarse una VOUS de tipo missense.

Tabla 1. Tipos de paneles genéticos de secuenciación masiva y genes que incluyen.

	Genes incluidos en cada panel
Panel de colagenopatías *Incluye genes asociados a la enfermedad de Marfan y relacionadas, así como a los diferentes tipos de Ehlers-Danlos.*	COL5A1, COL5A2, TNXB, COL3A1, B4GALT7, PLOD1, FKBP14, COL1A1, COL1A2, ADMTS2, FLNA, SLC39A13, RIN2, CHST14, ATP7A, FBN1, TGFBR1, TGFBR2, MYH11, ACTA2, MYLK, SKI, SMAD3.
Panel de rasopatías *Incluye genes asociados a al síndrome de Noonan, síndrome de Legius, síndrome LEOPARD, síndrome de Costello y síndrome cardiofaciocutáneo.*	A2ML1, BRAF, CBL, HRAS, KRAS, MAP2K1, MAP2K2, NRAS, PTPN11, RAF1, RIT1, SHOC2, SOS1, SPRED1.
Panel de síndromes aórticos y aneurismáticos *Incluye los genes del panel de colagenopatías y además los asociados al síndrome de Rendu-Osler.*	COL5A1, COL5A2, TNXB, COL3A1, B4GALT7, PLOD1, FKBP14, COL1A1, COL1A2, ADMTS2, FLNA, SLC39A13, RIN2, CHST14, ATP7A, FBN1, TGFBR1, TGFBR2, MYH11, ACTA2, MYLK, SKI, SMAD3, ENG, ACVRL1, SMAD4, GDF2, BMPR1A, BMP10, BMPR2, RASA1 y SMAD1.

Tabla 2. Descripción de las variables.

	Pacientes estudiados, n = 34
Edad, X ± δ	44 ± 15
Sexo, varón, n (%)	27 (79,4)
Fenotipos estudiados, n (%)	
– Colagenopatías hereditarias	10 (29,4)
– Fenotipo Ehlers-Danlos	4 (11,8)
– Rasopatías	1 (2,9)
– Sds aórticos/aneurismáticos	16 (47,1)
– Fenotipo Rendu-Osler	3 (8,8)
Panel realizado, n (%)	
– Colagenopatías	14 (41,2)
– Rasopatías	1 (2,9)
– Sds aórticos/aneurismáticos	19 (55,9)
Mutaciones detectadas, n (%)	11 (32,4)
Tipo de mutaciones, n (%)	
– *Missense*	8 (72,7)
– Delección	1 (9,1)
– Inserción	1 (9,1)
– Indel*	1 (9,1)
Implicación clínica de las mutaciones, n (%)	
– Patogénica	4 (36,4)
– Probablemente patogénica	3 (27,3)
– VOUS**	4 (36,4)
Diagnóstico genético conseguido, n (%)	
– Si	7 (20,6)
– Parcialmente informativo	3 (8,8)
– No	24 (70,6)
Diagnóstico de certeza, n (%)	
– Enfermedad de Marfan	3 (8,8)
– Síndrome de Ehlers-Danlos	2 (5,9)
– Síndrome de Noonan	1 (2,9)
– Síndrome de Loyes-Dietz	1 (2,9)

** Indel, Delección + Inserción. **VOUS, variant of uncertance significance o variante de significado incierto.*

Tabla 3. Rentabilidad diagnóstica.

	Diagnóstico genético conseguido		
Tipo de panel	Si, n (%)	Parcialmente informativo, n (%)	No, n (%)
Colagenopatías, n = 14	2 (14,3)	0 (0)	12 (85,7)
Rasopatías, n = 1	1 (100)	0 (0)	0 (0)
Sds aórticos/aneurismáticos n = 19	4 (21,1)	3 (15,8)	12 (63,2)

Discusión: De los 34 pacientes estudiados se ha conseguido el diagnóstico de certeza en el 20,6%, cifra similar a la bibliografía actual. Si no se hubiese llevado a cabo el estudio genético 7 pacientes habrían quedado sin diagnóstico, con todas las implicaciones que ello conlleva.

Conclusiones: Los paneles genéticos en pacientes con fenotipos incompletos permiten en algunos casos llegar al diagnóstico de certeza de la enfermedad, siendo el arma principal para el diagnóstico la determinación del fenotipo del paciente para orientar el diagnóstico genético.

Bibliografía

1. Lerner-Ellis JP, Aldubayan SH, Hernández AL, Kelly MA, Stuenkel AJ, Walsh J, et al. The spectrum of FBN1, TGFβR1, TGFβR2 and ACTA2 variants in 594 individuals with suspected Marfan Syndrome, Loeys–Dietz Syndrome or Thoracic Aortic Aneurysms and Dissections (TAAD). Mol Gen Metab. 2014;112(2):171-6.

0014-2565 / © 2020, Elsevier España S.L.U. y Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Todos los derechos reservados.