

CARTA AL EDITOR

Genética molecular en la clínica: una herramienta necesaria para el diagnóstico

definitivo en enfermedades raras

Molecular genetics in the clinic: a necessary tool for the definitive
diagnosis in rare diseases

Recibido: 25-10-2022

Publicado: 31-03-2023

DOI: <https://doi.org/10.47464/MetroCiencia/vol31/1/2023/85-88>

Revista **MetroCiencia**

Volumen 31, Número 1, 2023

ISSNp: 1390-2989 **ISSNe:** 2737-6303

Editorial Hospital Metropolitano

Genética molecular en la clínica: una herramienta necesaria para el diagnóstico definitivo en enfermedades raras

Molecular genetics in the clinic: a necessary tool for the definitive diagnosis in rare diseases

Señor Editor:

Una enfermedad rara se define como una condición que afecta a 1 de cada 2.000 personas en la Unión Europea. Hay alrededor de 7000 enfermedades raras conocidas y, en conjunto, aproximadamente 1 de cada 10 personas tienen una enfermedad rara^{1,2}. El viaje de diagnóstico para pacientes con enfermedades raras puede tomar un mínimo de 1 año a más de 10 años desde el inicio de los síntomas, los exámenes, imágenes y derivaciones. El diagnóstico de estas enfermedades para la mayoría de médicos significa un reto ya que los síntomas y los hallazgos clínicos son compartidos entre los síndromes y se requiere de estudios avanzados como la secuenciación de genes. Un ejemplo es la discapacidad intelectual que es una característica inespecífica compartida en muchos trastornos y no es útil para un diagnóstico específico^{1,2}.

Comparto tres casos publicados en los cuales la información clínica no era suficiente para su diagnóstico y este se logró a través de derivación y estudios moleculares.

Caso 1 – Recién nacido con genitales ambiguos, mosaico pigmentario y un tamizaje positivo para hiperplasia suprarrenal congénita

Paciente A nace por parto vaginal de padres jóvenes no consanguíneos. Al nacimiento presenta genitales ambiguos, mosaicismo pigmentario con hiperpigmentación filoide a lo largo del cuerpo y un tamizaje positivo para hiperplasia suprarrenal congénita. El primer cariotipo reportó un mosaico 45,X/46,XX, la ecografía un canal vaginal y hernias inguinales bilaterales y una tomografía un testículo derecho en el escroto y un testículo izquierdo faltante. Se realizó una segunda prueba de tamizaje con un resultado negativo, la cuantificación de hormonas esteroideas fue inconclusa y se comenzó el tratamiento con corticoides⁴. A los 6 meses de edad el paciente presentó retraso en el desarrollo global, e hipotonía y dismorfias faciales. Una segunda ecografía mostró testículos en el conducto inguinal y un segundo cariotipo reportó mosaico 45X/46,XX y un cromosoma 14 adicional. El cromosoma 14 extra tenía una sección adicional, para detectar esta sección se realizó hibridación fluorescente in situ (FISH), y se detectó que la sección adicional correspondía al cromosoma Y. El padre del paciente A



Usted es libre de:
Compartir — copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato.

Adaptar — remezclar, transformar y construir a partir del material para cualquier propósito, incluso comercialmente.

*Correspondencia: vromero@usfq.edu.ec

tuvo una translocación durante la espermatogénesis que llevó a que el paciente tenga dos cromosomas 14 normales y un cromosoma 14 adherido con el cromosoma Y, el cual se perdió en una línea celular durante mitosis⁴). Los genitales ambiguos pueden ser explicados tanto por la alteración de cromosomas como por la hiperplasia suprarrenal congénita. Realizamos la secuenciación del gen afectado y se demostró que el paciente A no tenía una mutación y los corticoides fueron retirados.

Caso 2 – Desde el Síndrome de Carpenter a ATRX utilizando secuenciación de exoma completo

Paciente B (10 años) y C (9 años) son hermanos de un matrimonio no consanguíneo. A los 7 meses y 10 meses fueron diagnosticado por imágenes con fusión de las suturas sagitales y coronales y sometidos a cirugía correctiva. Ambos presentaron retraso del desarrollo global y afasia verbal, anomalías en manos y pies y dismorfias faciales. Craniosinostosis y alteraciones en extremidades son comunes en síndromes como Apert, Saethre-Chotzen, Crouzon, y Pfeiffer y Carpenter. Las características clínicas indicaron un posible síndrome de Carpenter, se realizó un estudio molecular solo del gen afectado – RAB23 – y fue negativo. Pasaron 9 años antes de que el paciente B y C fueran derivados a la genetista y se solicitó una secuenciación de exoma completo. Identificamos la variante 6397A>G p.Met2133Val en el gen ATRX⁶.

Caso 3 – Secuenciación de exoma completo para neoplasia múltiples no relacionadas

La paciente D de 46 años sin antecedentes de cáncer acudió por neoplasia múltiple no relacionada. Entre 2010 – 2017 fue diagnosticada con astrocitoma frontotemporal derecho, carcinoma papilar de tiroides y cáncer ductal infiltrante moderadamente diferenciado y se trató con cirugía, quimioterapia y radioterapia. En 2019, la paciente acudió a neurología por disartria moderada y el resul-

tado de la resonancia magnética cerebral mostró gliosis temporal izquierda sugestiva de metástasis que no recibió seguimiento⁸. Las tres neoplasias son derivadas de diferentes tejidos embrionarios, no tienen una funcionalidad parecida o receptores en común, por lo cual se realizó una secuenciación de exoma completo. Se encontró una transición de guanina a adenina (c.G451A) en el gen de la acil-CoA sintetasa 6 (ACSL6). ACSL6 cataliza la conversión de la cadena larga ácidos grasos a acil-CoA, para lípidos síntesis y degradación por beta oxidación. Se expresa en varias regiones del cerebro, principalmente en los astrocitos, y en menor intensidad en otros tejidos como tiroides, mama, médula y sistema gastrointestinal (Figura 3). ACSL promueve el crecimiento celular, facilita la invasión tumoral y previene la apoptosis⁸. Los paneles comerciales para neoplasia múltiples incluyen genes como BRCA1/2, ATM, TP53 y otros, pero no ACSL6 por lo cual concluimos que para neoplasias múltiples no relacionadas, la secuenciación de exoma completo es la mejor opción⁸.

Los casos descritos fueron diagnosticados en colaboración con laboratorios fuera del país por falta de equipos y personal capacitado. Lamentablemente varios exámenes realizados localmente fueron inconclusos y confundieron el diagnóstico, lo cual es una falencia en nuestro país. A los pacientes también se les realizó prueba y cirugías innecesarias decididas únicamente por hallazgos clínicos. Las enfermedades raras pueden compartir características clínicas y requieren de estudios moleculares solicitados por expertos que puedan interpretarlos. Las médicas y los médicos tienen limitantes como no conocer los estudios disponibles, no tener la seguridad de cómo utilizarlos y considerar a estos estudios costoso^{1,2}. Estos aspectos pueden ser resueltos al derivar al paciente al área de genética³.

Bibliografía

1. **Bick D, Jones M, Taylor SL, Taft RJ, Belmont J.** Case for genome sequencing in infants and children with rare, undiagnosed or genetic diseases. *J Med Genet.* 2019;1–9.
2. **Taruscio D, Groft SC, Cederroth H, Melegh B, Lasko P, Kosaki K, et al.** Undiagnosed Diseases Network International (UDNI): White paper for global actions to meet patient needs. *Mol Genet Metab* [Internet]. 2015;116(4):223–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2015.11.003>
3. **Adachi T, Kawamura K, Furusawa Y, Nishizaki Y, Imanishi N, Umehara S, et al.** Japan's initiative on rare and undiagnosed diseases (IRUD): Towards an end to the diagnostic odyssey. *Eur J Hum Genet* [Internet]. 2017;25(9):1025–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ejhg.2017.106>
4. **Romero VI, Pozo JC, Saenz S, Llamas-Paneque A, Liehr T, Hosomichi K, et al.** A toddler with phylloid-type pigmentary mosaicism and ambiguous genitalia resulting from trisomy 14 induced by a der(Y)t(Y;14). *Hum Genome Var* [Internet]. 2020;7(1):0–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41439-020-00113-x>
5. **Ko JM.** Genetic syndromes associated with craniosynostosis. *J Korean Neurosurg Soc.* 2016;59(3):187–91.
6. **Sáenz SS, Arias B, Hosomichi K, Romero VI.** The limits of clinical findings in similar phenotypes, from Carpenter to ATRX syndrome using a whole exome sequencing approach: a case review. *Hum Genomics.* 2021;15(1):1–6.
7. **Lee JS, Lee S, Lim BC, Kim KJ, Hwang YS, Choi M, et al.** Alpha-thalassemia X-linked intellectual disability syndrome identified by whole exome sequencing in two boys with white matter changes and developmental retardation. *Gene* [Internet]. 2015;569(2):318–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gene.2015.04.075>
8. **Castillo MI, Freire E, Romero VI, Arias-Almeida B, Reyes C, Hosomichi K.** Novel Variation in Acyl-CoA Synthetase Long Chain Family Member 6 (ACSL6) Results in Protein Structural Modification and Multiple Non-Related Neoplasia in a 46-Year-Old: Case Report. *Front Oncol.* 2022;12(June):1–5.
9. **Taber KAJ, Dickinson BD, Wilson M.** The promise and challenges of next-generation genome sequencing for clinical care. *JAMA Intern Med.* 2014 Feb;174(2):275–80.
10. **Hickner J, Thompson PJ, Wilkinson T, Epper P, Sheehan M, Pollock AM, et al.** Primary care physicians' challenges in ordering clinical laboratory tests and interpreting results. *J Am Board Fam Med* [Internet]. 2014 Mar [cited 2022 Jul 6];27(2):268–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24610189>

Vanessa Romero

Escuela de Medicina,
Universidad San Francisco de Quito;
Quito, Ecuador

 <https://orcid.org/0000-0003-3048-9081>

Cómo citar: Romero V. Genética molecular en la clínica: una herramienta necesaria para el diagnóstico definitivo en enfermedades raras. *MetroCiencia* [Internet]. 31 de marzo de 2023; 31(1):85-88. Disponible en: <https://doi.org/10.47464/MetroCiencia/vol31/1/2023/85-88>