

Diagnóstico molecular de Genodermatosis



Dra. Laura Valinotto
labseqhnrg@gmail.com



**Centro de Investigaciones
en Genodermatosis y
Epidermólisis Ampollar**
**Facultad de Medicina -
UBA**



**Hospital de niños
Dr. R. Gutiérrez
Buenos Aires**



Genodermatosis

- Enfermedades genéticas con manifestaciones en la piel, pelo, uñas
- Son enfermedades poco frecuentes ($<1/10.000$) y de diagnóstico poco accesible
- Alta heterogeneidad clínica y genética
- Clasificación:
 - Según la presentación clínica
 - Según la base molecular



Tipos de Genodermatosis

Con fragilidad cutánea

- Epidermólisis Ampollar
- Distrófica
 - Simple
 - de la unión
 - Síndrome de Kindler

Displasias ectodérmicas

Displasia Ectodérmica
Incontinencia Pigmenti

Alteraciones en la queratinización

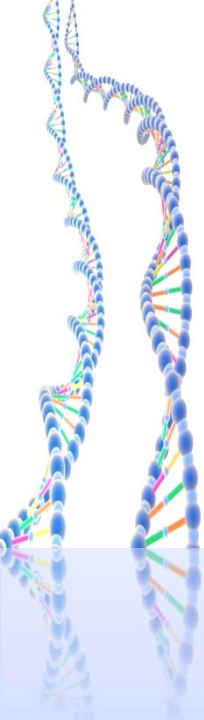
Ictiosis
Queratodermia PP
Paquioniquia C
S. Netherton
S. IFAP
S. KID

Alteraciones del tejido conjuntivo

Alteraciones en la pigmentación

Alteraciones vasculares

Con potencial maligno



Origen CEDIGEA

2009

- Servicio de Dermatología del Hospital de niños R. Gutiérrez
- Primer paciente para estudio molecular Epidermólisis Ampollar

2011

- 28 casos resueltos
- Incontinencia Pigmenti

2014

- 62 casos resueltos
- EB, EICA, KID, IFAP, DEA
- **Fundación del Centro de Investigaciones en Genodermatosis y Epidermólisis Ampollar – Facultad de Medicina UBA**

2016

- Secuenciación NGS

2019

- 342 casos resueltos
- Referentes en 9 provincias

ENFERMEDAD	GENES ASOCIADOS	PREVALENCIA	PACIENTES
Epidermólisis Ampollar Distrófica D	COL7A1	1,5-7/1.000.000	42
Epidermólisis Ampollar Distrófica R	COL7A1	1,4-6/1.000.000	102
Epidermólisis Ampollar Simple	KRT5, KRT14, TGM5, JUP, DSP, DST, PLEC, EXPH5, KLHL24	1,5-23/1.000.000	80
Epidermólisis Ampollar de la Unión	LAMA3, LAMB3 , LAMC2, COL17A1, ITGB4, ITGA6, ITGA3	<1/1.000.000	5
Síndrome de Kindler	FERMT1	250 CASOS	5
EICA /Ictiosis cíclica/IHCM	KRT1, KRT10	1/1.000.000	9
Eritroqueratodermia Variabilis	GJB4, GJB3, GJA1	1/2.000.000	9
Paquioniquia Congénita	KRT6A, KRT6B, KRT6C, KRT16, KRT17	1000 CASOS	3
Queratodermia Palmoplantar	KRT1, KRT9, KRT16	<1/1.000.000	2
IFAP	MBTPS2	40 CASOS	1
Síndrome KID	GJB2, GJB3	100 CASOS	2
Síndrome Netherton	SPINK5	<1/1.000.000	2
Ictiosis Epidermolítica Superficial	KRT2	<1/1.000.000	5
Displasia Ectodérmica Hipohidrótica	EDA, EDAR, TP63, EDARADD	1/1.000.000	32
Incontinencia Pigmenti	NEMO	1/150.000	29

Epidermólisis ampollar

Tipo

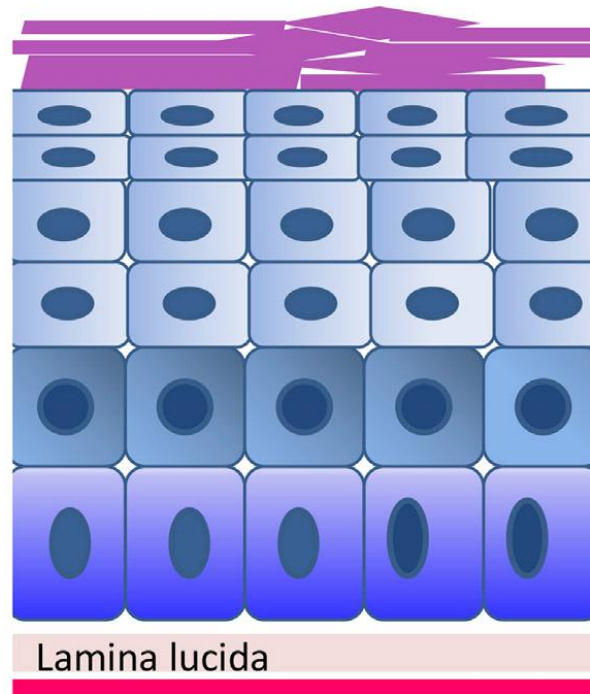
EAS suprabasal

EAS basal

EAU

EAD

KS



Proteína afectada

Transglutaminase 5

Plakoglobin
Plakophilin 1
Desmoplakin

Keratin 5 /14, plectin, BP230,
exophilin 5, kindlin-1

Integrin $\alpha 6\beta 4$, integrin $\alpha 3$,
collagen XVII, laminin 332

Collagen VII

Epidermólisis ampollar

Síndrome de Kindler



- 250 CASOS
- AR
- **FERMT1**
- Fotosensibilidad
- Poiquilodermia

EA Simple



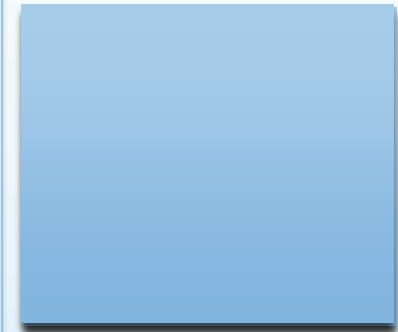
- 1,5/1.000.000
- AD/AR
- **KRT5, KRT14, TGM5, JUP, DSP, DST, PLEC, PKP1, EXPH5, KLHL24**

EA de la unión

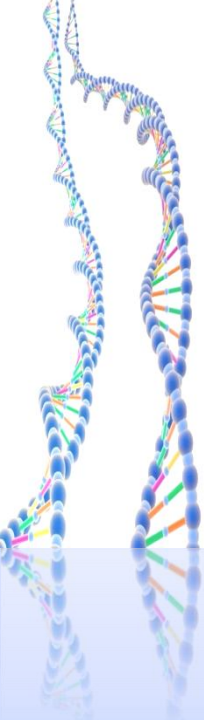


- <1/1.000.000
- AR
- **LAMA3, LAMB3, LAMC2, COL17A1, ITGB4, ITGA6, ITGA3**

EA Distrófica



- 1,5/1.000.000
- AD/AR
- **COL7A1**
- 118 exones



Epidermólisis Ampollar Distrófica (COL7A1)

DOMINANTES

- Mejor pronóstico
- Sustituciones de Gly, COL7A1 exones 72, 73, 74 y 75
- En menor frecuencia en exones 61, 69, 106, 111

RECESIVAS

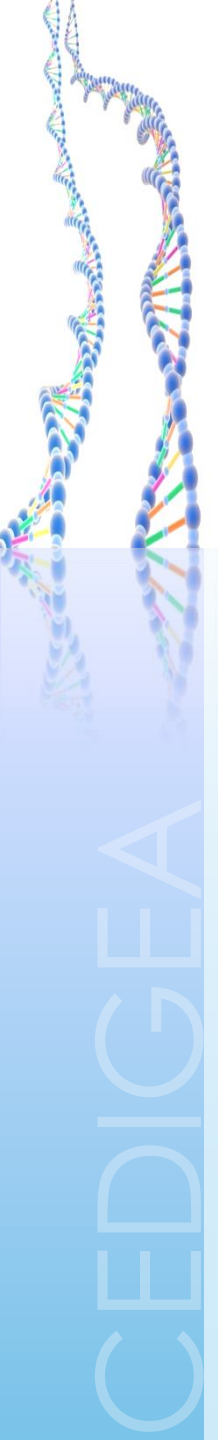
- Compromiso variable
- Localizadas, severas generalizadas, inversa
- Variantes a lo largo del gen COL7A1

RECESIVA INVERSA

- Pocas manifestaciones cutáneas
- Alto compromiso mucoso



Biología molecular: herramienta diagnóstica en Epidermolísis Ampollar en niños en primeros años de vida

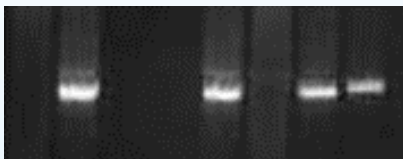


Importancia del diagnóstico molecular

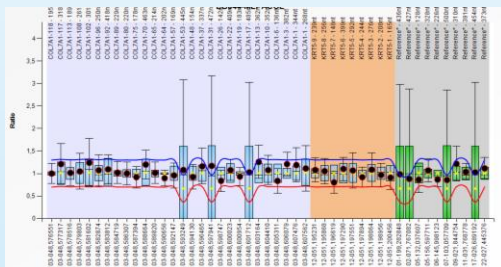
- Confirmar el diagnóstico, especificar el tipo y subtipo de genodermatosis
- Pronosticar la evolución del paciente y actuar para la prevención de complicaciones (protección solar, dietas)
- Asesoramiento genético de las familias
- Participar en pruebas clínicas de tratamiento para variantes específicas

Diagnóstico molecular de genodermatosis

PCR



MLPA



Secuenciación Sanger



900 bases
Gen candidato

Secuenciación masiva (NGS)



Exoma clínico (4800 genes)
Método de screening



HISTORIA CLINICA DETALLADA

CLINICA

- TODO LO OBSERVADO RELACIONADO A LA PIEL
- TODO LO EXTRACUTANEO

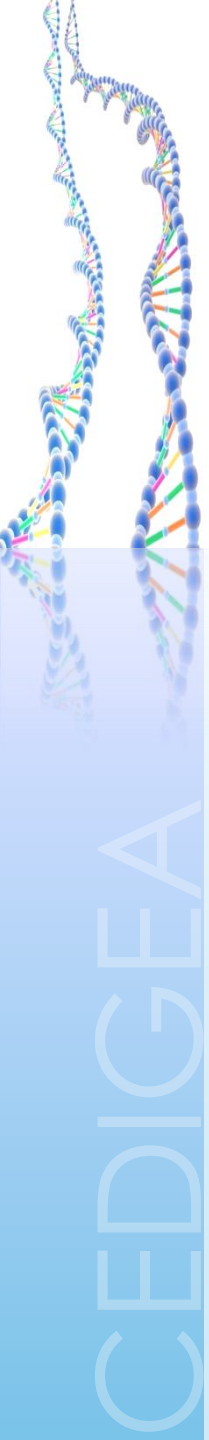
ANTECEDENTES FAMILIARES

- SI ALGUN FAMILIAR TIENE O TUVO SINTOMAS SIMILARES
- PEDIGREE COMPLETO
- PROCEDENCIA DE LOS ANCESTROS

IMAGENES

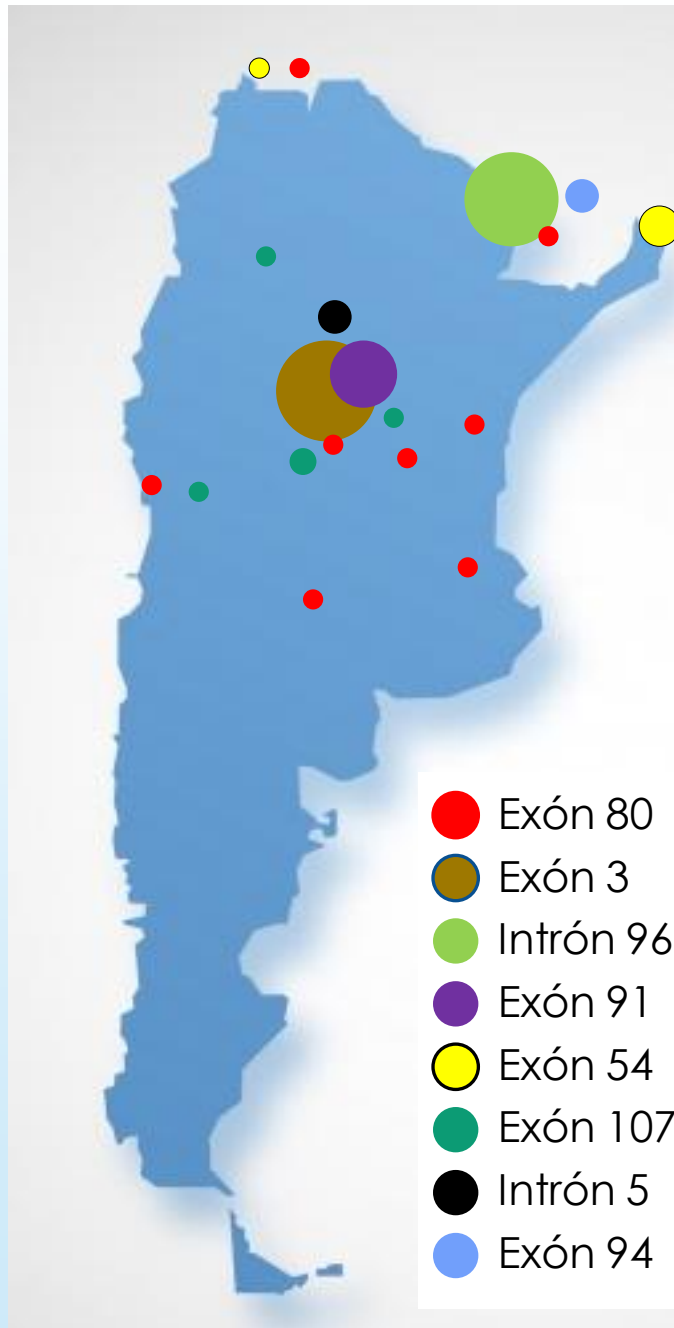
- FOTOS NITIDAS



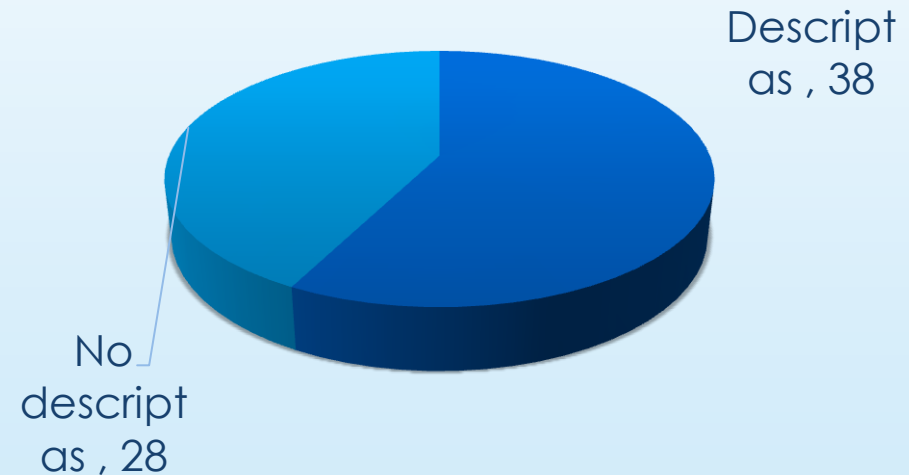


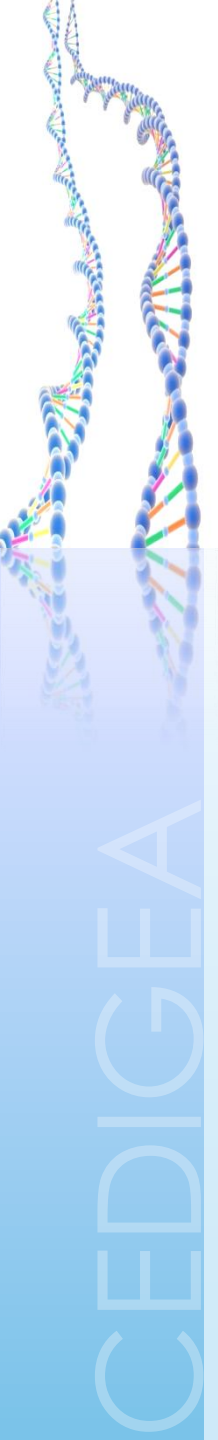
Epidermólisis Ampollar Distrófica Recesiva

- Ubicación de las variantes más frecuentes en Argentina según origen familiar



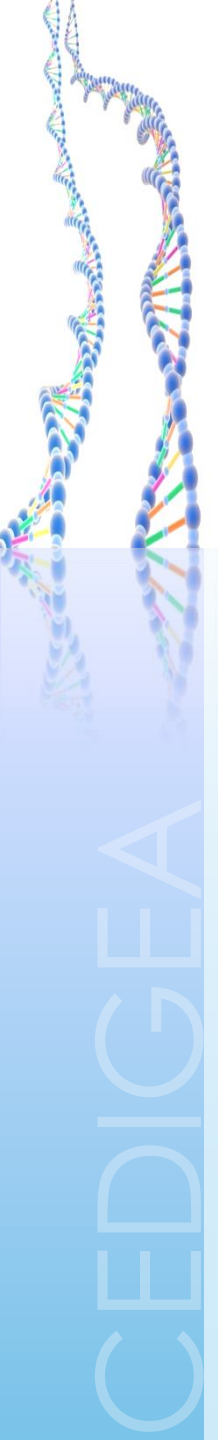
Variantes EADR (102 pacientes)





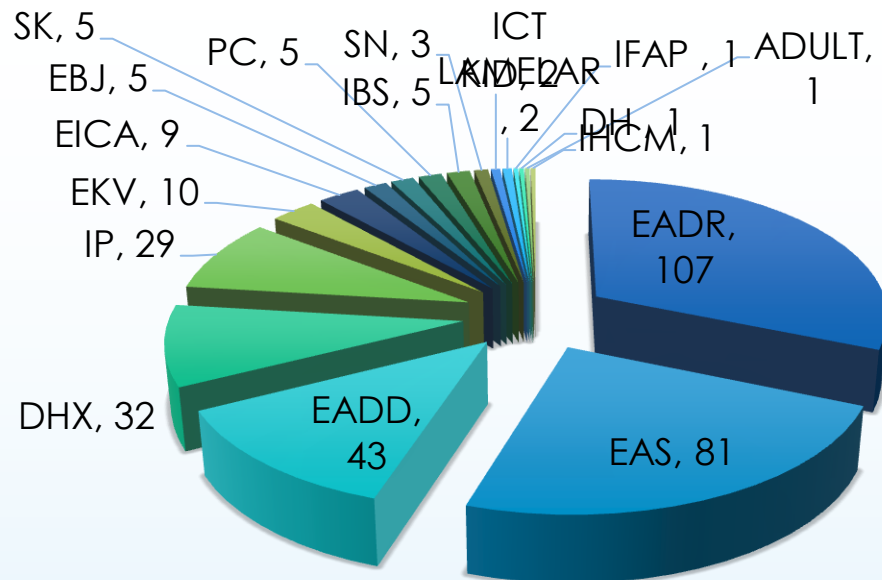
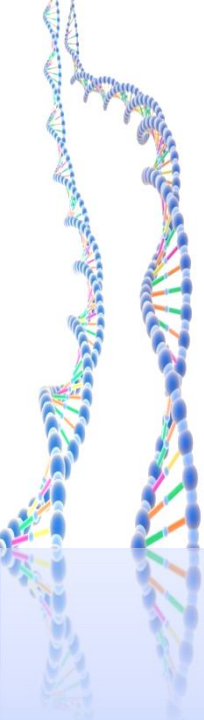
Epidermólisis Ampollar Simple con pigmentación moteada

- EAS-PM son muy raras (<100 casos publicados)
- 90-95% *KRT5* p.Pro25Leu
- 2-5% *KRT14* p.Met119Thr
- **30 PACIENTES PERTENECIENTES A 12 FAMILIAS NO RELACIONADAS**
- *KRT5* c.1649delG pigmentación moteada y eritema circinante migratorio

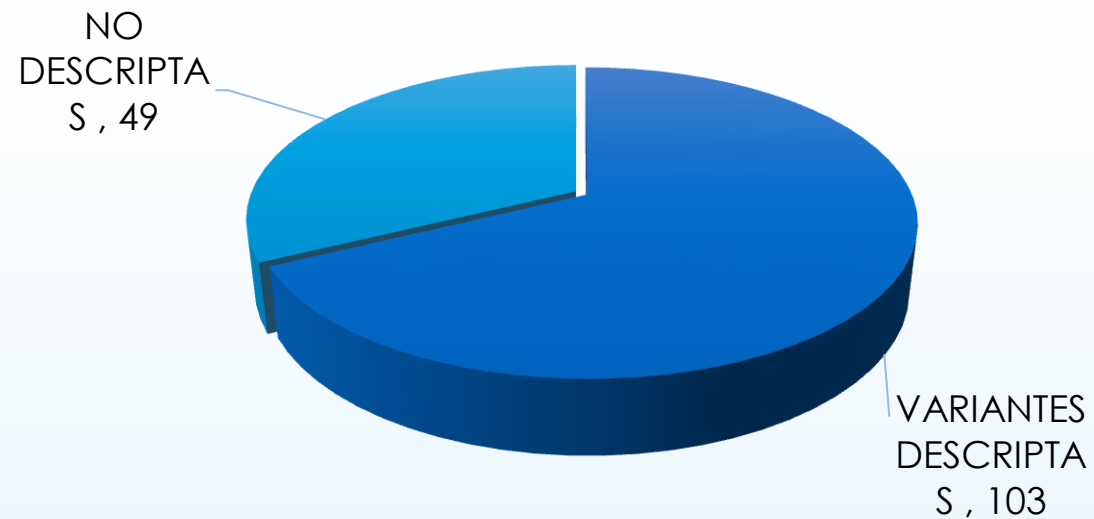


Síndrome de Kindler

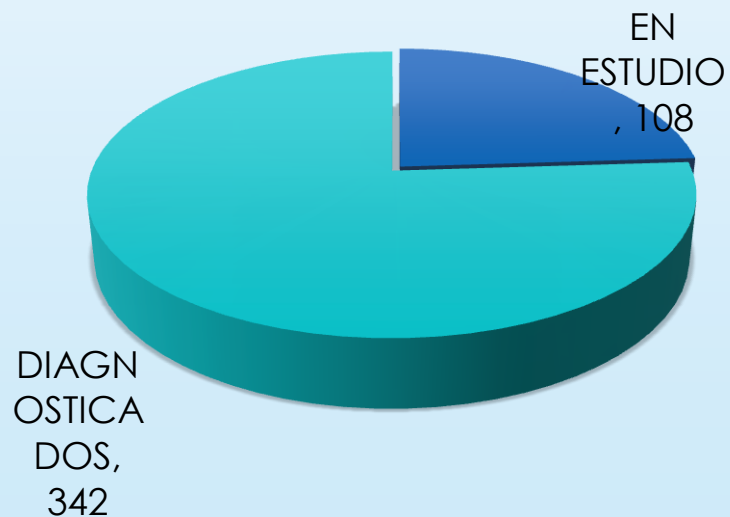
- 250 casos reportados en el mundo
- Variantes asociadas en el gen *FERMT1*, homocigotas
- **5 PACIENTES PERTENECIENTES A 4 FAMILIAS NO RELACIONADAS**
- **Variante no reportada, homocigota**



Tipos de genodermatosis



Variantes encontradas



Pacientes estudiados



CEDIGEA

labseqhnrg@gmail.com

- Centro de investigación en genodermatosis en Argentina
- Alcance nacional
- Actividades de
 - Diagnóstico molecular
 - Atención médica y seguimiento de pacientes
 - Difusión de las genodermatosis
 - Encuentros, cursos, jornadas de actualización de profesionales de la salud
 - Interconsulta permanente

Muchas gracias!

CEDIGEA



Graciela Manzur – Directora (HNRG)
Alicia Mistchenko – Vicedirectora (HNRG)

Diagnóstico Molecular

Laura Valinotto (CONICET – HNRG)
Mónica Natale (UBA – HNRG)
Silvina Lusso (UBA – HNRG)

Dermatología pediátrica

Luz Velázquez Perdomo
Heliana Hernández Herrera

labseqhnrg@gmail.com