

GM

**GENÉTICA
MÉDICA**

**MEDICAL
GENETICS**

GM 1**ANÁLISIS CROMOSÓMICO DE MATERIAL DE ABORTO POR SECUENCIACIÓN MASIVA**

Caviglia E., M. Galain, Y. Díaz, M. Fabbro, F. Nodar, S. Papier, C. Fernández. Novagen-Cegyr, CABA, Argentina. E-mail: ecaviglia@cegyr.com

Entre 15-20% de los embarazos resultan en abortos espontáneos y el 50% es debido a anomalías cromosómicas en los productos de gestación. El objetivo fue describir los resultados del estudio de material de aborto mediante NGS y evaluar el impacto de la edad materna y gestacional en la presencia de aneuploidías. Se aislaron restos embrionarios o vellosidades coriónicas y se purificó el ADN de 93 muestras. Se realizó una secuenciación masiva del genoma (VeriSeq) y se analizaron los resultados con el *software* BlueFuse. Además, se examinaron STRs en el ADN embrionario y materno para descartar contaminación y triploidías XXX. Las muestras se dividieron en: ≤ 37 años (57 mujeres) y > 37 años (36 mujeres). Se obtuvieron resultados en un 87% de las muestras, identificándose aneuploidías en un 63,4%. Las trisomías más frecuentes en orden decreciente fueron en los cromosomas: 16, 15, 21, 22 y 13. En las ≤ 37 se detectaron aneuploidías en un 56,1%, mientras que en las > 37 en el 75%. Solo se identificaron monosomías del X y triploidías en el grupo ≤ 37 años. La edad gestacional en el momento del aborto varió entre 5 y 22 semanas en ≤ 37 y entre 5 y 13 semanas en > 37 años. El 80% de los abortos ocurrieron entre las semanas 6 y 9 en ambos grupos, sin diferencias en las frecuencias de aneuploidías. La edad materna avanzada aumenta el riesgo de aneuploidías, lo que podría provocar que las pérdidas ocurrieran más temprano. La secuenciación masiva demostró ser una herramienta útil para el estudio del material de aborto, es rápida, no requiere cultivo celular y solo necesita una mínima cantidad de tejido.

GM 2**RESULTADOS DEL ESTUDIO GENÉTICO PREIMPLANTATORIO PARA ANEUPLOIDÍAS (PGT-A) Y ANÁLISIS DE VARIABLES QUE PODRÍAN INFLUIR EN LA PLOIDÍA EMBRIONARIA**

Galain M., M. Fabbro, E. Caviglia, Y. Díaz, S. Menazzi, S. Papier, F. Nodar, C. Fernández. Novagen-Cegyr, CABA, Argentina. E-mail: mgalain@cegyr.com

La alta prevalencia de anomalías cromosómicas en embriones es un factor que contribuye al fracaso de los tratamientos de reproducción asistida. El PGT-A es útil para estudiar la presencia de ganancias o pérdidas cromosómicas en el embrión antes de la transferencia. Previamente presentamos nuestra experiencia en PGT-A realizado íntegramente en nuestro laboratorio. En este trabajo evaluamos variables que podrían influir en los resultados del PGT-A, y describimos los resultados reproductivos de los embriones transferidos. Se incluyeron 2.900 biopsias analizadas mediante NGS. Los resultados de ploidía fueron estratificados según las variables: día de biopsia, edad materna, indicación del estudio, edad paterna, y ovodonación o no. Se realizó un Chi-cuadrado para evaluar diferencias entre los grupos. Se identificaron 1.278 (44,1%) embriones euploides, 886 (30,6%) aneuploides, 665 (22,9%) mosaico y en 71 (2,44%) no se obtuvieron resultados. Se identificaron diferencias significativas para los tres tipos de ploidía según la edad materna (≤ 37 y > 37 años), la indicación del estudio y la utilización de ovocitos donados. Se realizaron 517 transferencias, 56,9% tuvieron beta hCG positiva y 46% un embarazo evolutivo, con una tasa de nacido vivo de 37,9%. Distintas variables podrían influir en los resultados del PGT-A, sin embargo, la edad materna avanzada es sin duda el factor más importante. El PGT-A permite la selección de embriones sin alteraciones cromosómicas numéricas para transferir y así, mejorar los resultados reproductivos y disminuir los riesgos de aborto y anomalías congénitas.

GM 3

MOSAICISMO MUTACIÓN COMPLETA/ DELECIÓN POSIBLEMENTE HEREDADA DE LA REGIÓN 5'UTR DEL *FMR1* EN UN PACIENTE 46, XY CON SÍNDROME DE X FRÁGIL

Claps A.¹, T. Castro¹, M.L. Teiber², M. Villacorta³, F. Stella², S. Rozental^{1,4}, L. Dain¹, M. Taboas¹. ¹Centro Nacional de Genética Médica, Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud (ANLIS) "Dr. Carlos G Malbrán", Buenos Aires, Argentina; ²Sección Genética Hospital Nacional Dr. Alejandro Posadas, Buenos Aires, Argentina; ³Servicio de Bioquímica Hospital Nacional Dr. Alejandro Posadas, Buenos Aires, Argentina; ⁴Centro de Investigaciones Endocrinológicas "Dr. César Bergadá" (CEDIE) CONICET – FEI – División de Endocrinología, Buenos Aires, Argentina. E-mail: aclaps@anlis.gob.ar

El síndrome de X frágil es la forma más común de discapacidad intelectual hereditaria. Es un trastorno dominante ligado al X causado mayoritariamente por la expansión del triplete CGG > a 200 repeticiones (mutación completa) en el 5'UTR del gen *FMR1*, que provoca la hipermetilación de su promotor, ausencia del ARNm y de su proteína FMRP. Un 1,7% presenta delección del gen que ocurre en algunos alelos previamente expandidos entre 55-200 repeticiones (premutación) o con mutación completa. Se describieron delecciones *de novo* generalmente en mosaico con mutación completa metilada o bien heredadas en línea pura. En este trabajo describimos un paciente 46, XY con mosaicismo para una delección del 5'UTR del *FMR1* posiblemente heredada de su madre y una mutación completa metilada. A partir del ADN de linfocitos del paciente y su madre se analizó la región de interés por PCR-fluorescente (PCR-F), TP-PCR (Asuragen) y MS-MLPA (ME029). En el paciente no se obtuvo amplificación por PCR-F, la TP-PCR mostró un patrón de mutación completa y el MS-MLPA un patrón de mosaicismo delección/metilación. La PCR-F de la madre mostró un alelo de 30 repeticiones y la TP-PCR el alelo de 30 y otro de 85. Para corroborar si la delección en el paciente era *de novo*, se realizó MS-MLPA para la madre que arrojó mosaicismo para la delección en *FMR1* y una delección heterocigota en *ATTF2*. Los posibles mecanismos que explicarían los hallazgos serían: 1) quimerismo en el afectado o, 2) que la delección en ambos sea por dos eventos independientes. Se están realizando estudios para dilucidar el mecanismo.

GM 4

EFFECTO DEL ORIGEN PARENTAL DEL REORDENAMIENTO EN LA OBTENCIÓN DE EMBRIONES TRANSFERIBLES

Díaz Y.C., E. Caviglia, M. Galain, M. Fabbro, F. Nodar, S. Papier, C. Fernández. Novagen-Cegyr, CABA, Argentina. E-mail: ydiaz@cegyr.com

Las translocaciones cromosómicas tienen una incidencia de 1/500. Los portadores pueden generar gametas desbalanceadas, por lo que el test genético preimplantatorio para reordenamientos estructurales (PGT-SR) es una herramienta fundamental para seleccionar los embriones a transferir. El objetivo fue evaluar si el origen parental de la translocación influye en la capacidad de tener embriones transferibles. Se incluyeron 251 biopsias embrionarias analizadas por NGS correspondientes a 44 parejas portadoras de una translocación balanceada. Los datos se estratificaron según el origen parental del reordenamiento en materno (OM:91) y paterno (OP:160). A su vez, cada grupo fue dividido de acuerdo a la edad materna en ≤ 37 (OM:73, OP:127) y > 37 años (OM:18, OP:33). Se evaluó la proporción de embriones transferibles (euploides/balanceados o mosaicos de bajo grado). De las 44 parejas, el 66% obtuvo al menos un embrión transferible. El 36% portaba translocaciones de OM y el 64% de OP. De los 160 embriones provenientes de parejas con anomalías de OP, un 38,1% fue transferible, mientras que de los 91 de OM, un 19,8%. Para evaluar si la edad materna influía en estos resultados, se estratificó en ≤ 37 y > 37 , teniendo en cuenta solo los embriones transferibles. En ambos grupos, las ≤ 37 tuvieron un porcentaje similar de embriones transferibles (OM: 83,3% y OP: 80,3%), que fue mayor que el de las > 37 . Esto indicaría que la disponibilidad de embriones transferibles podría verse afectada por el sexo del padre portador y la aneuploidía *de novo*, especialmente en madres con edad reproductiva avanzada.

GM 5

CARACTERIZACIÓN FENOTÍPICA DE UN PACIENTE CON TRISOMÍA PARCIAL 5Q Y MONOSOMÍA PARCIAL 10Q DERIVADO DE UNA TRANSLOCACIÓN BALANCEADA PATERNA

García Ayre B.M., M.F. Vázquez, M.J. Vázquez, A. Goussies, E. Bes, G. Mercado. Centro Nacional de Genética Médica, CABA, Argentina. E-mail: magali.garcia.ayre@gmail.com

Se presenta un paciente con monosomía parcial 10q y trisomía parcial 5q derivado de una translocación 5;10 paterna y se comparan los hallazgos clínicos con la literatura. El paciente de dos meses de edad, sin antecedentes familiares de relevancia, consulta por craneosinostosis, microcefalia, baja talla y cardiopatía (CIA y estenosis valvular pulmonar). El estudio cromosómico con GTG de alta resolución (NR: 400-450 bandas) en el niño (A1) y en su padre (B1) mostró los siguientes resultados: A1:4,6,XY,der(10)t(5;10)(q33.3;q26.2)[30]; B1:4,6,XY,t(5;10)(q33.3;q26.2)[30]; la madre del niño presentó cariotipo normal. Los hallazgos clínicos se correlacionan con los genes de los segmentos involucrados; la región 10q26 deletcionada muestra haploinsuficiencia del gen *DOCK1* siendo responsable de las dismorfias craneofaciales, retraso cognitivo y del crecimiento presentes en nuestro paciente. La duplicación del segmento distal 5q se asocia a un aumento de dosis en los genes *NKX2-5* y *NSD1*. En estas condiciones, el gen *NKX2-5* ocasiona anomalías cardíacas congénitas, mientras que *NSD1* se asocia a un fenotipo opuesto al síndrome de Sotos, causando baja talla y microcefalia.

GM 6

NUEVAS MUTACIONES IDENTIFICADAS EN EL GEN *MC4R* EN INFANTES CON OBESIDAD

Fernández E.^{1,2}, M.B. Mercapide-cañas¹, K.M. Foyth³, M.A. Núñez³, A. Pisciotto³, J. Hernández⁴, V. Garrido⁴, M.B. Silbestro¹, C.I. Catanesi², F. Di Rocco¹. ¹Laboratorio de Genética Molecular - IMBICE (CONICET, CIC, UNLP), La Plata, Argentina; ²Laboratorio de Diversidad Genética - IMBICE (CONICET, CIC, UNLP), La Plata, Argentina; ³Servicio de Nutrición del Hospital Subzonal Especializado "Elina de la Serna", La Plata, Argentina; ⁴Servicio de Nutrición del Hospital de Niños "Sor María Ludovica", La Plata, Argentina. E-mail: estefi.fernandez23@gmail.com

La obesidad monogénica (OM) es una condición genética preocupante dada en un bajo número de casos de obesidad y originada por mutaciones en genes involucrados en la vía leptina/melanocortina. El Receptor 4 de melanocortina (*MC4R*), receptor acoplado a proteína G que pertenece a esta vía, controla el apetito y el gasto energético. Sus mutaciones son causa frecuente de OM. El objetivo del trabajo fue determinar la prevalencia de mutaciones en este gen en pacientes con obesidad ($Z\text{-IMC} > 2$) del Hospital de Niños y del Hospital Elina de la Serna, ambos de La Plata. Previamente se analizó la secuencia del *MC4R* en 100 niños, detectándose tres mutaciones. Recientemente, se sumaron 82 infantes al estudio. Desde muestras de sangre, luego de la firma de consentimientos informados, se extrajo ADN, se amplificó por PCR la región codificante del gen y los productos fueron secuenciados por Sanger. Los resultados se analizaron con el software Geneious v.6.0.6. Se identificaron dos mutaciones en heterocigosis: c.728G>A (p.G243E) en una niña de siete años con $Z\text{-IMC}=5,86$; y c.776C>T (p.A259V) en una niña de nueve años con $Z\text{-IMC}=2,68$. La variante p.G243E ocurre en el tercer *loop* intracelular de la proteína y no se encontró en bases de datos poblacionales (GnomAD y 1000G); p.A259V afecta al sexto dominio transmembrana y está reportada; sin embargo, ninguna posee estudios funcionales. Ambas se predicen "probablemente dañinas" (PolyPhen-2). Con estas últimas variantes halladas, se estima que la prevalencia de mutaciones en el *MC4R* en pacientes infantiles con obesidad de la provincia de Buenos Aires es de 2,7%.

GM 7

EFFECTO DE PATRONES DIETARIOS PROTUMORALES EN LA EXPRESIÓN DE microARNs RELACIONADOS CON EL CÁNCER DE MAMA

Pérez De Rosas A.R.^{1,2}, B.A. García¹, T.S. Gareis^{1,2}, L.D.V. Sosa¹, E. Pasqualini¹, T.M. Mazo¹, V. Ferrero¹, É. Solla¹, A. Quintar¹, M.M. Stroppa^{1,2}. ¹Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud (INICSA), CONICET-UNC, Córdoba, Argentina; ²Cátedra de Bioquímica y Biología Molecular, FCM, UNC, Córdoba, Argentina. E-mail: mstroppa@unc.edu.ar

Los microARNs o miRs, Oncogénicos (OncomiRs) y Oncosupresores (miRONcoSup), participan en la regulación de expresión génica en los distintos tipos de cáncer. Dado que los hábitos dietarios tendrían un rol en la ocurrencia de cáncer, surge el interés de estudiar el efecto de patrones dietarios protumorales sobre la expresión de miRs relacionados con el cáncer de mama. Se investigó la influencia de los componentes dietarios fructosa (F), ácido palmítico (AP) y mezcla (F+AP) en la expresión de miRs en cultivos de células de cáncer de mama MCF7 y de Fibroblastos Asociados a Carcinoma F88 (CAF-F88) y se analizó la expresión de miRs en un modelo murino de cáncer de mama en el contexto de dietas rica en fructosa (PBA), rica en grasas (PCS) y con una mezcla de ambas (PBA+PCS). La determinación de miRs se realizó por PCR cuantitativa. Se observó sobreexpresión de OncomiRs y disminución en la expresión de miRONcosups. En células MCF7 la expresión de miRs fue afectada principalmente por el tratamiento con F+AP. En células CAF-F88 se observó sobreexpresión de OncomiRs con el tratamiento con AP y disminución de miRONcosups con el tratamiento con F+AP. En suero del modelo experimental murino, se observó un incremento significativo del OncomiR miR21 y una disminución del miR-Let7a, Oncosupresor en el grupo tratado con la dieta PBA+PCS. Las modificaciones en la expresión de miRs en relación a componentes nutricionales y dietas observadas demuestran la participación de los miRs como uno de los mecanismos moleculares regulatorios subyacentes que promoverían el desarrollo de procesos tumorales.

GM 8

VARIANTES CHEK2 EN CÁNCER HEREDITARIO. PRESENTACIÓN DE SEIS FAMILIAS NO RELACIONADAS CON CÁNCER DE MAMA Y TIROIDES ASISTIDAS EN CÓRDOBA

Perotti R.¹, A. Sturich^{1,2}, A. Chaves¹, A. Del Castillo³, L. Martínez³, N. Rossi², M. Zeballos², C. Montes^{1,2,3}. ¹Hospital de Niños de Córdoba, Argentina; ²Fundación para el Progreso de la Medicina, Córdoba, Argentina; ³Instituto Modelo de Ginecología y Obstetricia, Córdoba, Argentina. E-mail: romperotti@hotmail.com

CHEK2 es un gen de mediana penetrancia asociado a cáncer hereditario. Están descriptas variantes fundadoras responsables de la clínica. El asesoramiento genético es complejo. Describimos seis familias no relacionadas con variantes patogénicas y probablemente patogénicas en *CHEK2*: 1) mujer de 48 años, carcinoma ductal invasor de mama unilateral, luminal B Her2positivo, familiares de 2° con cáncer de mama y ovario, *CHEK2*: c.483_485del probablemente patogénica; 2) mujer de 50 años, carcinoma ductal invasor de mama unilateral luminal A, familiares de 1° y 2° con cáncer de mama, *CHEK2*: c.483_485del probablemente patogénica; 3) mujer de 46 años, carcinoma ductal invasor de mama unilateral luminal B, etnia alemana, familiares de 1° con cáncer de mama, *CHEK2*: c.470T>C patogénica; 4) mujer de 33 años, carcinoma ductal invasor luminal B, familiares de 1° y 2° con cáncer de mama, antelación clínica, *CHEK2*: delección de los exones 4 y 5 probablemente patogénica; 5) mujer de 41 años, cáncer ductal invasor de mama bilateral luminal A, familiares de 1° y 2° con cáncer papilar de tiroides, de ampolla de Vater y próstata, *CHEK2*: delección de los exones 10 al 14 patogénica; 6) mujer de 35 años, cáncer papilar de tiroides, familiares de 1° y 2° con cáncer de mama y colon, *CHEK2*: c.599T>C patogénica. Se evidenció: edad media de presentación de 42,1 años, agregación familiar en todos los casos, mayor penetrancia acorde al aumento de familiares afectados, una variante fundadora y antelación del fenotipo en generaciones sucesivas. Se recomendó vigilancia activa para cáncer de mama, colon, riñón, próstata y tiroides.

GM 9

VARIANTES E6350G Y LINAJE D DEL VPH16 COMO FACTOR DE RIESGO EN EL DESARROLLO DE CÁNCER CERVICAL

Frutos Bottega D.R.¹, M.E. Totaro^{1,2}, M.A. Rojas¹, J.A. Gilli^{2,3}, I. Badano^{1,2}. ¹Laboratorio de Biología Molecular Aplicada, InBioMis, FCEQyN, UNaM, Misiones, Argentina; ²Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, Argentina; ³Laboratorio de Epidemiología Genética, Dirección de Investigación CEMIC-CONICET, Buenos Aires, Argentina. E-mail: dayanafrutos@gmail.com

El rol de las variantes genéticas del Virus Papiloma Humano tipo 16 (VPH16) en el desarrollo de cáncer de cervical (CC) es motivo de continuos estudios. Entre estos, el polimorfismo T/G en la posición 350 del oncogén E6 (E6350G) y el Linaje filogenético D han sido indicados como potenciales factores de riesgo oncogénico. El objetivo fue realizar una revisión sistemática y meta análisis para evaluar la asociación de estas variantes y el desarrollo de CC a nivel mundial y regional. Se empleó el protocolo Prisma. Brevemente, la revisión sistemática en PubMed y Lilacs permitió recuperar 3.489 artículos, de los cuales 40 pudieron ser valorados para la extracción de datos. La muestra analizada consistió de 3.679 mujeres, incluyendo 676 mujeres sin lesiones, 838 casos de lesiones de bajo grado (LSIL) y 2.165 casos de lesiones de alto grado (HSIL). Los estudios pertenecían a 22 países que fueron agrupados en dos regiones geográficas mayores, América y Eurasia. Para la variante E6350G no se encontró asociación significativa para ninguna región, mientras que para la variante de Linaje D esta asociación fue a nivel global de OR=2,17 [IC del 95% (1,43 – 3,30)], en América de OR= 6,72 [IC del 95% (2,98-15,17)] y no significativos para Eurasia OR= 1,11 [IC del 95% (0,65- 1,88)]. En conclusión, se confirmó el rol de la variante D a nivel mundial y regional, sin embargo, su rol en la población europea no estaría comprobada. La identificación de variantes de mayor riesgo oncogénico sigue siendo necesaria para el monitoreo de las pacientes de alto riesgo en nuestro país.

GM 10

PROGRAMA DE CÁNCER HEREDITARIO (PRO.CAN.HE.): 25 AÑOS DE EXPERIENCIA EN ESTUDIOS GENÉTICOS PARA UN REGISTRO DE REFERENCIA EN ARGENTINA

Soarez J.^{1,2}, F. Lohmann^{1,2}, M.C. Riggi^{1,3}, M.L. Gonzalez^{1,4}, P. Kalfayan¹, A. Ferro¹, T. Piñero^{1,2}, C. Vaccaro^{1,4}, W. Pavicic^{1,2}. ¹Programa de Cáncer Hereditario (Pro.Can.He.), Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA, Argentina; ²Instituto de Medicina Traslacional e Ingeniería Biomédica (IMTIB), Hospital Italiano de Buenos Aires (HIBA)-Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires (IUHI)-Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), CABA, Argentina; ³Servicio de Ginecología del Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA, Argentina; ⁴Servicio de Gastroenterología del Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA, Argentina. E-mail: julieta.soarez@hospitalitaliano.org.ar

El programa multidisciplinario de cáncer hereditario del HIBA se estableció en 1996. El objetivo es informar nuestra experiencia sobre el alcance de los estudios genéticos en el manejo e identificación de familias-individuos en riesgo y contribuir con la investigación genética-traslacional. Se realizó asesoramiento y estudio genético a 428 casos de 344 familias, constituidas por 1.721 individuos afectados por cáncer (747 vivos) y 1.715 familiares en riesgo. Para síndromes de cáncer colorrectal (CCR), 38,1% tenían criterio sospecha para Lynch (ACI-II o Bethesda) y 16,6% Polipósicos (SP); 5,4% historia familiar CCR sin criterio y 3,5% CCR con otros tumores. Otros tumores: mama-ovario 13,3% (CMO), renal 5,4% (CR), páncreas 2,6%, próstata 1,9%, endometrio 1,7% (CE) y menos frecuentes 11,5%. En 107 familias se determinó variante genética causal y de significado incierto (VUS) en 69, 164 dieron negativas y cuatro variantes "Risk Factor". El análisis dirigido a familiares en riesgo detectó 45/84 portador. Los principales genes con variantes causal y VUS fueron MSH2 14,3%, MLH1 13,5%, BRCA1/2 9,4%, APC 9%, ATM 5,3%, CHEK2 4,1%, PMS2 3,8% y MSH6 2,6%; asociados mayormente a CCR, CMO y CE. MUYTH dio causal homocigota (*hm*) en cuatro casos (SP/CCR). Se identificó variante causal en genes de reciente asociación a CCR: NTHL1 en cuatro casos (1*hm*) con Lynch, CCR, ACII o CM. También BLM (CCR/SP), DICER1 (SP), DIS3L2 (CCR), ERCC2 (CCR/CR), MSH3 (SP) y SMARCA4 (SP-18años). Los registros son clave para identificar genes candidatos a predisposición y promover la investigación en VUS en pos de definir estrategias clínicas eficientes.

GM 11

SÍNDROME DE CRI DU CHAT: PRESENTACIÓN DE UN CASO CON CARIOTIPO POCO FRECUENTE

Mugnaini J.¹, M. Maraglia², R. Schumiachkin¹. ¹Área de Genética Médica, Subsecretaría de Discapacidad, Rehabilitación e Inclusión, Ministerio de Salud de la Provincia de Córdoba, Córdoba, Argentina; ²Unidad de Cuidado Intermedio Neonatal, Hospital Misericordia, Ministerio de Salud de la Provincia de Córdoba, Córdoba, Argentina. E-mail: juliamugnaini@gmail.com

El síndrome de Cri du Chat es causado por una delección parcial o total del brazo corto del cromosoma 5. La incidencia estimada es de 1:15.000-50.000 recién nacidos. Las características fenotípicas frecuentes son: bajo peso al nacer, llanto agudo, microcefalia, hipertelorismo, puente nasal ancho, microretrognatia, retraso psicomotor y retraso mental. Más del 80% de los pacientes presentan delecciones *de novo* y entre 5-10%, arreglos heredados. Se presenta el caso de un paciente de 11 días de vida, derivado de la UCI, nacido a término, por parto eutócico, con puntaje Apgar de 8-9. El peso, la talla y el perímetro cefálico eran adecuados para su edad gestacional. Fue internado con SOG y oxígeno. Se detectó presencia de foramen oval permeable y megacisterna magna. Se constató llanto agudo, hipertelorismo ocular, paladar ojival, retrognatia y un tumor, posible cele cutáneo en vertex. La genealogía indica que el propósito es primer hijo de una pareja sana, con antecedentes familiares de abortos espontáneos, dificultades intelectuales y retraso psicomotor. En el propósito se observó un cariotipo desbalanceado con un cromosoma 5 derivado, 46,XY,der(5)t(5;15)(p13;p11) pat. Como consecuencia, el paciente presenta una monosomía parcial del brazo corto del cromosoma 5 y una trisomía parcial del brazo corto del cromosoma 15. Se confirma que este cromosoma deriva de la línea paterna, que presenta una translocación balanceada t(5;15)(p13;p11). Al no existir genes codificantes en el brazo corto del cromosoma 15, se asume que el fenotipo es causado exclusivamente por la delección en el cromosoma 5.

GM 12

VALORACIÓN DE UN CASO CON DIAGNÓSTICO MOLECULAR DE SIGNIFICADO INCIERTO Y FENOTIPO COMPATIBLE CON MUCOLIPIDOSIS

Martínez J.B., M.B. Rella, F. Rebagliati, A.P. Solari. Centro Nacional de Genética Médica, Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud (ANLIS) "Dr. Carlos G. Malbrán", Buenos Aires, Argentina. E-mail: martinezjazminbelen@gmail.com

Las mucopolisidosis tipo II y III alfa/beta son enfermedades de depósito lisosomal poco frecuentes, de herencia autosómica recesiva, que se asocian a variantes en el gen *GNPTAB*, localizado en el cromosoma 12q23.3. La clasificación depende de la actividad residual de la enzima GlcNAc-1-fosfotransferasa. Se presenta una paciente femenina de cuatro años, con el fin de interpretar el resultado del estudio molecular con variantes de significado incierto (VUS) y correlacionar fenotipo-genotipo. Se evidencia talla al nacer en -4DS, retraso de pautas motoras y neuromaturativas con locuela ausente, facies tosca, baja talla con desproporción de segmentos corporales, tórax estrecho, abdomen globuloso e hiperlordosis lumbar, peso: -3DS, talla: -5DS y perímetro cefálico: -3DS. Presenta silla turca amplia, cuerpos vertebrales ovoides y miembros superiores con braquidactilia y metáfisis ensanchadas en radiografías; cariotipo: 46,XX[50] y ArrayCGH:(1-22,X)x2. Ante sospecha clínica de enfermedad de depósito, se realizó panel de genes donde se identificaron, en estado de heterocigosis, dos variantes en el gen *GNPTAB*: chr12:101.764.974 C>T y chr12:101.830.569 T>G, ambas informadas como VUS. Las variantes patogénicas en dicho gen se asocian con mucopolisidosis II y III. Se realizó dosaje enzimático; el resultado está pendiente. La clínica de la paciente es compatible con mucopolisidosis, pese a que las variantes halladas son actualmente clasificadas como VUS. Resaltamos el valor del examen físico y la evaluación por genética. Será necesario evaluar reclasificación de dichas variantes como patogénicas.

GM 13

EPIDEMIOLOGÍA DE TALIPES EN ARGENTINA

Rebagliati F.¹, P. Barbero², R. Liascovich², M.P. Bidondo², P. Brun², B. Groisman². ¹Centro Nacional de Genética Médica, Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud (ANLIS) "Dr. Carlos Malbrán", Ministerio de Salud de Argentina; ²Red Nacional de Anomalías Congénitas (RENAC), Instituto Nacional de Epidemiología (INE) Juan H. Jara, ANLIS "Dr. Carlos Malbrán", Ministerio de Salud de Argentina. E-mail: florenciarebagliati@gmail.com

Talipes es una deformidad del pie no reductible, que se clasifica en equino, calcáneo, varo, valgo y cavo. La prevalencia mundial es de 1 en 1.000 nacimientos y es más frecuente en varones. La mayoría de los casos son aislados y de origen multifactorial. Esta anomalía fue asociada a extremos de edad materna en algunos estudios. Los objetivos de este trabajo fueron estimar la prevalencia de talipes en Argentina, y describir su distribución según la región geográfica, presentación clínica, otras anomalías congénitas asociadas, sexo y edad materna. La fuente de datos provino de la Red Nacional de Anomalías Congénitas y de la Dirección de Estadística e Información en Salud, para el período 2009-2021. El criterio de inclusión fue: casos de talipes equinovaro y calcáneo valgo. Se detectaron 2.176 casos en un total de 2.944.769 nacimientos evaluados (prevalencia de 7,39 casos cada 10.000 nacimientos). El tipo más frecuente fue el talipes equinovaro. Hubo 71% con presentación aislada. Las anomalías asociadas más frecuentes fueron: cardiopatías y defectos de cierre del tubo neural. La razón de sexos fue de 1,5:1 (M:F). La prevalencia fue significativamente más alta en el noreste argentino (NEA) y también en madres menores de 15 años y mayores de 45. Finalmente, para un total de aproximadamente 500.000 nacimientos anuales, se esperan unos 370 casos/año en el país. La mayor prevalencia hallada en la región del NEA podría deberse a la mayor proporción de madres de edades extremas. Sería necesario corroborar estos resultados con estudios epidemiológicos dirigidos a confirmar esta asociación.

GM 14

ATAXIA ESPINOCEREBELOSA CON GENOTIPO/FENOTIPO POLIGÉNICO

Ratti S.G., E.O. Álvarez Toro, E. Allende, C. Della Vedova, G. Mendoza, S. Marsá. Universidad Nacional de San Luis (UNSL), San Luis, Argentina. E-mail: silratti@gmail.com

En las ataxias espinocerebelosas el avance tecnológico permitió conocer su etiología génica en algunas de ellas. Sin embargo, puede presentarse el caso de que en el análisis molecular más de un gen se encuentre afectado y la clínica del paciente debe interpretarse como la resultante de la combinación poligénica alterada. Presentamos el caso clínico de un paciente de 48 años de edad, con trastornos de la marcha de dos años de evolución progresiva, disartria y trastornos de coordinación. Se solicitó el estudio molecular de panel de genes para ataxia, cuyo resultado fue el siguiente: heterocigosidad para la variante *LARS2* c.1565C>A, p.(Thr522Asn), clasificada como Variante Patogénica; heterocigosidad para la variante *SQSTM1* c.1175C>T, p.(Pro392Leu), clasificada como factor de riesgo; heterocigosidad para la variante *STUB1* c.524+5G>A, clasificada como Variante de Significado Incierto (VUS); heterocigosidad para la variante *VPS13D* c.11967A>T, p.(Lys3989Asn), clasificada como VUS; heterocigosidad para la variante *ABCA2* c.4655C>T, p.(Pro1552Leu), clasificada como VUS. Variantes en el gen *STUB1* se relacionan con la ataxia espinocerebelosa 48. La variabilidad de expresión fenotípica descrita permite plantear que el paciente expresa esta enfermedad. Es posible que también presente algunas de las características clínicas descritas en los fenotipos de las otras variantes génicas encontradas.

GM 15

SÍNDROME DE SOTOS Y APENDICITIS NEONATAL; REPORTE DE UN CASO

Perotti R.¹, A. Chaves¹, A. Sturich¹, A. Sferco², C. Montes¹.

¹División Genética Médica, Hospital de Niños de la Santísima Trinidad de Córdoba, Córdoba, Argentina;

²Servicio de Cirugía Hospital de Niños de la Santísima Trinidad de Córdoba, Córdoba, Argentina. E-mail: montesceciliadelcarmen@gmail.com

El síndrome de Sotos (SS) es una entidad caracterizada por facie típica, sobrecrecimiento con macrocefalia y discapacidad intelectual variable. La apendicitis neonatal (AN) es muy rara con una incidencia de 0,04-0,2% no descripta en este síndrome. Se presenta el caso clínico de un varón de 11 meses sin antecedentes prenatales, parto eutócico, 36 semanas RNPT/AEG, antropometría acorde, puntaje de Apgar 8-9. Al nacer fue internado por déficit de succión e irritabilidad, al 3° día presentó mal estado general con heces sanguinolentas y abdomen agudo; se realizó laparotomía exploradora: apendicitis gangrenosa con plastrón; se descartó: enterocolitis necrotizante, enfermedad de Hirschsprung, Fibrosis Quística. Genealogía, segundo hijo de una pareja no consanguínea, padres jóvenes y sanos, hermandad un varón sano. Evoluciona con fallo de crecimiento, retraso psicomotor severo y dismorfias. Examen físico P/E: DS -4.1, T/E: DS: -3.66, PC: percentilo10; hipotonía axial, mala conducta visual, dolicocefalia, frente prominente, orejas y boca grandes, paladar ojival, manos y pies grandes con pliegues marcados, movimientos distónicos en extremidades, escoliosis. Neuroimágenes sin ventriculomegalia. Cariotipo: 46, XY; exoma clínico variante probablemente patogénica heterocigota en NSD1 (c.3231del)(p.Leu1078Ter) no descripta hasta la fecha, diagnóstico de SS. El propósito al nacimiento no mostró un fenotipo clásico. La ausencia de sobrecrecimiento y el retraso del desarrollo severo, podría atribuirse al genotipo; la AN se podría asignar a un trastorno de la motilidad intestinal; se debería evaluar patología genética ante el diagnóstico de AN.

GM 16

ESTUDIO GENÉTICO INTEGRAL MEDIANTE WES Y MLPA DE UNA FAMILIA CON SÍNDROME DE WAARDENBURG TIPO 2. CORRELACIÓN CON EL FENOTIPO

Lotersztein V.¹, A. Izquierdo², P. Buonfiglio³, A. Lagoia Alcayaga⁴, R. Valdez¹, A.B. Elgoyhen³, V. Dalamón³. ¹Servicio de Genética, Hospital Militar Central "Cirujano Mayor Cosme Argerich", Buenos Aires, Argentina; ²Unidad de Investigación Traslacional del Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez, Buenos Aires, Argentina; ³Laboratorio de Fisiología y Genética de la Audición, Instituto de Investigaciones en Ingeniería Genética y Biología Molecular (INGEBI), Buenos Aires, Argentina; ⁴Servicio de Otorrinolaringología, Hospital Militar Central "Cirujano Mayor Cosme Argerich", Buenos Aires, Argentina. E-mail: vlotersztein@yahoo.com.ar

El síndrome de Waardenburg (1/42.000) es un grupo de enfermedades hereditarias en donde los pacientes presentan hipoacusia neurosensorial (HNS) congénita de grado variable y alteraciones pigmentarias en piel, cabello y ojos. Dicha patología corresponde al 5% de HNS sindrómica, siendo la causa más frecuente de herencia dominante. El síndrome es causado tanto por mutaciones puntuales como alteraciones en el número de copias (CNVs), por lo que su estudio justifica la combinación de varias técnicas moleculares. Se presenta una familia de tres generaciones en la que la abuela, la madre y dos de sus tres hijos presentan HNS de moderada a severa y heterocromía del iris. El objetivo del trabajo fue identificar la variante genética causal de la patología en la familia mediante secuenciación exómica masiva y MLPA. Se analizaron los genes *EDN3*, *EDNRB*, *KITLG*, *MITF*, *PAX3*, *SNAI2* y *SOX10* relacionados con las cuatro formas del síndrome (tipo I a IV) sin identificar variantes puntuales luego del proceso de filtrado y priorización. Utilizando la herramienta DECoN sobre los datos crudos, se identificó una delección heterocigota del gen *SOX10*. Dicha alteración se validó mediante MLPA en todos los afectados de la familia. El estudio de segregación no sólo permitió confirmar la delección de todo el gen *SOX10* en forma heterocigota sino correlacionar el genotipo y el fenotipo en la familia. Se destaca la importancia del trabajo multidisciplinario desde el aspecto clínico, molecular y bioinformático para arribar al diagnóstico certero que conlleva al correcto pronóstico y seguimiento de la familia.

GM 17

RELACIÓN FENOTIPO-GENOTIPO EN VARIANTE *PTPN11*:C.794G>A: UNA PRESENTACIÓN CLÍNICA DISTINTA DEL SÍNDROME DE NOONAN

S. Ripodas, J.M. Álvarez Arancedo, M. Serra, C. Martínez.
Centro Nacional de Genética Médica, CABA, Argentina.
E-mail: santiagoripodas7@gmail.com

Distintas variantes en el gen *PTPN11* están asociadas al síndrome de Noonan. Este síndrome se encuentra ampliamente descrito con un fenotipo clásico (baja talla postnatal, orejas bajas rotadas posterior, hendiduras palpebrales descendentes, cuello corto, cardiopatía, discapacidad intelectual, etc) y expresividad variable. Se presenta un paciente con una variante en *PTPN11* y se comparan los hallazgos clínicos con los previamente detallados en la bibliografía. Consulta un niño de 6 años, derivado por antecedente de RCIU, baja talla (pc 3 para un rango objetivo genético de pc 10-25) y microcefalia (-3 DS). Al examen físico presenta: microcefalia, baja talla, bajo peso, hiperlaxitud articular, cara redonda, frente amplia, cejas rectas con sinofris, hendiduras palpebrales horizontales, filtrum largo, labios finos y poco tejido celular subcutáneo. No presenta discapacidad intelectual ni otras malformaciones asociadas. Se realizó cariotipo con resultado normal (46,XY[20]) y un exoma clínico en el que se encontró la variante *PTPN11*:c.794G>A p.(Arg265Gln) en heterocigosis. La misma está reportada como patogénica en las bases de datos. Si bien dicho gen se encuentra relacionado al síndrome de Noonan, esta variante se diferencia por presentar características clínicas que difieren de la presentación clásica. En la bibliografía internacional se encuentra reportada una familia con esta variante y fenotipo muy similar al de nuestro paciente. El objetivo del trabajo es ampliar la descripción del fenotipo y aportar información sobre la expresividad variable de esta patología.

GM 18

REPORTE DE CASO CLÍNICO DE SÍNDROME DE BOUDIN-MORTIER

Flores P.D.¹, C.E. Bobadilla², A.N. Trigo^{1,2}, J.E. Dipierri¹. ¹Hospital Materno Infantil "Dr. Héctor Quintana", Jujuy, Argentina; ²Argenx Genética Aplicada, Jujuy, Argentina. E-mail: carolina.bobadilla89@gmail.com

El síndrome de Boudin-Mortier es un trastorno autosómico recesivo caracterizado por estatura alta, aracnodactilia, primer dedo de los pies desproporcionadamente alargado, epífisis múltiples en manos y pies, hiperlaxitud articular y dilatación de la raíz aórtica. Es causado por una mutación homocigota o heterocigota compuesta en el gen *NPR3* del cromosoma 5p13. El objetivo de esta presentación es analizar las características clínicas y moleculares de este síndrome del cual se han descrito solo cuatro casos. Se estudió el caso de un niño de 13 años, último hijo de una hermandad de tres y de una pareja sana no consanguínea; edad materna 34 años y edad paterna 37 años. Al examen físico presentaba: talla de 182 cm (>3DS), pectum excavatum, aracnodactilia de manos, dedos del pie alargados (especialmente el primer dedo), insuficiencia tricuspídea leve y radiológicamente epífisis múltiples, particularmente en el primer orjejo. El análisis de exoma completo por NGS (Next Generation Sequencing) informó la presencia de dos variantes en heterocigosis en el gen *NPR3*, una patogénica (c.1196delG) y una de significado incierto (c.1228G>A), por lo tanto, se trata de un heterocigota compuesto para este gen. La descripción clínica se correlaciona con la descrita en la bibliografía. En particular, la presencia de epífisis adicionales en las manos y los pies es un signo clínico relevante que permite al médico realizar el diagnóstico diferencial con otras enfermedades hereditarias del tejido conjuntivo caracterizadas por estatura alta y alteraciones cardiovasculares, como el síndrome de Marfan y el síndrome de Loeys-Dietz.

GM 19

SÍNDROME TRAF7: AMPLIANDO EL ESPECTRO CLÍNICO-MUTACIONAL

Tardivo A.¹, M.E. Heis Mendoza², A.C. Lugones¹, N.M. Aguirre¹, M. Martí^{3,4}. ¹Bitgenia, CABA, Argentina; ²Instituto de Genética Humana, Parque de la Salud, Posadas, Misiones, Argentina; ³Departamento de Química Biológica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires (FCEyN-UBA), CABA, Argentina; ⁴Instituto de Química Biológica de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales (IQUIBICEN), CONICET, CABA, Argentina. E-mail: dra.tardivo@gmail.com

Variantes en línea germinal en el gen *TRAF7* (factor asociado al receptor de *TNF7*) se han identificado en alrededor de 50 pacientes con retraso en el desarrollo y anomalías cardíacas, faciales y digitales. El objetivo de este trabajo fue describir el fenotipo y el genotipo asociado a *TRAF7* en un paciente, ampliando el espectro clínico mutacional. Presentamos el caso de un paciente masculino de un año, con hipertricosis, cejas arqueadas, pestañas largas, microretrognatia, orejas bajas y rotadas, manos y pies pequeños, braquidactilia, pliegues palmares únicos, e hiperpigmentación cutánea que sigue líneas de Blaschko. Asocia además retraso global del desarrollo, retraso de crecimiento, reflujo gastroesofágico y antecedente de ductus arterioso permeable. Se realizó análisis genómico utilizando tecnología de secuenciación masiva, identificándose la variante NM_032271.3:c.1567G>T - p.(Val523Leu), clasificada como VUS de acuerdo a la evidencia disponible a la fecha. Se comparó el fenotipo evidenciado por el paciente con lo reportado en literatura (n=51), que incluye un amplio espectro fenotípico que asocia dismorfias, anomalías cardíacas, renales y trastorno del desarrollo en la mayoría de los pacientes. A la fecha, ningún paciente fue informado previamente con anomalías pigmentarias cutáneas. Este caso contribuye a ampliar el espectro fenotípico asociado a este gen. Dado que las manifestaciones clínicas asociadas a variantes en *TRAF7* se solapan con otros síndromes, identificar la etiología del cuadro es esencial para adecuar el seguimiento de estos pacientes.

GM 20

SÍNDROME 3M TIPO 1: REFLEXIONES SOBRE UNA PATOLOGÍA MUY POCO FRECUENTE A PROPÓSITO DE UN CASO

Costa M.^{1,2}, M.V. Freire¹, P.A. Almazan¹, J.I. Navarro^{1,2}. ¹Servicio de Genética, Hospital Provincial Neuquén, Neuquén, Argentina; ²Facultad de Ciencias de la Educación, Universidad Nacional del Comahue, Río Negro, Argentina. E-mail: mailencosta89@gmail.com

Los pacientes con baja talla desproporcionada y dismorfias representan un desafío diagnóstico clínico-radiológico, siendo importante la realización de estudios moleculares. Presentamos el caso de un niño con síndrome 3M tipo 1, entidad muy poco frecuente, con sólo 200 casos reportados en la literatura. Se trata de un niño de dos años y cinco meses, 5° hijo de pareja sana que niega consanguinidad, con hermanos sanos y antecedente de RCIU. Al examen presentó macrocefalia, hipoplasia medifacial, facies triangular, cuello corto, baja talla severa (-6,6DS), acortamiento rizomérico de miembros, tórax corto, braquidactilia, clinodactilia de 5^{os} dedos, anomalía de pliegues, hiperlaxitud articular y talones procidentes; sin anomalía de órganos internos. RX mostraron compromiso metafisario, huesos largos delgados, costillas horizontalizadas, braquidactilia y caderas pequeñas. El cariotipo fue normal. En panel de genes para Displasias Esqueléticas se identificó una variante patogénica en homocigosis en gen *CUL7*, asociada al síndrome 3M tipo 1, coincidente con el fenotipo del niño. Dadas las características de la variante, se volvió a indagar sobre la posibilidad de consanguinidad y surgió el dato de parentesco entre los padres. Sus estudios están pendientes. Se resalta la importancia de solicitar estudios moleculares en casos con baja talla para arribar a un diagnóstico certero, ayudando a mejorar el manejo clínico y brindar un adecuado asesoramiento genético. La cobertura de estos estudios continúa siendo dificultosa, resultando en una limitante importante en la práctica clínica.

GM 21

SÍNDROME DE MICRODUPLICACIÓN 16p13.11: REPORTE DE UN CASO

Vilte M.¹, B. Casali². ¹Hospital Zonal Dr. Ramon Carillo, Bariloche, Río Negro, Argentina; ²Hospital de niños, Dr. Ricardo Gutiérrez, CABA, Argentina. E-mail: paolavilte@yahoo.com

Una microduplicación de 16p13.11 es una variación genética muy rara en la que hay una copia extra en el cromosoma 16. La banda 16p13.11 contiene alrededor de 2Mb. Esto representa el 2% del ADN del cromosoma. La mayoría tienen un tamaño entre 1.1Mb y 1.65Mb. Se reporta el caso de un niño de seis años con retraso madurativo, hirsutismo y dismorfias. Producto de la 1ª gestación de pareja no consanguínea. EM:22 y EP:24 años Nacido de embarazo controlado y parto vaginal. EG: 39 semanas. PN: 3530 g Apgar: 7/9. Egreso hospitalario conjunto. FEI normal. OEA: normal. A Patológicos: convulsiones generalizadas medicadas con valproico. Examen físico: Facies tosca con implantación baja del pelo. Boca grande con labios gruesos. Orejas grandes de implantación baja y lóbulo carnoso. Hirsutismo generalizado en dorso y brazos. Lenguaje escaso. Estudios complementarios: RMN cerebral quiste aracnoideo en fosa craneal media izquierda. Ecografía abdominal: normal. Valoración cardiológica: CIA OS chica. PEAT: normal. Hormonas tiroideas: normales Dosaje enzimático MPS negativo. Cariotipo: 46;XY. Rasopatias: negativo. S. de Cantu gen *ABCC9* negativo Exoma clínico dirigido negativo. Microarray: arr[GRCh37]16p13.11(15,493,046-16,303,388)x3. Microduplicación 16p13.11 de 0,81Mb clasificada como VUS. De las búsquedas bibliográficas se rescata un reporte de 45 pacientes con dicha alteración cuya clínica incluye numerosas características del propósito como RM, Trastorno del Espectro Autista, Déficit de Atención e Hiperactividad y convulsiones, aunque no concluyentes ya que no hay un fenotipo específico descripto.

GM 22

EPIDEMIOLOGÍA DE LAS MUERTES POR EPOF EN ARGENTINA

Morales L.A.¹, J.E. Dipierri², A.C. Cardoso Dos Santos³, V. Ramallo¹. ¹Instituto Patagónico de Ciencias Sociales y Humanas "Dra. Florencia Del Castillo" CCT CONICET CENPAT, Puerto Madryn, Chubut, Argentina; ²Universidad Nacional de Jujuy, San Salvador de Jujuy, Jujuy, Argentina; ³Ministerio da Saúde, Brasilia, Brasil. E-mail: ramallo@cenpat-conicet.gov.ar

En Argentina, las enfermedades poco frecuentes (EPOF) se definen como aquellas cuya prevalencia es igual o inferior a 1/2.000 personas (Ley N° 26.689). Producen un impacto importante en salud pública, aunque su carga de morbi-mortalidad específica permanece desconocida. Están clasificadas en OMIM y Orphanet pero existen discrepancias/redundancias entre ambas bases y, a su vez, con la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE10) empleada en el registro de óbitos. Este trabajo busca comprender la tendencia y distribución de muertes por EPOF (según sexo, edad y grupo de enfermedad), analizando todos los decesos entre 1997-2017 (DIES). Se seleccionaron 882 códigos CIE10 (previa alineación ORPHA y OMIM), calculando la tasa de mortalidad específica por 1.000. En el periodo se produjeron 828.476 muertes por EPOF (13% del total de óbitos) y las tasas más altas (191,7/1.000 y 179,7/1.000) se presentaron en los rangos etarios 56-65 y 0-5 años respectivamente. La proporción mujer/varón fue de 0,75. Los grupos de enfermedades según orden decreciente de sus tasas fueron neoplasias (90,5/1.000), del aparato circulatorio (20/1.000), del aparato digestivo (7,1/1.000), malformaciones (3,4/1.000), en el periodo perinatal (3/1.000), del aparato respiratorio (2,4/1.000), neurológicas (2/1.000), endócrinas (0,4/1.000), de la sangre (0,3/1.000) y osteomusculares (0,1/1.000), seguidas, con tasas muy inferiores, por los grupos de enfermedades clasificadas en capítulos V, XII, XV, XIV y VII. Se espera que los resultados constituyan un insumo preliminar para definir políticas sanitarias y estrategias a favor de las EPOF.

GM 23

AYUDA DIAGNÓSTICA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

Martínez C.¹, D. Bruque², V. Lotersztejn¹, M. Delea², F. Vazquez¹, C. Benitez¹, P. Stockdale¹. ¹Centro Nacional de Genética Médica (CENAGEM), CABA, Argentina; ²Unidad de Conocimiento Traslacional Hospitalaria Patagónica, Hospital de Alta Complejidad El Calafate - S.A.M.I.C, Santa Cruz, Argentina. E-mail: florvazquez81@hotmail.com

El síndrome de Marfán (OMIM 154700) es un trastorno del tejido conjuntivo de herencia autosómica dominante, con incidencia de 1 en 4.000 individuos. Presenta penetrancia completa y expresividad variable. Es un trastorno multisistémico caracterizado por la afectación de los sistemas esquelético, cardiovascular y ocular. Sus dos signos cardinales son: ectopia lentis y dilatación de la raíz aórtica. El diagnóstico de Marfán se basa en la nosología de Gante, la cual considera: historia familiar, signos cardinales, clínica y estudio molecular. La clínica se evalúa con un *score* sistémico, que resulta positivo al reunirse 7 o más puntos sobre un total de 20. Si bien puede diagnosticarse a cualquier edad, como muchas de las manifestaciones clínicas son dependientes de la misma y no se evidencian hasta la adultez, se dificulta su diagnóstico en la infancia y adolescencia. Se presenta el caso de un niño de siete años de edad que consulta al CENAGEM por subluxación de cristalino bilateral. El niño no contaba con historia familiar positiva, el diámetro de la raíz aórtica estaba en el límite superior y el *score* clínico reunía sólo 5 puntos. El niño fue evaluado durante cinco años hasta finalmente llegar al diagnóstico a través de un panel de genes asociados a Síndrome de Marfán o hábito marfanoide. Se detectó variante patogénica (*missense*): c.4159T>G p.(Tyr1387Asp) en heterocigosis en *FBN1*. Esto demuestra la importancia del estudio molecular como herramienta diagnóstica en la detección precoz de casos en los cuales la clínica y los antecedentes familiares no alcanzan a ser definitivos.

GM 24

ANÁLISIS COMPARATIVO DE DISTINTOS PANELES DE PORTADORES EN MÁS DE 1.500 INDIVIDUOS

Fabbro M., M. Galain, E. Caviglia, Y. Diaz, S. Menazzi, S. Papier, C. Fernández. Novagen, Cegyr, CABA, Argentina. E-mail: cecilia.fernandez@novagen.com.ar

El estudio de patologías recesivas mediante un panel de portadores busca identificar individuos o parejas con riesgo aumentado de tener un hijo afectado por estas enfermedades, ya sean autosómicas o ligadas al X. Actualmente, existen diversos tipos de paneles de portadores y no hay un consenso sobre las enfermedades y genes que se deben estudiar. El objetivo fue comparar cuatro paneles de portadores utilizados en un centro de reproducción asistida. Se incluyeron 1.512 pacientes que fueron estudiados con alguno de los cuatro paneles utilizados (panel A: 412, B: 136, C: 589 y D: 375 pacientes). Se llevó a cabo un análisis comparativo de la cantidad de genes estudiados, la metodología, la tasa de portador y las 10 enfermedades más frecuentes detectadas. Los paneles A, B, C y D estudiaron 302, 485, 299 y 302 genes, respectivamente. Únicamente 106 genes fueron estudiados por los cuatro paneles. En cuanto a la metodología, el panel A utilizó genotipificación por SNP *array* y el B genotipificación por NGS, mientras que los paneles B y D aplicaron secuenciación masiva para las regiones de interés. Respecto a la tasa de portadores, el panel A detectó 38,8%, el B 82,3%, el C 69,4% y el D 78,6%. Se observó variabilidad en las 10 enfermedades más frecuentes identificadas por cada panel. Fibrosis quística y otras condiciones asociadas a *CFTR* fueron las únicas en todos los paneles. La tasa de portadores varía ampliamente entre los paneles según el diseño y la metodología utilizada. La heterogeneidad observada es preocupante dada la importancia de los resultados en la toma de decisiones reproductivas.