

GME 1

COMPLEJO REARREGLO CROMOSÓMICO DETECTADO EN PGD

Ducatelli M.E.¹, L. Gomez Patti¹, A. Mondadori¹, I. Coco¹, F. Coco¹, R. Coco¹. ¹Fecunditas, Medicina Reproductiva.
E-mail: mariaducatelli@yahoo.com.ar

Los rearreglos complejos involucran más de 2 roturas en dos o más cromosomas, con intercambio de material cromosómico entre ellos. Los reordenamientos simples son relativamente frecuentes y con riesgos bien conocidos, en cambio los complejos son raros y con riesgo desconocido. Se presenta un rearreglo complejo conformado por una translocación entre los cromosomas 8 y 10, teniendo el cromosoma 10 translocado una inversión pericéntrica. El rearreglo fue diagnosticado luego de acceder la pareja a un PGD por la inversión pericéntrica del cromosoma 10 detectada citogenéticamente en el varón por el antecedente de 3 abortos espontáneos. Se realizó un ICSI y los ovocitos fecundados se cultivaron hasta blastocisto. En D4 se realizó el *drilling* de la membrana pelúcida y en D5 se efectuó la biopsia del trofoblasto de 3 blastocistos. El trofoblasto extraído fue estudiado con aCGH con la plataforma 24 Sure Plus de BlueGnome-Illumina y los blastocistos biopsiados vitrificados para una transferencia diferida. Los resultados del aCGH fueron: E#1: 46,XX; E#2: 46,XX, del8q24.23 -> qter; dup10q25.1->qter y E#3: 46,XX, del8q24.23 -> qter; dup10q25.1->qter. Los 2 cariotipos desbalanceados son indicativos de una segregación adyacente 1 de un cuadrivalente meiótico. Tales desbalances nos permitió inferir la existencia de un rearreglo más complejo. Teniendo en cuenta la historia reproductiva del portador (3 abortos espontáneos, 2 blastocistos desbalanceados y uno normal) se estima que el riesgo reproductivo cromosómico es 85 %, muy superior a lo esperado para una inversión pericéntrica.

GME 2

RARA COMBINACIÓN DE SÍNDROME DE JARCHO LEVIN CON ANOMALÍAS DE MIEMBROS INFERIORES Y APÉNDICES ANORMALES: REPORTE DE UN CASO Y REVISIÓN DE LA BIBLIOGRAFÍA

Herreros M.B.^{1,2}, R. Franco¹. ¹SENADIS. ²Consultorio Privado.
E-mail: maranp-4@hotmail.com

El síndrome de Jarcho Levin es un desorden genético raro caracterizado por anomalías de vértebras y costillas. Los recién nacidos presentan cuello y tronco cortos, escoliosis y estatura baja. Las vértebras y costillas malformadas hacen que el tórax sea más estrecho por lo que con frecuencia tienen insuficiencia respiratoria. Este síndrome afecta a ambos sexos por igual y la incidencia y prevalencia son desconocidas, pero tiene una mayor incidencia en Puertorriqueños. Se han descrito anomalías asociadas del sistema nervioso central, aparato genitourinario y corazón, pero no son comunes. Se reporta el caso de un niño de sexo masculino de 16 días de vida que presenta cuello y tórax cortos, escoliosis, hipoplasia de miembro inferior izquierdo y pterygium de rodilla izquierda, también un apéndice anormal tipo dedo en pared anterior del tórax izquierdo y un mamelón carnoso perianal izquierdo. A nivel radiográfico se observan múltiples malformaciones de vértebras y costillas e hipoplasia de huesos de miembro inferior y pie izquierdos. Se reporta este caso por la rareza de las manifestaciones clínicas ya que según la literatura el síndrome de Jarcho Levin raramente se asocia a otros defectos y estos no suelen ser de miembros. Sólo encontramos una publicación que reporta la asociación de Jarcho Levin con anomalías de miembros inferiores y ninguna que describa su asociación con apéndices anormales.

GME 3

ALTERACIONES DEL CROMOSOMA X EN LOS REGISTROS DEL SERVICIO DE GENÉTICA DEL HOSPITAL PROVINCIAL NEUQUÉN

Barbaro E.¹, S. Avila¹, J.I. Navarro Venegas¹, P. Almazan¹, M. Costa¹. ¹Hospital Provincial Neuquén.
E-mail: evangelinabarbaro@gmail.com

Las alteraciones que comprometen al cromosoma X representan causa de patología cromosómica vinculadas con el crecimiento y el desarrollo de los caracteres sexuales. Revisamos la casuística del Servicio de Genética del Hospital Neuquén. Se revisaron 33 registros. Se analizó motivo de derivación, edad al diagnóstico, anomalías congénitas y cariotipo. Las derivaciones correspondieron a diferentes edades: prenatal, neonatal, infancia, adolescencia y adultez (3, 5, 7, 4, 14, respectivamente). Con fenotipo femenino fueron referidas por amenorrea primaria (15), baja talla (3), linfedema (1), restricción de crecimiento (2), facies peculiar (1), fusión de labios menores (1), retraso madurativo (1); con fenotipo masculino (6) por hipospadias (2), micropene (1), infertilidad (2), talla alta y obesidad (1). Cinco pacientes presentaron cardiopatía congénita. Los cariotipos descritos fueron: monosomía del X (8), complemento XXY (4), mosaicismo con anomalía numérica (13), anomalías estructurales (7) en las cuales predominó la presencia de isocromosoma de brazo largo del X (6), mosaicismo estructural (1). Registramos 24 casos de Síndrome de Turner (ST) y 4 de Síndrome de Klinefelter, relación menor a los reportes bibliográficos. Los cinco pacientes restantes presentaron otras anomalías. La causa más frecuente de ST fue la monosomía del X e isocromosoma X. La mayor cantidad de consultas fue por amenorrea primaria. Se requiere optimizar el momento diagnóstico para el tratamiento óptimo de los individuos afectados.

GME 4

SÍNDROME KBG: PRESENTACIÓN DE UN CASO

Rocha M.E.¹, P.L. Brun¹, C.E. Sargiotto¹, C.A. Ruggiero¹. ¹Centro Nacional de Genética Médica.
E-mail: carlasargiotto@gmail.com

El síndrome KBG (KBGS) [MIM 148050] fue descrito en 1975 y se reportaron 59 casos. Sus características principales son baja talla, facies típica, discapacidad intelectual (DI), macrodontia y anomalías esqueléticas. Se ha propuesto un patrón de herencia autosómico dominante (gen: ANKRD11) y ligado al X. Se presenta el caso clínico de un paciente del CNGM. Consulta por DI y baja talla a los 6 años. Tiene antecedente de DI leve en la madre y abuela materna y una hermana de 15 años quien tiene hipertiroidismo y diabetes tipo I. Anamnesis: RNT/PAEG, retraso de pautas madurativas. Realizó estimulación temprana en escuela especial desde el 1º grado. Hoy tiene 10 años, trastorno del habla, no lee ni escribe. Examen físico: Talla -4 DS. Braquicefalia, hendiduras palpebrales largas, macrodontia de incisivos centrales superiores, clinodactilia del 5to dedo y 3er orjejo. Hiperactividad, CI 54. Radiografía de columna: escoliosis. Radiografía odontológica: macrodontia y agenesia de incisivo lateral derecho. Cariotipo 46,XY [20]. Se presenta el caso de un niño con baja talla, DI, oligodontia, macrodontia y alteraciones conductuales. Skjei y colaboradores describieron 8 criterios mayores para KBGS, para el diagnóstico clínico deben sumarse como mínimo 4. Nuestro paciente tiene 6. El KBGS presenta macrodontia, DI, baja talla, facies típica y anomalías esqueléticas. Nuestro paciente tiene fenotipo compatible con KBGS, con patrón de herencia aún no confirmado.

GME 5

PERFILES DE PERSONALIDAD Y TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO EN MUJERES CON DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME DE TURNER

Sartori M.S.¹, M. López², A. Said³. ¹CONICET. ²Centro de Investigación en Metodología, Educación y Procesos Básicos, Facultad de Psicología, Universidad Nacional de Mar del Plata. E-mail: mclopez@mdp.edu.ar

El Síndrome de Turner es un trastorno cromosómico cuyas principales características físicas son baja talla y disgenesia gonadal. La baja talla es producto de la delección de material genético en el brazo corto del cromosoma X, la cual ocasiona retraso en el crecimiento intrauterino y posnatal y, ausencia de empuje puberal. La aplicación de hormona de crecimiento resulta el principal tratamiento para dicha disfunción. La baja talla es considerada una de las principales causas de retraso en la maduración social en las mujeres con este diagnóstico, debido al impacto emocional y a los efectos negativos sobre el autoconcepto. Considerando que la personalidad es producto de la conjunción de factores biológicos y ambientales, el objetivo del trabajo fue identificar si existen perfiles distintivos en las escalas de personalidad relacionados con el uso o no de hormona de crecimiento. Se administró el Inventario Clínico Multiaxial de Millon II a una muestra de 73 mujeres con diagnóstico de Síndrome de Turner. Los datos revelaron la existencia de perfiles distintivos con diferencias significativas en las escalas esquizoide ($p=0,058$) y esquizotípica ($p=0,050$) con mayores puntajes en las mujeres sin tratamiento. Dichas escalas caracterizan personas con necesidades afectivas mínimas, aislamiento social y apego empobrecido. Estos resultados permiten pensar que el tratamiento con hormona de crecimiento favorece el desarrollo de rasgos de personalidad más adaptativos en relación a lo social, siendo también importante en el desarrollo emocional y en la constitución de la identidad.

GME 6

SÍNDROME DE BARTSOCAS-PAPAS Y SECUENCIA DE BRIDAS AMNIÓTICAS: SEMEJANZAS CLÍNICAS SUGIEREN UN FACTOR ETIOPATOGÉNICO COMÚN

Ercoli G.¹, N. Mazzitelli², L. Vauthay³, V. Cavoti², M. Rittler⁴. ¹Centro Nacional de Genética Médica, ANLIS, Ministerio de Salud de la Nación y rotante en la Sección Genética, Hospital Materno Infantil Ramón Sardá. ²Unidad Anatomía Patológica, Hospital Materno Infantil Ramón Sardá. ³Área Investigación, Instituto de Oncología Ángel H. Roffo. ⁴Sección Genética, Hospital Materno Infantil Ramón Sardá, CABA, Argentina. E-mail: rittlerm@gmail.com

El síndrome de Bartsocas-Papas (SBP) o pterígium poplíteo letal es una entidad polimalformativa de etiología genética y herencia autosómica recesiva. Se caracteriza por presentar pterígium poplíteo y crural, fisuras orofaciales, defectos de reducción de manos y pies y anomalías cutáneas (alopecia parcial, apéndices, bandas y quistes de milium). Su causa más frecuente es una mutación del gen *RIPK4* que interviene en la diferenciación de los queratinocitos. Por otro lado, la secuencia de bandas amnióticas es una entidad de etiopatogenia desconocida, caracterizada por un conjunto de anomalías consideradas disruptivas que incluyen fisuras orofaciales, defectos digitales, del polo cefálico y de la pared tóraco-abdominal y anomalías de piel y amnios. Dados los pocos casos familiares reportados el componente genético sería de escasa relevancia en su etiología. Son notorias las similitudes entre las anomalías halladas en ciertas displasias ectodérmicas monogénicas, como el SBP, y aquéllas observadas en la secuencia de bandas amnióticas. En este trabajo y mediante la descripción de dos pacientes, se destacan dichas semejanzas y se postula la existencia de un posible factor intrínseco común a ambas patologías.

GME 7

EVALUACIÓN DE LAS ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN EN FAMILIAS CON SÍNDROME DE CÁNCER DE MAMA Y OVARIO HEREDITARIO

Michia M.C.¹, N.P. Zeff², M.V. Bluthgen³, G. Gómez Abuin³, F. Petracchi¹, L.M. Nuñez⁴. ¹Sección Genética, Departamento de Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitario CEMIC de Buenos Aires. ²Sección Oncología Genitomamaria, Departamento de Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitario CEMIC de Buenos Aires. ³Servicio de Oncología, Hospital Alemán de Buenos Aires. ⁴Plan Nacional de Tumores Familiares y Hereditarios, Instituto Nacional del Cáncer de Argentina.
E-mail: celestemichia@gmail.com

El cáncer de mama hereditario representa el 5-10 % de los cánceres de mama. El diagnóstico molecular de mutaciones en genes BRCA 1 y 2 permite establecer seguimiento y medidas de prevención que difieren de las aplicadas en población general. El siguiente trabajo describe conductas de prevención adoptadas por una cohorte retrospectiva de pacientes portadoras de mutación BRCA en nuestro medio. Se seleccionaron pacientes portadoras de mutación BRCA 1 y/o 2 detectadas en la sección de Genética Médica del Hospital CEMIC de Bs. As. y en la Sección Oncología del Hospital Alemán de Bs. As., en el período 2007-2014. De un total de 67 pacientes, 35 fueron incluidas en el relevo, 17 con mutación en BRCA1, 17 en BRCA2 y un caso doble heterocigota para BRCA1 y BRCA2. De las 35 portadoras, 19 presentaban diagnóstico oncológico previo al estudio genético (16 cáncer de mama y 3 cáncer de ovario). En el grupo de portadoras afectadas con CM, 15/16 realizaron cirugía de reducción de riesgo para CO. Un 50 % (8/16) realizó mastectomía contralateral de reducción de riesgo luego de diagnóstico genético. En el grupo de portadoras sanas 19 % (3/16) realizaron mastectomía de reducción de riesgo y 50 % (8/16) realizó cirugía de reducción de riesgo para CO. La adherencia a estrategias de prevención en pacientes portadoras de mutaciones no ha sido evaluada hasta ahora en nuestra población. Este trabajo es el primer reporte sobre el tema en un grupo reducido de pacientes que sirve como disparador de hipótesis y refleja variables a profundizar en futuros estudios.

GME 8

DIAGNÓSTICO MOLECULAR DE UN PACIENTE CON SÍNDROME DE VAN ASPEREN

Avila S.A.¹, R.D. Carrero Valenzuela², S. Huson³. ¹Hospital Provincial Neuquén. ²Or. Genética, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Tucumán. ³Genomic Diagnostics Lab, Manchester Centre for Genomic Medicine, St. Mary's Hospital, Manchester, UK.
E-mail: silvia347@gmail.com

El síndrome de Van Asperen (OMIM 613675) corresponde a una microdelección de 1,4 Mb en 17q11.2 incluyendo al gen de la Neurofibromatosis 1 (NF1) y a otros contiguos; su cuadro clínico es más severo que NF1, con retraso psicomotriz, exceso de neurofibromas tempranos y riesgo aumentado de tumores malignos de la vaina neural periférica. Nuestra afectada nació con bajo peso y talla, y un ducto arterioso persistente que requirió cirugía; además de manchas café con leche, pseudoefélides en todo el cuerpo y macrocefalia posnatal, evidenció hipotonía, retraso global severo (a los 9 años aún no habla), nódulos subcutáneos craneales, hipertelorismo, estrabismo, narinas antevertidas, boca entreabierta, microrretrognatia, orejas bajas y rotadas hacia atrás, piel redundante en nuca, pectus excavatum y escoliosis progresivos, clinodactilia V bilateral e hipoplasia del cuerpo calloso, y desarrolló astrocitomas sincrónicos y metacrónicos en fosa posterior y columna, e hidrocefalia secundaria. Nuestro objetivo fue investigar la base molecular del cuadro. Se buscó microdelecciones y microduplicaciones genómicas en 17q11.2 mediante MLPA (*multiplex ligation-dependent probe amplification*) con los kits P081-B1 y P082-B1 cubriendo 52/58 exones de NM_1042492.1 (NF1), y P102-C1 para NF1 y regiones adyacentes. Se demostró heterocigosis para una novel microdelección de al menos 3,11 Mb incluyendo a NF1, SSH2 y MYO1D. Hemos confirmado molecularmente el diagnóstico. Intentaremos delimitar la microdelección hallada mediante hibridación genómica comparativa micromatrical.

GME 9

**SÍNDROME DE HUTCHINSON-GILFORD:
DOS CASOS EN MAR DEL PLATA**

Gil E.¹, L.A. Lopez Miranda¹, M.N. Poli¹, L.D.V. Francesena¹, G. Zanier¹, J.H.M. Zanier¹. ¹Asociación de Genética Humana, Mar del Plata.

E-mail: lilifrancesena@hotmail.com

El objetivo de este trabajo es presentar dos niñas no emparentadas con Síndrome de Hutchinson-Gilford de la ciudad de Mar del Plata. Este Síndrome es caracterizado por vejez prematura con mutación del gen de la Laminina (LMNA). La proteína producto de dicho gen constituye la base estructural que mantiene la célula en equilibrio. Presenta una incidencia de 1/4-8 millones de nacidos vivos, siendo una rareza médica dada su muy escasa frecuencia mundial. Se tomaron muestras de ADN de ambos pacientes y se realizó secuenciación del exón 11 de dicho gen. Uno de los casos presentó la mutación más característica c.1824 C>T en heterocigosidad, mientras que la otra paciente evidenció una mutación de novo c.1868+1G>C en heterocigosidad, coincidiendo su fenotipo con una mutación ya descrita c.1868+1G>A en pacientes que presentan dermatopatía restrictiva o Síndrome de Progeria extraordinariamente severa. Estos casos remarcarían la importancia de la secuenciación del exón 11 para el pronóstico de los pacientes.

GME 10

**PREDICCIÓN DEL EFECTO PATOGENICO
DE 2 VARIANTES NOVELES HALLADAS
EN PACIENTES CON DEFICIENCIA
DE 21-HIDROXILASA EN NUESTRA
POBLACIÓN**

Bruque D.¹, M. Daroqui¹, N. Buzzalino¹, V. Luccerini², B. Benavides¹, L. Dain¹, C. Fernandez¹. ¹Centro Nacional de Genética Médica. ²Consultorio de Genética Humana.

E-mail: bruquecarlos@gmail.com

La Hiperplasia Suprarrenal Congénita es una enfermedad autosómica recesiva cuya causa es, en el 95 % de los casos, la deficiencia de la enzima 21-hidroxilasa (21OHLasa), codificada por el gen CYP21A2. La enfermedad se presenta en forma clásica Perdedora de Sal o Virilizante Simple (VS), o bien en forma No Clásica. En trabajos previos desarrollamos un modelo *in silico* de la 21OHLasa humana a partir de la cristalografía de la bovina para predecir el efecto patogénico de variantes noveles. El objetivo de este trabajo es reportar el hallazgo de 2 mutaciones noveles en pacientes de nuestra población, y predecir sus efectos patogénicos mediante el modelo desarrollado. Se secuenció el gen en 4 fragmentos solapados a partir del ADN genómico. Se evaluó la presencia de las variantes noveles en la base de datos de 1.000 genomas. La conservación de los aminoácidos involucrados se analizó mediante un alineamiento de secuencias de varios primates y su posible efecto patogénico se estudió mediante el modelo de la 21OHLasa humana. Se identificaron los cambios p.L107Q y p.P335L en 2 pacientes VS. Los mismos se encuentran en regiones conservadas en el linaje de los primates y no están descritas en la base de los 1.000 genomas. Mediante el modelo se predijo que la patogenicidad de p.L107Q y p.P335L se relacionaría con un efecto en la unión al grupo Hemo y en la interacción con el cofactor P450-oxidoreductasa, respectivamente. Estos resultados permitirían atribuir el fenotipo de los pacientes a los cambios identificados, si bien serían necesarios estudios funcionales para su confirmación.

GME 11

ESTUDIO DE LOS GENES FMR1 Y FMR2 EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA OVÁRICA PRIMARIA

Espeche L.¹, V. Chiauuzzi², A. Solari¹, N. Buzalino¹, T. Castro¹, L. Dain^{1,2}. ¹Centro Nacional de Genética Médica, ANLIS. ²Instituto de Biología y Medicina Experimental IBYME (CONICET).
E-mail: lespeche@anlis.gov.ar

La insuficiencia ovárica primaria (IOP) es un síndrome multicausal que afecta al 1 % de las mujeres en edad fértil. Se ha sugerido que podría ser de origen genético y se ha demostrado una asociación con el estado de pre-mutación (tripletes CGG entre 55 y 200 repeticiones) en el gen FMR1. Asimismo, el gen FMR2 posee en el exón 1 repeticiones GCC de número variable. En un trabajo previo de la literatura se observó un exceso de alelos menores a 11 repeticiones (alelos mínimos) entre las afectadas, que en el 50 % de los casos poseía delecciones cercanas a las repeticiones. El objetivo fue analizar la distribución de los tripletes de FMR1 y FMR2, la presencia de delecciones en los alelos mínimos de FMR2 y su correlación con IOP. El número de tripletes en ambos genes se determinó por PCRs fluorescentes en 128 afectadas (106 esporádicas, 22 familiares) y 85 controles. La presencia de delección en FMR2 se analizó por secuenciación. El número modal de repeticiones en FMR1 fue 30. Cinco pacientes presentaron pre-mutación (2 familiares). La frecuencia estimada fue 9 % (casos familiares) y 2,8 % (casos esporádicos). En controles la frecuencia fue de 1,2 %. El número de repeticiones más frecuente en FMR2 fue 15. Cuatro pacientes (2 hermanas, frecuencia 1,2 %) y 3 controles (frecuencia 1,8 %) presentaron alelos mínimos. Las frecuencias no fueron estadísticamente diferentes ($p > 0,5$). Ninguna presentó delección y todas presentaron un número normal de tripletes CGG en FMR1. Los resultados indicarían que, para la muestra analizada, no existiría una asociación entre los alelos mínimos de FMR2 y la IOP.

GME 12

ANÁLISIS POR HIGH RESOLUTION MELTING (HRM) DE MUTACIONES EN LOS GENES JAK2, CALR Y MPL EN PACIENTES CON NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS

Videla Y.^{1,2}, J. Pérez Maturo^{1,2}, V. Di Gerónimo², N. Martín³, F. Pagani³, S. Quintana². ¹FCEyN, Universidad Nacional de Mar del Plata. ²Fares Taie Instituto de Análisis, Mar del Plata, Argentina. ³Servicio de Hematología, Clínica Colón, Mar del Plata, Argentina.
E-mail: yani.videla@hotmail.com

La policitemia vera (PV), la trombocitemia esencial (TE) y la mielofibrosis idiopática (MI) son neoplasias mieloproliferativas (NMP) clonales estrechamente relacionadas y caracterizadas por una proliferación excesiva de una o más líneas mieloides tales como eritrocitos, plaquetas y fibroblastos de la médula ósea. Se ha descrito la presencia de la mutación V617F en el exón 14 del gen JAK2, en un 90 % de los casos de PV y en un 50 % de TE y MI. Recientemente se identificaron mutaciones en el exón 10 del gen MPL y en el exón 9 del gen CALR, presentes en un 5 y 73 % de pacientes con TE y MI sin mutaciones en JAK2, respectivamente. El objetivo fue determinar la utilidad de la técnica de *High Resolution Melting* (HRM) como método de *screening* para dichas mutaciones. Se estudió en 63 pacientes la presencia de las mutaciones descritas, realizándose amplificaciones por PCR en Tiempo Real con posterior análisis por HRM. En aquellas muestras que mostraron perfiles de *melting* diferentes al *wild type*, los productos de PCR fueron secuenciados. Se registró un 51 % de pacientes con PV y 46 % con TE y MI positivos para la mutación V617F en JAK2. Para los pacientes con TE y MI sin mutaciones en JAK2, un 7 % resultaron positivos para mutaciones en el exón 10 de MPL y un 50 % en el exón 9 de CALR. Dado que existirían diferencias en el curso clínico entre las NMP con mutaciones en el gen CALR y las asociadas a mutaciones en los genes JAK2 o MPL, la implementación de esta técnica de alta sensibilidad, bajo costo y rapidez, resultaría útil como herramienta de diagnóstico predictivo para las NMP.

GME 13

ANOMALÍAS ESTRUCTURALES LIGADAS AL CROMOSOMA 1. CASUÍSTICA DEL SERVICIO DE GENÉTICA DEL HOSPITAL PROVINCIAL NEUQUÉN DR. EDUARDO CASTRO RENDÓNAvila S.A.¹, J.I. Navarro¹, P.A. Almazan¹, M. Costa¹, E.I. Barbaro¹.¹Hospital Provincial Neuquén.

E-mail: lic.inesnavarro@gmail.com

Uno de cada 135 nacidos vivos tiene una anomalía cromosómica y el 40 % tiene una alteración fenotípica. Los motivos de consulta suelen estar vinculados a defectos congénitos o trastornos reproductivos. El cromosoma 1 es el de mayor tamaño, representa el 8 % del genoma con aproximadamente 3.000 genes. Por ello es el cromosoma más susceptible a las variaciones estructurales. Se analizaron los registros de anomalías estructurales del cromosoma 1 del Servicio de Genética del HPN. Se revisaron las historias clínicas analizando los motivos de consulta y si se trataba de alteraciones de novo o heredadas. Se obtuvieron los registros de siete casos. Dos eran mutaciones familiares, una de novo, y en las restantes está pendiente su definición. Las consultas fueron: dos por abortos recurrentes, tres por retardo mental y las demás por anomalías congénitas. Uno de los casos índice se diagnosticó antes del nacimiento por restricción de crecimiento e hipoplasia VI. Esta revisión permitió identificar siete casos diagnosticados de anomalías estructurales del cromosoma 1 por análisis citogenético clásico. A partir de esta experiencia llegamos a la conclusión de que se considera de utilidad la realización de un Atlas Colaborativo Nacional con fines epidemiológicos, didácticos y de consulta.

GME 14

HIGH RESOLUTION MELTING (HRM) COMO MÉTODO DE SCREENING DE MUTACIONES EN LOS EXONES 10 Y 11 DEL PROTO-ONCOGÉN RETLabarthe M.M.¹, V. Di Gerónimo¹, G. Sansó², S. Quintana¹.¹Laboratorio de Biología Molecular, Fares Taie Instituto de Análisis, Mar del Plata, Argentina. ²Centro de Investigaciones Endocrinológicas "Dr. César Bergadá", CEDIE-CONICET-FEI-División de Endocrinología, Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez".

E-mail: mercedeslabarthe@gmail.com

En más del 95 % de pacientes con neoplasia endócrina múltiple tipo 2 (MEN-2) se han identificado mutaciones activadoras del proto-oncogén RET. La detección de estas mutaciones en familias con MEN-2 permite el diagnóstico y tratamiento precoz de los familiares del caso índice con alto riesgo de desarrollar la enfermedad. Es el objetivo de este trabajo determinar la utilidad de la técnica de HRM como método de *screening* de mutaciones en los exones 10 y 11 del proto-oncogén RET. En los ensayos se utilizaron muestras de pacientes estudiadas previamente por secuenciación. Para la detección de mutaciones en el exón 10 se procesaron 30 muestras de ADN las cuales presentaban las mutaciones Cys620Ser, Cys609Arg, Cys618Phe, Cys620Arg, Cys611Phe, Cys620Ser, Cys609Arg y controles (normales) *wild type*. Para el estudio del exón 11 se procesaron 27 muestras de ADN que presentaban las mutaciones Cys634Tyr, Cys634Gly, Cys634Phe, Cys634Arg y controles *wild type*. Las amplificaciones por PCR en tiempo real y el análisis por HRM se llevaron a cabo en un Termociclador Rotor Gene Q con Evagreen como intercalante fluorescente. Las técnicas desarrolladas mostraron una concordancia total con la técnica de secuenciación automática mostrando una sensibilidad del 100 % para la detección de las mutaciones en los exones 10 y 11 del proto-oncogén RET ensayados en este trabajo. En conclusión, la técnica de HRM presenta varias ventajas como método de *screening* de la presencia de mutaciones en los exones 10 y 11 del proto-oncogén RET debido a su alta sensibilidad y rapidez (<1,5 horas).

GME 15

PREVALENCIA DEL FACTOR V LEIDEN Y PROTROMBINA 20210 EN PACIENTES HEMATOLÓGICOS DEL ALTO VALLE DE RÍO NEGRO Y NEUQUÉN

Altuna M.E.¹, V. Cabanne¹, F. Peretz¹, P.A. Raña¹. ¹Clínica Raña.
E-mail: eugenia.altuna@lachybs.com.ar

La Trombofilia es una enfermedad multifactorial que provoca una tendencia al tromboembolismo venoso (TEV) y arterial. Puede ser adquirida o hereditaria, siendo el Factor V Leiden (FVL) y la Protrombina 20210 (P20210) los principales factores de riesgo para ésta última. El FVL corresponde a una mutación puntual en la posición 1691 para el Factor V del sistema de coagulación, mientras que la P20210 produce una sustitución de G por A. Ambos tienen transmisión autosómica dominante. Se determinó la prevalencia del FVL y la P20210 en pacientes hematológicos del Alto Valle de Río Negro y Neuquén que acuden a consulta por trombosis previas, antecedentes familiares y/o complicaciones obstétricas. De 138 pacientes analizados, 114 fueron testeados para ambas mutaciones y 24 sólo para FVL. La extracción de ADN fue a partir de sangre entera, posteriormente se amplificó y visualizó por PCR-RFLP. De los resultados obtenidos para el FVL se observó que 129 pacientes no tenían la mutación y 9 resultaron heterocigotas (6,5 %). Para la P20210, se estudiaron 114, de los cuales 107 no tenían la mutación y 7 resultaron heterocigotas (6,1 %). No se encontraron dobles heterocigotas ni homocigotas para las mutaciones. Estas frecuencias se contraponen a las publicadas sobre la población general de Argentina (FVL 2,9 %, P20210 2,6 %) debido a las características particulares del grupo analizado. Se compararon los resultados con pacientes hematológicos de países vecinos. Para FVL Brasil reporta un 6 % y Chile un 5,4 %. Mientras que para la P20210, Brasil tiene una incidencia de 3 % y Chile 5,3 %.

GME 16

DIAGNÓSTICO PARA SÍNDROME DE NOONAN MEDIANTE SCREENING DE MUTACIONES EN EL GEN PTPN11

Giustina S.¹, N.S. Carbognani², V. Lucerini³, M.F. Gosso¹.

¹Laboratorio CIBIC, Rosario, Santa Fe. ²Centro de Genética del Litoral, Rosario, Santa Fe. ³Consultorio de Genética Humana, Rosario, Santa Fe.

E-mail: sgiustina@cibic.com.ar

El Síndrome de Noonan (SN) es una enfermedad monogénica de herencia autosómica dominante y expresividad muy variable, con una incidencia entre 1/1.000 y 1/2.500 nacidos vivos. Las manifestaciones clínicas son talla baja, cardiopatía, dismorfia facial y alteraciones esqueléticas. SN presenta heterogeneidad genética. En el 30-60 % de los casos está asociado a mutaciones de tipo missense en el gen PTPN11, la mayoría de las cuales son recurrentes y están localizadas en los exones 2, 3, 8, 9 y 13. Estas mutaciones producen una hiperactivación de la proteína codificada (SHP2) que interviene en la vía de señalización intracelular Ras-MAPK. Dos pacientes con clínica presuntiva de SN fueron investigados para la presencia de mutaciones en los exones 2, 3, 8, 9 y 13. El ADN genómico se extrajo a partir de sangre entera con EDTA utilizando un kit comercial. Para la reacción de PCR se utilizaron *primers* específicos para regiones exónicas e intrónicas flanqueantes de los exones 2, 3, 8, 9 y 13 del gen PTPN11. Los productos amplificados fueron revelados en gel de agarosa, las bandas específicas se purificaron con columnas comerciales con posterior secuenciación y análisis bioinformático de las mismas. El paciente A resultó ser portador heterocigoto de la mutación c.923A>G (p.Asn308Ser) mientras que el paciente B es portador heterocigoto de la mutación c.188A>G (p.Tyr63Cys). Si bien recientemente variantes en otros genes han sido asociadas a SN (RAF1, 3-17 %; SOS1 13 %; y KRAS 2 %), es recomendable la realización en primera instancia del estudio para *screening* de mutaciones en el gen PTPN11.

GME 17

SÍNDROME DE COSTELLO: PRESENTACIÓN DE UN CASO CON CONFIRMACIÓN MOLECULAR

Lotersztein V.¹, M.R. Anadón¹, L. Caldarelli¹, A.B. Floresta¹, A.K. Sciaini¹, J. Del Rincon², T. Schwarstein², G. Pérez Marc², R. Gaivironsky², R.M. Valdez¹. ¹Servicio de Genética, Hospital Militar Central "Cir. My. Dr. Cosme Argerich", CABA. ²Servicio de Pediatría, Hospital Militar Central "Cir. My. Dr. Cosme Argerich", CABA.
E-mail: rochianadon@gmail.com

El síndrome de Costello (OMIM #218040) es una Rasopatía caracterizada por fenotipo peculiar, anomalías cardíacas y dermatológicas, asociadas a retraso del neurodesarrollo, dificultades de alimentación inicial, baja talla y macrocefalia, con riesgo incrementado de tumores. Como signos casi patognomónicos se describen papilomas periorificiales que no suelen encontrarse en período neonatal. El gen causal es HRAS (locus 11p15.5), importante efector de la vía Ras-MAPK. Las mutaciones heterocigotas se encuentran en el 95 % de los casos en el exón 2 afectando a los aminoácidos p.Gly12 o p.Gly13 de la proteína. Todos los casos publicados son de novo. Se presenta un paciente que al mes de vida manifestaba signos sugestivos: macrocefalia relativa, cabello ralo, fenotipo toscó, hipertelorismo ocular, epicantus, labios gruesos, orejas bajas y rotadas, cuello corto, piel particular hiperpigmentada, suave, redundante, con pliegues profundos en palmas y plantas, hipotonía generalizada. Se sospechó Rasopatía. El cariotipo en sangre fue normal. Los estudios ecocardiográficos iniciales detectaron FOP, CIV mínima, y estenosis pulmonar progresiva, que requirió cateterismo con escasa respuesta. A pesar del tratamiento interdisciplinario el paciente falleció por complicaciones cardiovasculares. Se realizó secuenciación del exón 2 del gen HRAS, confirmando mutación c.34G>A (p.Gly12Ser). La confirmación de la sospecha clínica permitió realizar correcto asesoramiento genético familiar.

GME 18

CROMOSOMA 15q SATELIZADO: CARACTERIZACIÓN CLÍNICA, CITOGENÉTICA Y MOLECULAR

Massara S.¹, L. Espeche¹, V. Qualina², C. Ruggiero¹, V. Cazayous², S. Rozental¹. ¹Centro Nacional de Genética Médica, ANLIS. ²Hospital El Cruce.
E-mail: sole_massara@hotmail.com

Las regiones del organizador nucleolar y los satélites están localizados en los brazos cortos de los cromosomas acrocéntricos. En ocasiones pueden detectarse en los extremos de otros brazos cromosómicos como resultado de rearrreglos balanceados o desbalanceados. Dependiendo del tipo particular de rearrreglo y los cromosomas involucrados, estarán asociados a anomalías fenotípicas o constituirán variantes familiares poco frecuentes. En el presente trabajo comunicamos el caso de una paciente de 21 años que consultó por baja talla, en la cual se detectó un cromosoma 15 con satélites en su brazo largo (15qs). Presentó RCIU, displasia de cadera y dificultades en la alimentación y en el progreso pondoestatural. De la evaluación clínica se destaca hipoplasia ungueal, ensanchamiento del halux, cúbito valgo y seno venoso en corona radiata. No pudo completar su escolaridad. La técnica GTW (550 bandas) evidenció una deleción terminal 15q26.3 en 15qs y la tinción NOR confirmó la presencia de tallos ectópicos. La técnica de MLPA corroboró la deleción y mediante array CGH se determinó que la anomalía involucra un segmento de 4,6 Mb. Los cariotipos parentales fueron normales. Es difícil establecer una correlación fenotipo/genotipo debido a los pocos casos comunicados de deleción terminal 15q, el retraso de crecimiento pre y postnatal parecerían ser una característica clínica constante y podría relacionarse con la haploinsuficiencia del gen IGF1R. Destacamos el valor de la combinación adecuada de técnicas citogenéticas y moleculares para la caracterización de cromosomas con satélites ectópicos.

GME 19

MUTACIONES EN EL GEN PTPN11 Y PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS FENOTÍPICAS EN NIÑOS CON SÍNDROME DE NOONAN

Medrano M.S.¹, H.V. Aráoz¹, J. Chinton¹, L.P. Gravina¹, V.C. Seguel Jabat², M.G. Obregón². ¹Laboratorio de Biología Molecular, Servicio de Genética, Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan". ²Servicio de Genética, Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan".
E-mail: veritoaraoz@gmail.com

El Síndrome de Noonan (SN) es una enfermedad de herencia autosómica dominante. Se caracteriza por talla baja, dismorfias craneofaciales, cardiopatía congénita, malformaciones torácicas y criptorquidia. Las mutaciones en el gen PTPN11 son responsables de alrededor del 50 % de los casos. El objetivo de este estudio fue determinar la frecuencia de mutaciones en PTPN11 en niños argentinos con SN y reconocer las principales características fenotípicas en pacientes con y sin mutaciones. Se secuenciaron los exones 2, 3, 4, 7, 8, 12 y 13 de PTPN11 en 15 mujeres y 12 varones en edad pediátrica con SN (23 no relacionados y 2 pares de hermanos). La mediana de la edad fue 3,57 años. Se compararon las características clínicas más relevantes entre el grupo de pacientes con mutación *vs.* el grupo sin mutación. Se detectaron mutaciones en 18/25 pacientes no relacionados; el 77,8 % de las mismas se encontró en los exones 3, 8 y 13. Todos los pacientes tenían fascias característica. La estenosis pulmonar estuvo presente en alrededor del 50 % de los pacientes tanto en el grupo con mutación como en el sin mutación al igual que la criptorquidia. De las anomalías torácicas, se encontró pectus excavatum en el 57,9 % del grupo con mutación y en un 50 % en el grupo sin mutación. El porcentaje de detección de mutaciones en PTPN11 fue 64,3 %, algo mayor al descrito en la literatura. La correlación genotipo-fenotipo deberá reevaluarse en un mayor número de pacientes y con el seguimiento evolutivo.

GME 20

EXPRESIÓN CLÍNICA DEL SÍNDROME DE WILLIAMS-BEUREN: ASOCIACIÓN CON ANOMALÍAS ECTODÉRMICAS

Mercado G.¹, V. Paván², C. Martínez¹, G. Ercoli¹, J. Gili³. ¹Centro Nacional de Genética Médica "Dr. Eduardo Castilla", ANLIS. ²Cátedra de Odontología Integral Niños FOUBA. ³Laboratorio de Epidemiología Genética, Dirección de Investigación, CEMIC-CONICET. E-mail: gnmercado2@yahoo.com.ar

El Síndrome de Williams-Beuren (SWB; MIM194050) es un desorden multisistémico con una prevalencia entre 1/7.500 a 1/25.000 nacidos vivos, causado por la microdelección de la región cromosómica 7q11.23, conteniendo entre 26 y 28 genes. Las deleciones de determinadas regiones genómicas podrían causar un desbalance en la interacción de ciertos genes y sus genes modificadores. El objetivo del siguiente trabajo es estimar la frecuencia de alteraciones en piezas dentales (forma y número), cabello, uñas y glándulas sudoríparas en pacientes con SWB. Evaluar la prevalencia de displasias ectodérmicas (DE) en este grupo. Se realizó un diseño prospectivo, observacional y transversal. Se evaluaron 14 pacientes con diagnóstico de SWB confirmado por la técnica de FISH. Se efectuaron radiografías panorámicas en la Cátedra de Odontología Integral Niños FOUBA. Se registraron datos provenientes de las historias clínicas médicas y odontológicas. De los 14 pacientes, el 71,4 % (n=10; IC95 %: 41,9-91,6) presentó alteraciones en uñas; 60 % (n=8; IC95 %: 28,9-82,4) alteraciones en piezas dentarias; 43 % (n=6; IC95 %: 17,7-71,1) en glándulas sudoríparas y el 64,2 % (n=9; IC95 %: 35,1-87,2) alteraciones de pelo y cejas. El 71,4 % presentó alteraciones en dos o más derivados ectodérmicos, cumpliendo con los criterios diagnósticos de DE. Postulamos una posible asociación entre DE y SWB, si bien son necesarios estudios adicionales con un mayor tamaño muestral.

GME 21

MUJERES CON TRASTORNOS EN LA INTEGRACIÓN VISOMOTORA Y ESPACIAL CON DIFERENTES DIAGNÓSTICOS GENÉTICOS

Valencia I.¹, S. Lopez², G. Mercado¹, G. Ercoli¹, C. Martinez¹.
¹Centro Nacional de Genética Médica. ²Instituto Nacional de Parasitología "Dr. Mario Fatała Chaben".
E-mail: cinramarti@gmail.com

En el Área de Psiquiatría del Centro Nacional de Genética Médica trabajamos evaluando pacientes con diferentes patologías genéticas. En esta ocasión nos referimos a mujeres adultas con síndrome de Williams-Beuren (SWB) y síndrome de Turner (ST). Describir y comparar los fenotipos cognitivo-conductuales en estas dos poblaciones de mujeres. Se realizó un diseño retrospectivo observacional. Se incluyeron 5 pacientes adultas con SWB confirmadas por FISH y 5 con ST diagnosticadas con cariotipo, en un rango etario de 19 a 60 años, en el período 2011-2014. Los datos clínicos fueron obtenidos de las historias clínicas. Se diseñó una ficha de seguimiento para actualizar los controles médicos de las pacientes con ST. La evaluación se realizó por medio de la escala para ansiedad de Hamilton, test visomotor de Bender, test de inteligencia de Wais y un cuestionario *ad-hoc*. La clasificación se realizó según DSM IV. Ambos síndromes comparten características clínicas similares, como talla baja y trastorno viso espacial (falla en la percepción y en la organización de la información visual y en la motricidad). En el aspecto socio conductual: hiperactividad, ansiedad, déficit de atención, retraso en la madurez psico-emocional, dependencia familiar, dificultades en el aprendizaje y falla en el control de los impulsos. Existen similitudes en el aspecto conductual de ambos síndromes. La terapéutica cognitiva-conductual temprana adecuada podría fortalecer y estimular las habilidades sociales y cognitivas para acompañar un desarrollo óptimo hacia una vida más plena.

GME 22

TRISOMÍA 8 EN MOSAICO EN 2 PACIENTES NEONATOS Y UNA MUJER ADULTA

Salim E.¹, P. Huidobro¹, C. Martinez-Taibo¹. ¹Programa de Genética Médica, Hospital Dr. Arturo Oñativía, Salta, Argentina.
E-mail: ericasalim14@gmail.com

La trisomía 8 en mosaico es una anomalía cromosómica que generalmente aparece de manera esporádica. Se caracteriza por presentar: dimorfismo facial, retraso mental leve, anomalías esqueléticas, cardíacas, urinarias y articulares. La incidencia anual varía entre 1/25.000 y 1/50.000, siendo más frecuente en hombres que en mujeres (5:1). Se presentan 3 casos: una mujer adulta y dos pacientes derivados de neonatología en un periodo de seis meses. Caso 1: niño de 7 meses de edad consulta por presentar facie peculiar. Con el estudio cromosómico por Bando G se detectó un cromosoma 8 extra que genera dicha trisomía: mos 47,XY,+8[8]/46,XY[25]. En este caso el porcentaje del mosaicismo corresponde al 24,24 %. Caso 2: niña de 19 días de edad consulta por presentar polimalformaciones. Fallecida a los 22 días de vida. Con el estudio cromosómico por Bando G se detectó un cromosoma 8 extra que genera dicha trisomía: mos 47,XX,+8[10]/46,XX[9]. En este caso el porcentaje del mosaicismo corresponde al 52,63 %. Caso 3: mujer de 35 años que presenta malformaciones y retraso mental moderado, consulta para tener seguimiento clínico y reconfirmación de diagnóstico realizado en el año 1980. Cariotipo presentado 46,XX/47,XX,+8 (80 %). Al momento se está procesando la muestra para realizar un nuevo estudio cromosómico. A pesar de que la incidencia de la trisomía es cuatro veces más frecuente en hombres que en mujeres detectamos dos pacientes femeninos. Entre los pacientes estudiados, los mayores porcentajes de mosaicismo no tienen correlación con la gravedad de los fenotipos.

GME 23

DELECIÓN 16p11.2 EN UN PACIENTE CON TRASTORNO DEL ESPECTRO AUTISTA, DIAGNOSTICADO POR ACGH: COMUNICACIÓN DE UN CASO

Tardivo A.¹, L. Espeche¹, B. Masotto¹, A. Solari¹, S. Rozental¹.
¹Centro Nacional de Genética Médica "Dr. Eduardo Castilla", ANLIS, Argentina.
E-mail: agostinatardivo@gmail.com

Los Trastornos del Espectro Autista (TEA) se caracterizan por déficit a edad temprana en la comunicación y patrones repetitivos de conducta asociados a discapacidad intelectual (DI) o trastorno del lenguaje. Se estima una prevalencia mundial de 1/132 personas. La hibridación genómica comparada por array (aCGH) permitió identificar nuevas anomalías asociadas con TEA en pacientes sin fenotipo definido. El objetivo de este trabajo es describir el caso clínico de un paciente con TEA con microdelección 16p11.2 y sus implicancias para el asesoramiento genético. Los estudios genéticos realizados fueron: cariotipo con técnica GTW, búsqueda de amplificación del triplete CGG en el gen FMR1 por PCR y Southern Blot, anomalías subteloméricas por MLPA y análisis de desbalances genómicos por aCGH. Comunicamos un paciente de 4 años con TEA, macrocefalia, nariz con puente nasal ancho y punta redonda, hipodontia, mentón marcado, orejas displásicas, coeficiente intelectual 58, sin malformaciones ni déficits neurosensoriales. El cariotipo fue 46,XY[30]. No se observó amplificación del gen FMR1 ni desbalances subteloméricos. Se detectaron 3CNVs, una benigna, una de significado incierto y una patogénica (delección en 16p11.2 de 525 Kb). No se detectaron desbalances genómicos en la madre. La técnica de aCGH representa una valiosa herramienta para el diagnóstico de pacientes con TEA sin fenotipo orientador. Las características clínicas de nuestro paciente coinciden con lo comunicado en la literatura y aportan una evidencia más para establecer el fenotipo asociado a la microdelección 16p11.2.

GME 24

FAMILIA CON MATERIAL ADICIONAL EN EL CROMOSOMA 5, ASOCIADO A DISMORFIAS Y TRASTORNO DEL DESARROLLO

Huidobro P.¹, C. Martínez-Taibo¹, E. Salim¹. ¹Programa de Genética Médica, Hospital Dr. Arturo Oñativia, Salta, Argentina.
E-mail: piahuidobro@yahoo.com

Se presenta una familia con alteración cromosómica con material adicional en el brazo corto del cromosoma 5 asociado a dismorfias, principalmente faciales y retraso mental. Niño de 9 meses de vida consulta por dismorfias faciales. Primer hijo de pareja sana no consanguínea. Recién nacido de término, peso adecuado para la edad gestacional. Examen físico: microcefalia, frente amplia, blefarofimosis bilateral, Telecanto. Hipoplasia medio facial. Cuello corto. Pliegues plantares anómalos. Maduración acorde. Cariotipo 46,XY,add(5)(p14) material adicional de origen desconocido en el brazo corto banda p14 del cromosoma 5. Tía paterna de 15 años valorada en el servicio a los 4 meses de vida para descartar anomalía cromosómica con hendiduras palpebrales pequeñas y macroglosia. Cariotipo: 46,XX,5p+. Asesorado en ese entonces comotrisomía del brazo corto del cromosoma 5. Sin cariotipo ni asesoramiento familiar. Genealogía: Primer hijo presenta por vía paterna: 1) tía con diagnóstico de material adicional del cromosoma 5p; 2) tía fallecida en período neonatal por polimalformaciones; 3) tía con diagnóstico de Síndrome de Down; 4) dos tíos abuelos con RM. Discusión: Re-definición de antiguo diagnóstico citogenético de trisomía parcial del brazo corto del cromosoma 5 a partir de un nuevo caso familiar, utilizando nomenclatura citogenética actualizada y, a futuro, nueva tecnología. Conclusión: Familia con cromosopatía asociada a dismorfias y trastorno del desarrollo que se asocia al material adicional de origen desconocido del brazo corto del cromosoma 5. Origen del material adicional a definir.

GME 25

**CASOS ATÍPICOS DE HETEROCIGOSIS
COMPUESTA EN PORFIRIA AGUDA
INTERMITENTE**

Cerbino G.N.¹, L.S. Varela¹, M.N. Guolo¹, A. Batlle¹, V.E. Parera¹,
M.V. Rossetti¹. ¹Centro de Investigaciones sobre Porfirinas y
Porfirias, CIPYP-CONICET-UBA.
E-mail: gabriela.cerbino@gmail.com

Las Porfirias son enfermedades metabólicas producidas por deficiencias en las enzimas de la biosíntesis del hemo. La Porfiria Aguda Intermitente (PAI) es la Porfiria Aguda más frecuente en Argentina y su desencadenamiento está asociado a factores porfirinogénicos tales como medicamentos, hormonas, ayuno, estrés. Si bien la identificación de mutaciones en el gen que codifica la hidroximetilbilano sintetasa (HMBS) es fundamental para el diagnóstico presintomático, el genotipo no predice la expresión fenotípica. Se hereda en forma autosómica dominante, con algunos casos descritos en homocigosis o heterocigosis compuesta que involucran argininas críticas del sitio activo, con importante reducción de la actividad enzimática asociada a síntomas neurológicos severos. Utilizando *long range* PCR diagnosticamos 3 familias, cada una con dos mutaciones diferentes, todas descritas como causantes de PAI. Dos familias no relacionadas presentaron en uno de los alelos la misma variante, c.267-61del (gaagggt) (pérdida del exón 7) y en trans, o la mutación p.G111R o p.R26C. La otra familia portaba la mutación c.772-1G>A (pérdida del exón 13) y en trans p.R321H. Todos los pacientes presentaron una reducción de sólo el 50 % en la actividad enzimática. La bioquímica y la clínica observada indicaría que, al menos que se afecten residuos esenciales en ambos alelos, la actividad residual es suficiente para la biosíntesis del hemo necesario para el metabolismo, comportándose como casos heterocigotas simples o quizás una de las variantes podría funcionar como un “alelo modificador del fenotipo”.

GME 26

**SÍNDROME DE GARDNER CON
RECURRENCIA FAMILIAR Y DETECCIÓN
DE MUTACIÓN EN CODÓN NO HABITUAL.
ANEXO DISCUSIONES ÉTICAS**

Solano A.¹, S. Rivara de Gamboa², F. Cardoso¹, M.E. Ibañez¹, S.
González Fraga¹, E. Serafin². ¹Laboratorio Central. ²Servicio de
Genética, Hospital Alemán, Buenos Aires.
E-mail: ESerafin@hospitalaleman.com

El síndrome de Gardner es una variante de la Poliposis Adenomatosa Familiar (PAF) que se caracteriza por presentar, además de poliposis intestinal, los osteomas múltiples, quistes epidérmicos y otras manifestaciones extracolónicas. La Poliposis Adenomatosa Familiar está asociada a un gran número de mutaciones en el gen APC ubicado en el cromosoma 5q. El Síndrome de Gardner habitualmente está asociado a mutaciones en regiones acotadas del gen APC contenidas por los codones 1395 a 1493 y 1445 a 1578. En la familia que nos ocupa el propósito presentó a los 13 años osteoma maxilar y quistes pilosebáceos; a los 15 años poliposis colónica múltiple que obligó a hemicolectomía y osteoma de nariz. A los 29 años feocromocitoma unilateral en glándula suprarrenal, angioquertoma de Fabry en pene e hipotiroidismo. Su hija de 5 años presentó a los 6 meses quistes sebáceos. Su otra hija es asintomática. Se detectó en padre e hija la mutación c.3927_3931delAAAGA, p.Glu1309Aspfs en el exón 15 del gen APC que produce un corrimiento en el marco de lectura generando un codón *stop* prematuro en el codón p.Thr1313*.

GME 27

ANEUPLOIDÍAS EVALUADAS POR QF-PCR EN PRODUCTOS DE ABORTO ESPONTÁNEO POST FIV

Crazziotin A.¹, M. Ducatelli¹, J. Mincman¹, F. Gismondi¹, N. Neuspiller¹, R. Coco¹. ¹Fecunditas, Medicina Reproductiva afiliada a la UBA.
E-mail: andressagmondadori@gmail.com

Son numerosas las causas de interrupción del embarazo adquiriendo mayor relevancia las anomalías cromosómicas en los del primer trimestre de la gestación. El estudio cromosómico del producto de aborto considerado como el *gold standard* es el cariotipado de las metafases obtenidas por cultivo o por método directo de las vellosidades coriales, pero está reconocido un 40 % de fallas en la obtención de resultados por ausencia de células vivas y además porque 60-80 % dan cariotipos 46,XX, sin saber si corresponden al material embrio-fetal o a la madre. Presentamos los resultados del *screening* de aneuploidías con QF-PCR en 131 muestras de producto de aborto espontáneo del primer trimestre post tratamiento FIV. Para el estudio se realizó una multiplex con el ADN extraído del producto abortado y de sangre periférica de los progenitores. Los STRs usados correspondieron a los cromosomas 2, 3, 4, 5, 7, 11, 12, 13, 15, 16, 18, 21, 22, X e Y. El material amplificado fue analizado por electroforesis capilar fluorescente ABI prism 310 con Genescan *software*. De las 131 muestras, 55 de ellas evidenciaron los dos alelos maternos y ausencia del paterno, mientras que 86 evidenciaron corresponder al embrio-feto por presentar los alelos de los STRs de ambos progenitores. Se encontraron 19 trisomías autosómicas, 7 triploidías y una monosomía sexual. La mayoría (50-60 %) de los abortos espontáneos del primer trimestre es debido a aneuploidías cromosómicas. En el presente estudio la tasa aneuploidía fue 31,4 %. Estos resultados nos obligan a no descuidar otras causales de aborto.