

GMED 1

GENÉTICA DEL MIELOMA MÚLTIPLE
EN LATINOAMÉRICA

Leone P.E.¹, V. Abello Polo², C.G. Alvarado³, J.L. Álvarez Vera⁴, G. Borelli⁵, W. Cabrera Aguilar⁶, M.R. Carranza Orellana⁷, D. Castro Uriol⁸, J.R. Espinoza Zamora⁹, A. Falcón De Vargas¹⁰, R. Gabús¹¹, I. Guerrero Alva¹², A.F. Leone¹³, M. Monsalve Moreno¹⁴, R. Motta Guerrero¹⁵, E. Riva¹⁶, I. Rivera¹⁷, I. Slavutsky¹⁸, C. Stanganelli¹⁹, C. Paz y Miño²⁰.
¹Centro de Investigación Genética y Genómica, Universidad UTE; ²Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Hospital de San José, Bogotá, Colombia; ³Hospital Honduras Medical Center, Tegucigalpa, Honduras; ⁴Instituto Nacional de Cancerología, Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" ISSSTE, Hospital Español de México, Ciudad de México, México; ⁵Servicio de Hematología y Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos, Hospital Maciel, ASSE, Montevideo, Uruguay; ⁶Banco de Sangre, Hospital Materno Infantil, Caja Nacional de Salud, Universidad Mayor de San Andrés, La Paz, Bolivia; ⁷Hospital Médico Quirúrgico y Oncológico, Instituto Salvadoreño del Seguro Social, San Salvador, El Salvador; ⁸MAMLAB CENTER, Centro de ADN y Clínica Médica, Lima, Perú; ⁹Unidad de Genética, Hospital Vargas de Caracas, Escuela de Medicina José María Vargas, Universidad Central de Venezuela, Hospital de Clínicas, Caracas, Venezuela; ¹⁰University of South Carolina School of Medicine, Palmetto Health USC, Medical Group, Columbia, Estados Unidos; ¹¹IPS Universitaria, Servicio de Salud, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia; ¹²Cátedra de Hematología, Hospital de Clínicas, Montevideo, Uruguay; ¹³Laboratorio de Genética de Neoplasias Linfoides, Instituto de Medicina Experimental, CONICET-Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires, Argentina; ¹⁴División Patología Molecular, Instituto de Investigaciones Hematológicas "Mariano R. Castex", Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires, Argentina. Red Iberoamericana Para La Investigación De Mieloma Múltiple. peleone@yahoo.com

El Mieloma Múltiple (MM) es un tumor de las células plasmáticas, se presenta más comúnmente en hombres que en mujeres, se ha informado de diferencias en la incidencia según el grupo étnico y se ha descrito que la exposición a diferentes agentes genotóxicos podrían constituir factores de riesgo. Los estudios epidemiológicos y genéticos del MM en Latinoamérica son escasos, por lo que creamos la Red Iberoamérica para la Investigación de Mieloma Múltiple (REDIMM), para intercambio y difusión de información, estandarización de protocolos y tecnologías genéticas. Se invitó a 18 países y después de 3 años de trabajo la REDIMM cuenta con 11 países participantes. Cada país, a excepción de Estados Unidos cuyo representante explica el modelo de cuidado paliativo, presenta información demográfica, de laboratorio clínico, genética y tipo de tratamiento. La investigación muestra que el MM tiene una incidencia inferior a la europea, en algunos países se evidencia una relación entre la exposición a genotóxicos y el desarrollo de este cáncer, predominan los casos no-hiperdiploides de peor pronóstico y el tiempo de supervivencia es inferior a lo informado en Estados Unidos y Europa. En poblaciones mestizas ecuatorianas, se observan diferencias en edad y razón de género según el componente de ancestría predominante estudiado por AIMs-INDELS. Concluimos que caracterizar la situación del MM en Latinoamérica tendrá un beneficio inmediato y a mediano plazo para todas las instituciones participantes, y esperamos en Latinoamérica, lo que repercutirá favorablemente en los enfermos de mieloma.

GMED 2

ANÁLISIS DE VARIANTES GENÉTICAS
EN PACIENTES CON SÍNDROME
POLIPÓSICO HEREDITARIO DE ARGENTINA
Y CHILE: IDENTIFICACIÓN DE CUATRO
ALTERACIONES NO DESCRIPTAS

Mayordomo A.^{1,2}, B. Cerliani³, A. Olikuona³, T. Piñero^{1,4}, R. Cajall⁴, M. Coraglio⁵, K. Alvarez⁶, D. Cisterna⁷, K. Collia Ávila⁵, A. Gutiérrez⁵, F. López Köstner⁸, P. Peltomäki³, C. Vaccaro¹, W.H. Pavicic^{1,3,4}.
¹Pro. Can.He. (Programa de Cáncer Hereditario), Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA, Argentina; ²Instituto Multidisciplinario de Biología Celular (IMBICE-CONICET-CIC-UNLP), La Plata, Buenos Aires, Argentina; ³Biomedicum Helsinki, University of Helsinki, Helsinki, Finland; ⁴Instituto de Medicina Traslacional e Ingeniería Biomédica (IMTIB-HIBA-IUHI-CONICET), CABA, Argentina; ⁵Servicio de Coloproctología, del Hospital de Gastroenterología "Dr. Carlos Bonorino Udaondo", CABA, Argentina; ⁶Clínica Las Condes, Las Condes, Santiago de Chile, Chile; ⁷Laboratorio de Biología Molecular, Hospital de Gastroenterología "Dr. Carlos Bonorino Udaondo", CABA, Argentina. walter.pavicic@gmail.com

Examinamos genes asociados al desarrollo de síndromes polipósicos hereditarios (poliposis adenomatosa familiar (PAF) y hamartomatosa), a fin de identificar alteraciones genéticas causales de enfermedad en 81 casos afectados no relacionados de Argentina (*Arg*) y Chile (*Chi*). Utilizando una combinación de secuenciación exómica completa (WES) y MLPA para grandes rearrreglos, se identificó la alteración específica en 40,7% (33/81) de los casos analizados. Se detectaron 27 variantes en el gen *APC*, 3 en *MUTYH*, 2 en *SMAD4* y 1 en *POLE*. Un 50% de las variantes fueron clasificadas clínicamente como Patogénicas (Clase 5) y el otro 50% como variantes de significado incierto (VUS, Clase 3). Se identificaron 4 variantes no descritas a nivel germinal, 3 en *APC* (NM_000038.6): c.1271dupA (p.E425Gfs*4), *Arg*; c.532T>A (p.F178I), *Chi*; c.4948A>T (p.N1650Y), *Chi*; y 1 en *SMAD4* (NM_005359.5): c.742C>T (p.Q248*), *Arg*. Para *MUTYH* (NM_001128425.1) 2/3 casos presentaron 2 SNVs patogénicos en estado de heterocigosis compuesta: c.289C>T (p.R97*) / c.1227_1228dupGG (p.E410Gfs*), *Arg*; c.536A>G (p.Y179C) / c.1187G>A (p.G396D), *Chi*. El tercer caso presentó un SNV en homocigosis, c.1187G>A (p.G396D) [*Arg*]. En la totalidad de casos la clínica del paciente se correlacionó con la alteración genética identificada. En particular para *APC*, el presente estudio amplía el espectro de alteraciones, y refuerza el concepto de heterogeneidad de variantes causales para el gen. Nuestros datos confirman que la correlación genotipo/fenotipo en pacientes argentinos y chilenos es similar a la observada en otras poblaciones.

EVALUACIÓN MOLECULAR-CLÍNICO DE PACIENTES CON POLIQUISTOSIS RENAL EN CHILE: APLICACIONES EN DIAGNÓSTICO, ASESORAMIENTO Y TRASPLANTE

Plaza A.¹, D. Nualart¹, D. Ubilla¹, C. Aguilar², P. Salas³, S. Mezzano¹, C. Flores¹, P. Downey², L. Ardiles¹, P. Krall¹. ¹UACH, Chile; ²Pontificia Universidad Católica de Chile; ³Hospital Exequiel González Cortés, Chile.
paolakrall@gmail.com

La poliquistosis renal autosómica dominante (ADPKD) constituye la principal causa monogénica de enfermedad renal terminal (ERT) asociada a dos genes (*PKD1* y *PKD2*), que se analizan rutinariamente en EEUU y Europa. El objetivo de este trabajo consistió en realizar el análisis genético con evaluación clínica-molecular en 25 familias chilenas ADPKD no emparentadas (127 participantes), que se sometieron a análisis genético por Long-Range PCR y secuenciación directa de *PKD1* y *PKD2*. Se identificaron 23 variantes patogénicas en *PKD1*, alcanzando una tasa de detección de 92%. En 14/23 (61%) casos las variantes eran nuevas. Los pacientes ADPKD de sexo masculino alcanzaron ERT 5 años antes que las pacientes de sexo femenino (44,6 vs. 49,8 años; $p=0,0405$). Los individuos con bajo, intermedio y alto riesgo, alcanzaron ERT a los 55, 49 y 48 años ($p=0,0193$), respectivamente. El 70% de las familias presenta una variante *PKD1* truncante y aquellas localizadas antes del primero dominio TM se asociaron a HTA antes de los 35 años (OR 5,96, $p=0,038$). La implementación del análisis genético de ADPKD en Chile logró reducir el impacto en pacientes mediante confirmación de diagnóstico, facilitar la entrega de asesoramiento genético, establecer pronóstico y monitoreo temprano, además de orientar el trasplante renal. Este es el primer avance en facilitar medicina personalizada para familias chilenas ADPKD. Nuestro laboratorio dispone de muestras de 50 familias ADPKD adicionales que se beneficiarían de una estrategia de análisis genético que incorpore la secuenciación masiva (NGS).

SÍNDROME DE COWDEN: PRESENTACIÓN DE UN CASO CLÍNICO EN LA PROVINCIA DE MISIONES

Espíndola R.E.¹, R.F.E. Bogado¹, P.L. Zini², M.D. Gamarra³, C.N. Martínez¹, N. Jakimczuk⁴, M. Ludojoski¹. ¹Instituto de Genética Humana de la Provincia de Misiones, Argentina; ²Cátedra de Biología Humana, FCEQyN, UNaM, Argentina; ³Laboratorio de Bioinformática Estructural Departamento de Química Biológica, FCEyN, UBA, Argentina; ⁴Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Madariaga de la Provincia de Misiones, Argentina.
zinipablo@yahoo.com.ar

El síndrome de Cowden es un Trastorno autosómico dominante relacionado con la edad, y su penetrancia se caracteriza por múltiples hamartomas y un alto riesgo de contraer cáncer de mama, tiroides, y otros tipos de cánceres. Este Síndrome raro es causado por mutaciones dominantes en el gen supresor de tumores PTEN ubicado en el cromosoma 10q23.3. Se presenta un caso de una joven de 29 años que se encuentra internada por anemia e hipotiroidismo, y por la presentación de tumor en partes blandas del muslo; se pide interconsulta. El diagnóstico surge por los hallazgos clínicos detectados en la cavidad bucal y cuya alteración sistémica más destacada es la presencia de pólipos hamartomatosos en el tracto digestivo, con presencia de tumoración similar a quistes triquilemales en lengua y poliposis colónica. Con los datos antes descritos y luego de los resultados de anatomía-patológica, se pide estudios moleculares en el gen PTEN como uno de los genes principales de esta entidad. La mutación hallada, está previamente reportada como patogénica y asociada al síndrome de Cowden. La misma afecta al exón 1 en la posición 10:87864518 del gen PTEN, que provoca la aparición de un codón de terminación, afectando su desempeño. El análisis bioinformático, arrojó que la pérdida de función de uno de los motivos, afectaría la interacción proteína-proteína. Como consecuencia, PTEN sería incapaz de realizar su función río arriba y llevaría a un aumento de riesgo de neoplasias malignas (mama, tiroides y endometrio) así como benignas con sobre-crecimiento hamartoso de tejidos (piel, colon, tiroides).

GMED 5

EVALUACIÓN DEL EXOMA DE UN CASO CON CÁNCER COLORRECTAL CON AGREGACIÓN FAMILIAR TIPO X EN COLOMBIA

Suarez Olaya J.J.¹, A. Veléz Hoyos², L. Carvajal Carmona^{1,3}, M.M. Echeverry de Polanco¹, M.E. Bohórquez Lozano¹. ¹Grupo de Citogenética, Filogenia y Evolución de Poblaciones, Facultades de Ciencias y Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Tolima, Ibagué, Tolima, Colombia; ²Hospital Pablo Tobón Uribe, Laboratorio Dinámica, Medellín, Antioquia, Colombia; ³Genome Center, Department of Biochemistry and Molecular Medicine, School of Medicine, University of California, Davis, California, USA. mebohorquez@ut.edu.co

En el cáncer colorrectal (CCR), tercera causa de muerte por cáncer en el mundo, aproximadamente 25% de los casos presenta agregación familiar. En Colombia estudios del Grupo de Citogenética, Filogenia y Evolución de Poblaciones, revelan que de 69 casos índice identificados entre 1.278 pacientes, 14 presentan 48 mutaciones en genes de alto riesgo como *APC*, *MLH1*, *MSH2*, *PMS2*, *PTEN*, *SMAD4*, *STK11*, *POLD1* y *POLE*; en el resto (55 casos) la base genética no se estableció. En este estudio, se realizó la secuenciación del exoma completo (WES), de 1 de los 55 casos índice restantes. El ADN genómico de sangre periférica se secuenció a una profundidad de 100x y 150 *Paired End* en Macrogen (Novaseq-Illumina®). Las lecturas de secuencias se ensamblaron utilizando el genoma humano GRCh38.p10, con BWA-men. Se determinaron los SNV's e In/Dels con GATK y se realizaron las anotaciones con SnpEff. El caso índice es una mujer con CCR a los 43 años, dos tíos maternos fallecidos por CCR, un tío materno con cáncer gástrico, un hermano con cáncer de pulmón y otros parientes cercanos con cáncer. Se obtuvo un total de 101.230 SNPs, 12.026 variantes no sinónimas, 12.173 sinónimas, 132 generan un codón de parada, 289 un cambio en el ORF, 206 inserciones y 222 deleciones. Del total de variantes identificadas, 10 son patogénicas y 16 de riesgo, encontradas en los genes *FGFR4*, *GATA4*, *NOD2*, entre otros. Se identificaron variantes en genes relacionados con el síndrome. Se requiere terminar la validación en los familiares y en los 54 casos índice restante, para establecer su asociación con la enfermedad.

GMED 6

ASOCIACIÓN DE LA PÉRDIDA DE HETEROCIGOSIDAD DEL 10Q CON EL ESTADO DE METILACIÓN DEL PMGMT EN GLIOMAS DE ADULTOS

Ruiz M.F.^{1,2}, G.R. Perez^{3,4}, M.V. Gennaro^{1,5}, L. Bastone³, A.R. Godoy¹, M. Torruella³. ¹Centro de Diagnóstico Patológico SRL (Grupo Gamma), Argentina; ²Facultad de Ciencias Médicas (UNR), Argentina; ³Gammalab (Grupo Gamma), Argentina; ⁴Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas (UNR), Argentina; ⁵Servicio de Anatomía Patológica (HECA), Argentina. grperez@igamma.com

Los gliomas son los tumores cerebrales primarios más comunes en adultos. El estado de metilación del promotor del gen *MGMT* (pMGMT) predice la respuesta a terapia. Variantes en genes *IDH1/2* son marcadores diagnóstico y pronóstico. La pérdida de heterocigosidad (LOH) de 10q es frecuente en gliomas siendo un marcador de pronóstico negativo. El objetivo es analizar la LOH 10q en gliomas de grado II (GII), III (GIII) y IV (GIV) y las posibles asociaciones entre las variantes en *IDH1/2*. Se estudiaron 119 gliomas. Tejido tumoral fijado fue utilizado para estudios histológicos e inmunohistoquímicos. El ADN tumoral se usó para determinar las variantes en *IDH1/2* por secuenciación directa, y el estado de metilación en pMGMT y LOH 10q mediante estudios de MLPA. Se identificaron 15 GII (12,6%), 19 GIII (16%) y 85 GIV (71,4%). Se observó LOH 10q del locus *MGMT* en 27% (4/15) de GII, 21% (4/19) de GIII y 43% (31/85) de GIV. La LOH 10q abarcó hasta locus *PTEN* (10q23.3) en 25% (1/4) de GII, 25% (1/4) de GIII y 52% (16/31) de GIV. El 86,7% GII (13/15), 47,4% GIII (9/19) y 8,2% GIV (7/85) tenían alguna variante en *IDH1/2*. En GII y GIII, las variantes *IDH1/2* se observaron predominantemente en tumores con pMGMT metilado: 100% GII (11/11) y 66,7% GIII (8/12). Por el contrario, en los GIV no se observó esta asociación. Entre los LOH 10q: 50% GII (2/4), 75% GIII (3/4) y 64,5% GIV (20/31) fueron pMGMT metilados. La metilación de pMGMT se produce sólo en un subconjunto de gliomas. Otros mecanismos, como LOH 10q, pueden afectar la respuesta a terapia por pérdida de genes supresores de tumores (ej. *PTEN*).

DETECCIÓN DE VARIANTES PATOGENICAS EN *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2* Y *RAD51C* EN CÁNCER DE MAMA

Cerretini R.¹, R. Méndez¹, J. Schiaffí², M. Reynoso³, D. Montoya⁴, G. Mercado¹. ¹Centro Nacional de Genética Médica, ANLIS "Dr. Carlos Malbrán" Buenos Aires, Argentina; ²Sección de Patología Mamaria Servicio de Ginecología, Hospital Bernardino Rivadavia, Buenos Aires, Argentina; ³Servicio de Ginecología Hospital Evita de Lanús, Buenos Aires, Argentina; ⁴Servicio de Patología Mamaria, Instituto de Oncología Dr. Ángel H. Roffo, Buenos Aires, Argentina. gnmercado2@yahoo.com.ar

La población Argentina representa un mosaico de contribuciones étnicas, a saber, europeos, asiáticos, nativos americanos y africanos. Detectar variantes deletéreas en genes de susceptibilidad de cáncer de mama/ovario (CMO) hereditario, es un método eficaz de prevención temprana. El objetivo del trabajo fue establecer la frecuencia de las variantes patogénicas en *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2* y *RAD51C* en mujeres con CM no seleccionadas. Estudiamos 112 mujeres con CM de hospitales públicos. Se confeccionó una historia familiar, se obtuvo ADN de sangre periférica, analizándolo por NGS; plataforma Illumina, con validación por secuenciación Sanger. Se identificaron 12 variantes patogénicas: 2 en *BRCA1*, 5 en *BRCA2*, 4 en *PALB2* y 1 en *RAD51C*. La edad promedio de los casos positivos fue 44,7% años. El 3,85% (4/104) no portadoras de *BRCA* fueron positivas para una variante patogénica de *PALB2*. EL c.1653 T>A en *PALB2* fue recurrente; el CM bilateral en las portadoras de *PALB2* fue característico. Las mutaciones en *RAD51C* no fueron comunes y se asociaron con CM y antecedentes familiares de CO. La frecuencia de las variantes patogénicas fue significativa del 10,7% y los resultados obtenidos resaltan la importancia de incluir *PALB2* en el estudio de las mujeres con CM en nuestra población. Debido a la gran heterogeneidad étnica poblacional de Argentina es difícil establecer variantes genéticas fundadoras que faciliten el enfoque de los estudios genéticos.

VARIANTES GERMINALES PATOGENICAS ASOCIADAS A CÁNCER DE MAMA/ OVARIO HEREDITARIO: EXPERIENCIA EN LA PROVINCIA DE MENDOZA, ARGENTINA

Mampel A.^{1,2,3}, A. Redondo^{4,5}, L. Gómez^{4,5}, M. Sottile^{4,5}, S. Nadín⁴, A.L. Vargas^{1,2}, L.M. Vargas Roig^{4,5}. ¹Hospital Universitario, UN de Cuyo, Mendoza, Argentina; ²Instituto de Genética, Facultad de Ciencias Médicas, UN de Cuyo, Mendoza, Argentina; ³Centro de Integración Regional (COIR), Mendoza, Argentina; ⁴IMBECU, CCT Mendoza, CONICET, Mendoza, Argentina; ⁵Facultad de Ciencias Médicas, UN de Cuyo, Mendoza, Argentina. mampelalejandra@gmail.com

El 5-10% de los carcinomas de mama y ovario (CMO) corresponden a formas hereditarias causadas principalmente por variantes patogénicas en los genes *BRCA1* y *BRCA2*. Con menor frecuencia pueden estar involucrados otros genes de moderada/alta penetrancia que incrementan el riesgo para el desarrollo de neoplasias. El objetivo es establecer la frecuencia de portadores de variantes patogénicas en una muestra de pacientes de la provincia de Mendoza con sospecha de CMO hereditario. En el período comprendido entre los años 2015-2019 se evaluaron 554 pacientes oncológicos con criterios clínicos para estudio molecular. A partir de una muestra de ADN genómico se realizó secuenciación completa (NGS) de los genes *BRCA1/2* y/o paneles de genes de alto riesgo para CMOH y MLPA según criterio médico. Se realizó el estudio molecular en el 44,5% (247/554) de los pacientes. Se detectaron variantes patogénicas en el 16% de los casos (40/247): 19 (47,5%) en *BRCA1*, 17 (42,5%) en *BRCA2* y en *PALB2*, *BRIP1*, *MUTYH* y *TP53* 1 (2,5%), respectivamente. Treinta pacientes presentaban CM (75%), 8 CO (20%) y 2 CMO (5%). Coincidiendo con las bases de datos internacionales, las variantes patogénicas prevalentes en nuestra muestra corresponden a los genes *BRCA*, lo que remarca la importancia del estudio de estos genes en los pacientes de alto riesgo. Sin embargo, debe considerarse el análisis de otros genes de menor frecuencia según la evaluación clínica de los pacientes. El presente trabajo muestra los primeros resultados obtenidos en la provincia de Mendoza.

GMED 9

META-ANÁLISIS DE LA PREVALENCIA DE MUTACIONES GERMINALES (BRCA Y NO BRCA) EN CÁNCER DE MAMA HEREDITARIO EN POBLACIÓN LATINOAMERICANA

Aguilar y Mendez D.¹, L. Urbina¹, R. Ortiz López¹, E. Martínez Ledezma¹, A. Rojas Martínez¹, V. Trevino¹, C. Villarreal Garza¹. ¹Tecnológico de Monterrey, México.
dra.dioneaguilar@tecsalud.mx

Las mutaciones en línea germinal en genes BRCA1 y BRCA2 son fuertes factores predictivos del cáncer de mama (CM) y/o de ovario (CO). Gracias a la secuenciación de nueva generación (NGS) otros genes no BRCA se han identificado también como genes con riesgo aumentado >5 para CM. La contribución de estas mutaciones al riesgo de CM dentro de una población específica está en función de su prevalencia como de su penetrancia. El objetivo del trabajo fue, mediante búsqueda bibliográfica, identificar la prevalencia de mutaciones en línea germinal en genes BRCA y no BRCA en Cáncer de Mama en población Latinoamericana (LA). Se revisaron un total de 7.901 trabajos publicados en Pubmed y después de evaluación extensiva se seleccionaron 89 trabajos. Brasil, Argentina, Chile y México son los países que reportan más datos. No se identificaron datos de Bolivia, Honduras ni Ecuador. La mayoría de los datos son en BRCA1 y 2 y aún es muy escasa la información para genes no BRCA. En total se identificaron 733 variantes BRCA1/2 y sólo 105 de ellas han sido reportadas en COSMIC. Se identificaron mutaciones en 41 genes no BRCA correspondiendo a 128 variantes, la mayoría no reportadas en COSMIC, ni incluidos en las guías NCCN. Los datos sugieren que algunas de las variantes identificadas pueden ser exclusivas de poblaciones latinas, lo que representa un reto para la determinación del riesgo de cáncer. Interesantemente, las mutaciones se ubican en genes de reparación del DNA las cuales en un futuro pudieran ser candidatas a inhibidores de PARP o sus análogos.

GMED 10

VALIDACIÓN DE MARCADORES EPIGENÉTICOS DE RIESGO EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA ESPORÁDICO DE URUGUAY

Fernández L.¹, L. Brignoni¹, N. Artagaveytia², M. Berdasco³, B. Bertoni¹, M. Cappetta¹. ¹Departamento de Genética, Facultad de Medicina, UdelaR, Uruguay; ²Departamento Básico de Medicina, Hospital de Clínicas, UdelaR, Uruguay; ³Programa de Biología y Epigenética del Cáncer, Instituto de Investigaciones Biomédicas de Bellvitge, Barcelona, España.
monicac@fmed.edu.uy

El cáncer de mama es una enfermedad compleja y heterogénea causada por interacciones de factores genéticos y no genéticos. Los factores ambientales y genéticos juntos no son suficientes para evaluar el riesgo a cáncer de mama esporádico. Con los nuevos abordajes epigenómicos y analizando sangre periférica, se han identificado nuevos biomarcadores potenciales de metilación en cáncer de mama esporádico. Pero los datos son aún limitados y deben ser validados en cada población. Como parte de un trabajo previo, analizamos los perfiles epigenómicos del ADN de leucocitos, tomados de 22 mujeres uruguayas con cáncer de mama esporádico y 10 mujeres sanas. Al analizar los resultados del *Infinium Human Methylation 450 K*, encontramos 77 sitios CpGs diferencialmente metilados (CpGDM), y seleccionamos 9 sitios CpGDM candidatos localizados en sitios reguladores de genes previamente reportados como asociados a cáncer, para validarlos en una muestra mayor de 80 pacientes y 80 controles usando MS-HRM PCR. Validamos 2 de las regiones metiladas diferencialmente seleccionadas: 5'UTR del gen *CYFIP-1* e intrón 1 del gen *CDCP1*. A su vez, estas regiones fueron analizadas *in silico* utilizando datos de metilación de sangre, tumores primarios y tejido mamario sano de pacientes con cáncer de mama de la base de datos TCGA. Describimos por primera vez un grupo de marcadores epigenéticos candidatos en sangre periférica asociados a tumores sólidos en la población uruguaya. Esto abre las puertas a la evaluación de paneles de biomarcadores específicos de la población Latina.

METILACIÓN DE LOS GENES *RARβ2* Y *GSTP1* EN ADN LIBRE CIRCULANTE EN MUJERES PERUANAS CON DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE MAMA

Danos P.¹, J. Buleje¹, O. Acosta¹, A. Murillo¹, S. Giannoni¹, J. Araujo², J. Pinto², J. Ponce³, P. Rebaza³, J. Cotrina⁴, R. Fujita¹. ¹Centro de Genética y Biología Molecular, Instituto de Investigación, Facultad de Medicina Humana, Universidad de San Martín de Porres, Lima, Perú; ²Unidad de Investigación Básica y Traslacional, Oncosalud-AUNA, Lima, Perú; ³Unidad de la Mama, Oncosalud-AUNA, Lima-Perú; ⁴Departamento de Cirugía de Mamas, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas - INEN, Lima, Perú. pierinadanos@gmail.com

El nivel de metilación del promotor (PMR) de genes supresores de tumores *RARβ2* y *GSTP1* ha sido estudiado en diferentes poblaciones como biomarcador de tumores mamarios. Nuestro objetivo fue determinar la asociación entre el PMR de estos genes individualmente y como panel, con el cáncer de mama y sus variables clínico-patológicas, sensibilidad y especificidad. Se estudió el ADN libre circulante (cfDNA) en plasma sanguíneo de 51 pacientes de cáncer de mama y 51 controles, todas mujeres mayores de 40 años pareadas por edad diagnosticadas en la red Oncosalud-AUNA y el INEN. El cfDNA extraído fue convertido por sales de bisulfito y se obtuvo el valor de PMR de los genes de estudio usando PCR *Methylight*. Cuando se evaluó el PMR de los genes por separado no se encontró una asociación significativa con la presencia de cáncer de mama para *GSTP1* ($p=0,057$) y *RARβ2* ($p=0,048$). Sin embargo, la combinación del PMR de los genes *RARβ2+GSTP1* estuvo asociada significativamente con el cáncer de mama (OR= 6,6 IC 95% [1,71-25,74] $p=0,006$), el estado hormonal postmenopáusico de las pacientes ($p=0,029$), el receptor de estrógeno negativo (ER; $p=0,0169$), el receptor de progesterona negativo (PR; $p=0,044$), las muestras de controles premenopáusicas ($p=0,029$) y mostró una especificidad mayor al 90% y sensibilidad del 33%. El PMR de *RARβ2+GSTP1* podría contribuir a la susceptibilidad al cáncer de mama y está asociado a características clínicas de mal pronóstico en pacientes, pudiendo usarse como biomarcador de biopsia líquida y criterio de recomendación para pruebas adicionales en mujeres asintomáticas.

CORIOCARCINOMA EN UNA PACIENTE ADOLESCENTE CON SÍNDROME DE SWYER Y VARIANTE PROBABLEMENTE PATOGENÉTICA EN EL GEN *SRY*

Ramírez J.M.¹, E. Fader Kaiser¹, H. Rodríguez Zanini¹, E. Zani¹, M. Rogel¹. ¹Servicio de Oncología, Hospital Central de Mendoza, Argentina. jesticamagali@hotmail.com

La disgenesia gonadal pura 46,XY o síndrome de Swyer, es un raro desorden del desarrollo sexual (DSD) caracterizado por un fenotipo femenino normal, con genitales externos femeninos y desarrollo normal o hipoplásico de estructuras müllerianas. En el 20% de los casos mutaciones o deleciones del gen *SRY* explican la presencia de gónadas disgenéticas que presentan un incremento del riesgo de transformación maligna (15-60%). Gonadoblastoma y disgerminoma son los tumores más comunes. Otros tipos de tumores de células germinales como el coriocarcinoma, son extremadamente raros. Se presenta el caso de una adolescente de 18 años de edad, hija de padres no consanguíneos, que ingresa al hospital por un cuadro de abdomen agudo con amenorrea primaria como antecedente. Estudios de imágenes revelaron la presencia de una masa tumoral en ovario izquierdo. El estudio de cromatina del cromosoma X en mucosa yugal resultó negativo y el cariotipo confirmó un par sexual XY. Se informó la presencia de coriocarcinoma en ovario izquierdo y gonadoblastoma en ovario derecho por anatomía patológica. Se solicitó estudio de panel multigenético por secuenciación, para genes relacionados con DSD. Se confirmó la presencia de una variante probablemente patogénica, en el gen *SRY*, que explica el cuadro clínico. Se inició tratamiento con bleomicina, etopósido y platino, con seguimiento oncológico para evaluación de respuesta. Dado la rareza en el desarrollo de coriocarcinoma y conociendo el beneficio de la gonadectomía profiláctica, se enfatiza en el estudio de amenorrea para prevenir estas complicaciones.

GMED 13

MUTACIONES SOMÁTICAS EN GENES PREDICTORES DE RESPUESTA A TERAPIAS ONCOLÓGICAS EN TUMORES DE PACIENTES CHILENOS CON CÁNCER DE VESÍCULA BILIAR

Miranda González N¹, N. Castillejo¹, J. Toro¹, R. Verdugo^{1,2}, M. Salvo³, I. Gallegos^{1,4}, E. González¹, O. Barajas^{1,5}, M. Ahumada^{1,5}, A. Colombo^{1,4}, D. Diez¹, S. Rivas¹, V. Sanhueza⁶, G. De Toro⁷, L. Spencer⁸, L. Gutiérrez⁹, E. Morales¹⁰, G. Bernal¹¹, J. Lorenzo Bermejo¹², K. Marcelain¹.
¹Departamento de Oncología Básico Clínico, Facultad de Medicina, Universidad de Chile; ²Programa de Genética Humana, ICBM, Facultad de Medicina, Universidad de Chile; ³Roche Sequencing Solutions, Roche Madison, USA; ⁴Departamento de Anatomía Patológica, Facultad de Medicina, Universidad de Chile; ⁵Departamento de Medicina Interna, Hospital Clínico Universidad de Chile; ⁶Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Padre Hurtado; ⁷Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Regional de Puerto Montt; ⁸Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Regional de Concepción; ⁹Servicio de Anatomía Patológica, Hospital San Juan de Dios; ¹⁰Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Regional de Talca; ¹¹Departamento de Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina, Universidad Católica del Norte; ¹²Institute of Medical Biometry and Informatics, University of Heidelberg, Germany. miranda528491@gmail.com

El cáncer de vesícula biliar (CVB) es el cáncer más común del tracto biliar. En Chile, la incidencia y mortalidad de CVB se encuentra entre las más altas registradas a nivel mundial. En los últimos años, la caracterización de las mutaciones somáticas en cáncer no sólo ha mejorado el entendimiento de la fisiopatogénesis de esta enfermedad, sino además ha permitido mejorar el diagnóstico y la selección de terapias más efectivas. Actualmente, la caracterización molecular del CVB es muy limitada, lo que ha limitado a su vez las posibilidades terapéuticas para los pacientes. El objetivo de este trabajo fue determinar en CVB, la presencia de mutaciones somáticas en 25 genes que son predictores de respuesta a terapias en otros tumores sólidos. Para esto, se realizó secuenciación dirigida mediante captura por hibridación, en 60 muestras de CVB. El gen más frecuentemente mutado fue TP53. Los resultados muestran además la presencia de mutaciones descritas como *drivers* en otros tipos de cánceres, así como mutaciones predictoras de respuesta a terapias dirigidas, como terapias anti-EGFR, anti-HER2 e inhibidores de PARP. Adicionalmente, se contrastaron los patrones mutacionales detectados para la población Chilena con aquellos en pacientes de poblaciones de alta incidencia para CVB (Japón, China) y en pacientes de una cohorte de Estados Unidos, infiriendo el efecto del contexto regional para mutaciones somáticas en tumores de CVB.

GMED 14

NUEVOS DESAFÍOS PARA EL ASESORAMIENTO GENÉTICO DE PERSONAS CON MUTACIÓN EN ATM

Exeni Díaz G.L¹, S.A. Ávila¹, M. Costa¹, E. Barbaro¹, G. García¹, J.I. Navarro¹, P.A. Almazan¹. ¹Hospital Provincial Neuquén Dr. E. Castro Rendón, Provincia de Neuquén, Argentina. georginaexeni@gmail.com

El gen ATM codifica para una proteína nuclear que interviene en el control del crecimiento y la división celular. Juega también un rol importante en el desarrollo y actividad del sistema nervioso y del sistema inmune. Las mutaciones en homo o heterocigosis producen fenotipos diferentes de expresión en la infancia o en la edad adulta. Presentamos una genealogía con el estudio de una familia que presenta una mutación en ATM. La propósito consulta por cáncer de mama oculto a los 39 años. Segunda de tres hermanos referidos como sanos, tiene dos tíos paternos con cáncer de colon y osteosarcoma. Un sobrino tiene diagnóstico clínico de ataxia telangiectasia. Se detecta la variante nonsense *ATM* c.748C>T (p.Arg250*). El estudio de segregación en la familia permite corroborar el diagnóstico clínico del sobrino de la paciente e identificar los individuos heterocigotas que presentan riesgo de desarrollar neoplasias. La detección de una mutación de ATM en un caso índice plantea un desafío en el asesoramiento genético y en el estudio de los fenotipos de las personas involucradas. La expresión monoalélica involucra riesgo 12 veces superior de desarrollar cáncer de mama y un riesgo elevado no cuantificado de presentar cáncer de páncreas. La expresión bialélica de variantes patógenas se asocia con Ataxia Telangiectasia, síndrome neurodegenerativo de inicio en la infancia con riesgo incrementado de neoplasias linfoproliferativas. Los estudios moleculares permiten el asesoramiento genético personalizado reformulando los criterios clásicos que se empleaban ante los trastornos monogénicos.

ENFERMEDADES RARAS EN EL ECUADOR

Jijón Arguello M.¹. ¹FUNEDERE Fundación para el Estudio y Divulgación de las Enfermedades Raras en el Ecuador, Ecuador. miltonjijon@hotmail.com

Desde 1990 más de 400 ER fueron diagnosticadas en el Servicio de Genética del Hospital de niños “Baca Ortiz” de Quito, Ecuador. El Ministerio de Salud Pública ha reconocido que en el Ecuador existen apenas 156 ER, y ha exigido que para conceder los tratamientos farmacológicos, los pacientes deben demostrar que el fármaco que reclaman va a curar su enfermedad; provocando la judicialización de la salud pues los pacientes reclaman sus derechos a través de la vía legal, entretanto Quito ha sido calificada extraoficialmente como la capital mundial de la Microtia, pues tiene la mayor población afectada por el trastorno en todo el universo; así como el Síndrome de Laron, cuyas 3/4 partes de la casuística mundial se alberga en nuestro país; por su parte la Paraparesia Espástica Hereditaria afecta de modo alarmante, a decenas de personas de una población en una circunscrita región provincial con un alto grado de endogamia, amén de otros síndromes raros, que aquí en la mitad del mundo, han concitado la atención internacional por su alta frecuencia, como la Ictiosis, Progéria, Epidermolisis Bollosa, Apert, Crouzon, y otros síndromes cuya elevada frecuencia demanda una investigación particular para determinar sus causas, y con su divulgación, reclamar al Estado ecuatoriano, la atención integral de estos pacientes hoy por hoy abandonados a su suerte.

SÍNDROME DE LYNCH NUEVAS MUTACIONES EN COLOMBIA

Bohorquez Lozano M.E.¹, L.G. Carvajal Carmona^{1,2}, M.M. Echeverry de Polanco¹. ¹Universidad de Tolima, Ibagué, Colombia; ²Universidad de California–Davis, USA. mebohorquez@ut.edu.co

Este trabajo planteó describir las principales características clínico-patológicas y moleculares de Carcinoma Colorrectal (CCR) con agregación familiar. De una muestra de 1.278 pacientes, se seleccionaron 69 casos de CCR con agregación familiar, aplicando los criterios clínicos. El ADN para la creación de las librerías génicas, se obtuvo a partir de muestras de sangre periférica, mediante PCR microfluídica-Fluidigm; la secuenciación se realizó por MiSeq-Illumina; la verificación de las variantes candidatas por secuenciación Sanger. Las mutaciones encontradas se probaron en los parientes de los pacientes. Se analizaron 459 familiares de los 69 casos índice, 74% de ellos fenotípicamente sanos y 72% menores de 50 años. Se identificaron 48 mutaciones en genes conocidos, de las cuales 18 tienen implicaciones funcionales. El síndrome familiar más frecuente fue el de Lynch (85%), en cuyos pacientes se identificaron tres mutaciones no sinónimas en *MSH2*, de las cuales, dos (*MSH2* c.G1034A y *MSH2* c.1552C>T) se presentaron en cinco individuos, nuevas para Colombia. La tercera (-c.2458+1G>T) es una variante nueva con potencial patogénico *in silico*. Para *MLH1* se encontró la mutación c.C445T, sin datos conocidos en Colombia, y una variante nueva (c.545+1G>C), con potencial patogénico *in silico*. Es necesario establecer políticas públicas para el tamizaje del CCR en la población menor de 50 años, con inmunohistoquímica para MMR, e inestabilidad de los microsatélites para identificar a los pacientes en riesgo de ser portadores de mutaciones relacionadas con el síndrome de Lynch.

GMED 17

MOLECULAR ANALYSIS OF AN ARGENTINE DYSTROPHINOPATHY COHORT: DIAGNOSTIC ALGORITHM, GENETIC ASSESSMENT AND *DMD* GENE CHARACTERIZATION

Luce L.N.^{1,2}, M. Carcione^{1,2}, C. Mazzanti^{1,2}, D. Parma^{1,2}, M. Ferrer³, I. Szijan¹, F. Giliberto^{1,2}. ¹Facultad de Farmacia y Bioquímica, Cátedra de Genética, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina; ²CONICET-Universidad de Buenos Aires, Instituto de Inmunología, Genética y Metabolismo (INIGEM), Buenos Aires, Argentina; ³Servicio de Neurología, Hospital de Clínicas "José de San Martín", Argentina.
leonelaluce@gmail.com

Dystrophinopathies are X-linked recessive diseases caused by mutations in *DMD* gene. Hitherto there is no effective treatment, thus is it of utmost importance to provide genetic assessment so as to detect female carriers and prevent diseased newborns. Recently, 2 mutation-specific gene therapies were approved: Exon 51 Skipping and Premature Stop Codon (PTC) Read through. Therefore, accurate detection and characterization of the causing mutation is essential to allow diagnosis confirmation, follow-up and determine the suitable gene therapy. We analyzed 358 boys with clinical diagnosis of Dystrophinopathy, 12 symptomatic women, 176 individuals at-risk of being carriers and 17 prenatal diagnoses. We designed a diagnostic algorithm for each case, using MLPA, PCR, WES, Sanger Sequencing, STR segregation and HUMARA assay. This selected strategy allowed diagnosis confirmation in 79.4% of the affected boys and symptomatic women. Regarding treatment, 18 were candidates for Exon 51 Skipping and 53 for PTC Read through. Furthermore, we diagnosed 11 boys with Limb-Girdle Muscular Dystrophies, diseases frequently misdiagnosed as Dystrophinopathy. Moreover, we established as carriers 60 women/fetuses and excluded 83 from being carriers/affected. As for gene characterization, we established an association between the large mutations intron breakpoints and the STR abundance, and we detected 3 haplotypes blocks within the identified SNPs. Here, we have characterized a Dystrophinopathy argentine population and contributed to the understanding of the genetic/molecular basis of these pathologies.

GMED 18

CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y CITOGÉNOMICA DE UNA DELECIÓN INTERSTICIAL DE NOVO EN EL BRAZO LARGO DEL CROMOSOMA 9

Polanski K.Z.¹, L. Zalazar¹, M.B. Warszatska¹, A.L. Damia¹, W. Montes¹, L. Espeche¹, A. Solarí¹, N.M. Aguirre¹, E. Torchinsky¹, A. Claps¹, M. Sadowski¹, V. Bugatto¹, M.E. Mollica¹, M. Pérez¹, S. Rozental¹. ¹Centro Nacional de Genética Médica, Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud (ANLIS) "Dr. Carlos G. Malbrán", Buenos Aires, Argentina.
karina.polanski@hotmail.com.ar

Las deleciones intersticiales que involucran el brazo largo del cromosoma 9 son muy raras. Si bien el retraso global del desarrollo es una característica común, se observa una amplia variedad fenotípica y es difícil establecer una correlación genotipo-fenotipo. El objetivo es exponer los hallazgos clínicos y citogenómicos de una paciente con una deleción intersticial en 9q. Reporte clínico: paciente de sexo femenino de 2 años de edad derivada a nuestro centro con características de retraso global del desarrollo, dismorfias, microcefalia, braquicefalia, hipoacusia severa bilateral, pliegues palmares anómalos, clinodactilia del 5º bilateral, hipotonía generalizada, baja talla. Resultados citogenómicos: el estudio citogenético con técnica GTW (NR=550) reveló un cariotipo 46,XX,del(9)(q22q32~q33)dn. La técnica de arrayCGH confirma una pérdida de 21 Mb arr[GRCh37] 9q22.32q33.1(99284779_120296568) x1 una variante en el número de copias de carácter patogénico. La técnica de arrayCGH permitió precisar los puntos de ruptura y la identificación de genes involucrados en la anomalía cromosómica. Nuestros resultados contribuyen a profundizar en la correlación genotipo-fenotipo en estos desbalances. La precisión del diagnóstico molecular permitió realizar un adecuado asesoramiento genético. Futuros informes serían beneficiosos para ayudar a dilucidar la progresión de la patología y los mecanismos biológicos subyacentes.

SCREENING DE PORTADORES DE ENFERMEDADES MONOGÉNICAS RECESIVAS: UTILIDAD DE SU APLICACIÓN EN DONACIÓN DE GAMETAS

Ercoli G.¹, L. Blanco¹, C. Carrere¹, G. Rey Valzacchi¹, M. Jazán², R. Gil¹, M. Ozafrain³, A. Guzmán⁴, L. Aquilina⁴. ¹Procreate - Red de Medicina Reproductiva y Molecular, Buenos Aires, Argentina; ²Banco de Semen Ceusa-Procreate, Buenos Aires, Argentina; ³IARA-Procreate, La Plata, Buenos Aires, Argentina; ⁴OmicasLab, Centro de Genómica y Biotecnología, La Plata, Buenos Aires, Argentina. drgabrielercoli@gmail.com

Más del 80% de los recién nacidos con enfermedades monogénicas recesivas (EMR) no presentan antecedentes familiares. Se estima que el 80% de la población porta al menos una variante patogénica (VP) en un gen autosómico recesivo y el 3-5% de las parejas comparten genes alterados con alto riesgo reproductivo. Este trabajo resume la experiencia de Procreate en 2018-2019 sobre el *screening* de portadores (SP) de EMR en parejas en tratamiento de Reproducción Asistida (TRA) con donación de gametas (DG). Se realizó SP de EMR en 124 parejas sin antecedentes, en TRA con DG. Se evaluaron 301 genes recesivos de alta prevalencia y morbimortalidad por *Next Generation Sequencing* en uno de los miembros. Resultaron negativos 41 individuos (33%). De las 83 personas (67%) con resultado positivo, 57,8% presentaron VP en 1 gen, 29% en 2 genes, 9,6% en 3 genes y 3,6% en 4 genes. Se efectuó el *match* de la contraparte en los 83 casos positivos encontrándose incompatibilidad en 3 casos, en los que fueron seleccionados otros donantes para asegurar la compatibilidad genética. Los genes con VP más frecuentes fueron: *GALT* (6,45%), *GJB2* (6,45%), *BTBD* (6,45%), *CYP21A2* (4,03%), *SERPINA1* (4,03%), *GBA* (3,22%), *BCHE* (3,22%), *CFTR* (2,42%), *MEFV* (2,42%) y *SMN1* (1,61%). La tasa de portación fue significativamente superior a la bibliografía para los 6 genes más frecuentes. La elección final del donante se efectuó considerando la compatibilidad génica en función de los resultados del *match*. Consideramos al SP una herramienta de utilidad en DG para minimizar los riesgos de EMR en la descendencia.

VARIANTES PATOGENICAS DE SCN4A PRESENTES EN TRES FAMILIAS APARENTEMENTE NO RELACIONADAS: INFORME DE CASO

San Martin E.¹. ¹Universidad de Concepción. estsanmartin@gmail.com

SCN4A es un gen que codifica para una proteína de membrana expresada en el músculo esquelético. Mutaciones en SCN4A han sido asociadas con 4 enfermedades neuromusculares autosómicas dominantes, Parálisis periódica hipercalémica, Parálisis periódica hipocalémica, Paramiotonía congénita y Miotonía congénita. La parálisis periódica hipercalémica es una enfermedad consistente en ataques episódicos de debilidad muscular asociados a un aumento de la concentración de potasio en suero. El tratamiento de los pacientes consiste en terapia médica y evitar los factores desencadenantes. A continuación se presentan 3 casos de familias con múltiples afectados por la misma variante patogénica en SCN4A, sin aparente grado de parentesco. Ellos corresponden a familias que habitan al territorio comprendido por el servicio de salud talcahuano, pero en distintas comunas. El estudio en las 3 pacientes fue realizado mediante secuenciación de siguiente generación, o NGS en donde se evidencia una variante patogénica del gen SCN4A. El costo efectividad de estos estudios radica no sólo en el valor terapéutico de la confirmación diagnóstica, sino también en la implementación de un programa de manejo y seguimiento adecuado para el paciente y su familia, la realización del asesoramiento genético específico y el inicio o descarte de medidas terapéuticas que apunten a la real etiopatogenia de la enfermedad.

GMED 21

LOCALIZACIÓN INTRANUCLEAR DE LA PROTEÍNA MIELÍNICA PMP22

Di Tomaso M.V.¹, S. Cancela¹, A.L. Reyes Ábalos¹, A. Kun¹.
¹Departamento de Proteínas y Ácidos Nucleicos, Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable, Uruguay.
 mariavittoriaditomaso@gmail.com

PMP22 es una proteína de membrana, típica de la mielina, producida por las células de Schwann. Las mutaciones en el gen *pmp22* son patognomónicas del 50% de las neuropatías Charcot-Marie-Tooth (CMT), las más frecuentes patologías humanas del sistema nervioso periférico. Su transcripto fue descrito originariamente en núcleos de fibroblastos murinos NIH3T3 con nivel de expresión variable, que alcanza un máximo durante G₀. Sin embargo, su proteína no ha sido reportada a nivel nuclear. Los ratones Trembler-J son portadores de una mutación puntual espontánea en *pmp22* (*pmp22* T1703C) que modeliza la neuropatía humana CMT tipo 1E. Se trata de una mutación autosómica dominante, letal en estado homocigota, que origina una proteína anómala. *PMP22* mutada es incapaz de insertarse correctamente en la mielina y al no ser suficientemente degradada, permanece en el citoplasma formando agregosomas. En el presente trabajo exploramos la posible presencia de *PMP22* en núcleos de fibras de nervios ciáticos de ratones de genotipos Trembler-J y salvaje, fijadas y peinadas mecánicamente sobre portaobjetos que fueron inmunomarcadas con sondas fluorescentes anti-*PMP22* (ab61220) y anti- H3K4 (marcador de eucromatina), contrateñidas con DAPI y analizadas mediante microscopía confocal y programa computación al FIJI. Nuestros resultados señalan, por primera vez, la presencia de *PMP22* en núcleos de células de Schwann. Discutimos su distribución en relación a dominios de eu- y heterocromatina, la diferente expresión en el modelo neurodegenerativo y su eventual papel en la regulación de la expresión génica.

GMED 22

SEGUIMIENTO A DOS PACIENTES CON DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE (DMD) EN TRATAMIENTO CON ATALUREN

Rodríguez A.¹, T. Mercado¹, D. Bula¹, L. Payares¹.
¹Hospital Universidad Del Norte.
 asidrodriguezgenetista@gmail.com

La DMD es una enfermedad neuromuscular hereditaria recesiva ligada a X, con alta incidencia a nivel mundial y caracterizado por atrofia y debilidad muscular progresivas. Clásicamente presentan dependencia de silla de ruedas a los 12 años y cardiomiopatía antes de los 18 años. La expectativa de vida media es de 24 años. Las mutaciones causales de DMD más comunes son las grandes deleciones exónicas (45-60%) y las mutaciones sin sentido (13-20%). Las mutaciones sin sentido crean una señal de parada prematura del ARNm. Ataluren permite continuar la traducción del ARNm, resultando en la formación de una proteína funcional. El objetivo del trabajo fue determinar la utilidad del Ataluren en dos pacientes con DMD en seguimiento por 18 meses. El primer paciente tenía 10 años, Tío materno fallecido a los 17 años por DMD. Examen físico: debilidad muscular proximal y simétrica, signo gowers + y pseudohipertrofia de pantorrillas. Secuenciación gen DMD: c.10033C>T (p.Arg3345*) hemicigota, patogénica. Segundo paciente 6 años, Hermano de 19 años con DMD. Presentaba pseudohipertrofia de pantorrillas y gowers +. Secuenciación gen DMD: c.2365G>T (p.Glu789*) hemicigota, patogénica. Ambos pacientes están en tratamiento con Ataluren, de acuerdo al esquema de dosificación recomendado a razón de 40 mg/kg/día. Para realizar el seguimiento de la patología se han utilizado pruebas de función pulmonar, ecocardiograma, test de marcha en 6 minutos y prueba North Star. Mostrando una evolución favorable en relación al curso natural de la enfermedad, con una adecuada tolerabilidad.

DESCRIPCIÓN DEL ESPECTRO MUTACIONAL DEL GEN DE LA DISTROFINA EN PACIENTES COLOMBIANOS DIAGNOSTICADOS CON DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE Y BECKER

Morales Fonseca N.I.¹, P. Triana¹, J. Parada¹, E. Medina¹, D. Silgado¹.
¹Genética Molecular de Colombia, Colombia.
 namoralesf@gmail.com

Las Distrofias Musculares de Duchenne y Becker (DMD/DMB) son las distrofinopatías más frecuentes. Tienen un patrón de herencia recesiva ligada a X por mutaciones en el gen de la distrofina, con mayor prevalencia de grandes rearrreglos. El objetivo es describir las mutaciones del gen de la distrofina en pacientes colombianos analizados en Genética Molecular de Colombia con sospecha clínica de DMD/DMB. Hallamos mutaciones en 69 pacientes, evidenciando grandes deleciones/duplicaciones con MLPA o mutaciones puntuales y pequeñas deleciones por secuenciación de sanger. Determinamos la frecuencia de las variantes y describimos las mutaciones nuevas. La distribución de las mutaciones: grandes deleciones (58%), grandes duplicaciones (14,5%), pequeñas deleciones (11,6%), mutaciones de *splice* (4,3%) y mutaciones nonsense (11,6%). Se encontraron 14 mutaciones nuevas y 53,6% de los casos potencialmente beneficiarios de terapia con exon skipping o *readthrough*. Se describieron las mutaciones del gen de la distrofina en pacientes colombianos con DMD/DMB. Se describieron mutaciones nuevas de la población colombiana y su distribución. Aunque el 72% de las mutaciones corresponde a grandes rearrreglos, la secuenciación de sanger identifica un porcentaje importante de variantes causales. Reconocer las mutaciones permite identificar portadoras para asesoría genética y pacientes candidatos a terapia génica, además realizar pronósticos en los afectados. Los hallazgos aportan al conocimiento científico de las mutaciones del gen de la distrofina en la población colombiana.

REPORTE DE VARIANTES PATOGENICAS NOVEL EN GENES ASOCIADOS A 25 DISTROFIA MUSCULAR DE CINTURAS

Repetto L¹, A. Torres¹, L. Guggeri¹, J.M. Marqués¹. Laboratorio GeniaGeo, Montevideo, Uruguay.
 repetto@geniageo.com

La distrofia muscular de cinturas y extremidades (LGMD) se caracteriza por pérdida de fuerza y masa muscular debido a que las células musculares no pueden formar adecuadamente las proteínas necesarias para la función muscular normal. En este trabajo se secuenciaron los genes de herencia recesiva: *CAV3*, *SGCA*, *SGCB*, *SGCG*, *SGCD*, *CAPN3*, *DYSF*, *TCAP*, *FKRP*, *ANO5* y *GAA* relacionados a LGMD en 384 pacientes argentinos con sospecha clínica de la enfermedad. La secuenciación se llevó a cabo utilizando la tecnología *AmpliSeq™* y la plataforma *Ion Torrent®*. Los resultados evidenciaron 11 variantes *novel* patogénicas y probablemente patogénicas con frecuencia poblacional nula. Entre ellas se encontraron 6 variantes en el gen *DYSF*: c.5733G>A p.(Trp1911Ter); c.904del p.(Arg302fs); c.4162G>T p.(Glu1388Ter); c.5454G>C p.(Trp1818Cys); c.3789_3804del p.(Gln1265fs) y c.5399_5400dup p.(Phe1801fs) detectada en cuatro pacientes. En el gen *ANO5* se detectaron 2 variantes: c.1359C>G p.(Tyr453Ter) y c.1755T>A p.(Tyr585Ter); en el gen *FKRP*: c.960_970del p.(Ala321fs); en el gen *SGCG*: c.333del p.(Thr112fs) y en el gen *SGCA*: c.391dup p.(Leu131fs). En 7 de los pacientes estudiados se encontró una segunda variante patogénica en el mismo gen, por lo que el genotipo fue compatible con la enfermedad de LGMD. En 3 pacientes con clínica y edad de inicio de los síntomas similares se detectó la variante c.5399_5400dup en homocigosis. Estos resultados evidencian la importancia del estudio genético en estos pacientes para poder recibir un adecuado asesoramiento clínico y genético.

GMED 25

ANÁLISIS DE VARIANTES USANDO MLPA Y NGS-TARGET EN PACIENTES PERUANOS CON DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE/BECKER

Guevara Gil M.L.¹, F. Huaman Dianderas¹, R. Sánchez¹, D. Obispo¹, M. Cornejo Olivas², M. Dueñas Roque³, B. Gallardo⁴, M. Trubnykova⁴, A. Protzel³, R. Yabar³, H. Abarca⁴, V. Marca², J. Toro⁵, A. Tori⁵, M. Chavez⁴, G. Chávez³, R. Fujita¹. ¹Facultad de Medicina, Universidad de San Martín de Porres, Perú; ²Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas; ³Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins EsSalud; ⁴Instituto Nacional de Salud del Niño; ⁵Hospital Guillermo Almenara Irigoyen EsSalud, Perú.
mguevarag@usmp.pe

Las enfermedades raras (ERs) en países latinoamericanos reciben poco apoyo en cuanto a terapias, y el soporte diagnóstico y pronóstico suelen demorar mucho tiempo. En el Perú, la Distrofia Muscular de Duchenne/Becker (DMD/BMD) abarca un número considerable de consultas en las áreas de Neurología y Genética de los principales hospitales de Lima. El diagnóstico molecular sólo es accesible las familias que pueden enviar sus muestras al extranjero. Implementamos un proyecto para realizar diagnóstico molecular para definir las variantes causales de distrofinopatías en cada familia. Los pacientes llegan con un orden del médico tratante, se les explica el estudio, elabora heredogramas y firman el consentimiento informado. Se hace extracción de ADN a partir de una muestra de sangre y usamos el MLPA para el descarte de grandes deleciones o duplicaciones de exones del gen *DMD*. Cuando la prueba sale negativa pero la clínica es sugerente, se prosigue con el análisis de NGS-Target en búsqueda de pequeñas mutaciones causales. Hemos recibido 250 pacientes y reportamos los resultados obtenidos: el MLPA es positivo en 50% de los casos, las mutaciones de tipo PARE están presentes en 23% de los casos y también se presentan variantes de corte/empalme y cambio del marco de lectura. Estos datos difieren de los obtenidos en otras poblaciones del mundo y son importantes porque proveen información sobre una población con 80% de bagaje nativo sudamericano, que está pobremente representada en las bases de datos mundiales.

GMED 26

TOWARDS THE GENETIC CHARACTERIZATION OF THE MYOPATHIES IN THE CHILEAN POPULATION

Bevilacqua J.A.¹, P. González Hormazábal², M. Cerino³, M. Khran³, N. Earle¹, B. Suárez⁴, A. Trangulao², M. Bartoli³, C. Castiglioni⁴, F. Puppo³, Y. Mathieu³, S. Courrier³, S. Gorokhova³, P. Caviedes², L. Jara², N. Levy³. ¹Hospital Clínico Universidad de Chile, Facultad de Medicina, Universidad de Chile; ²ICBM, Facultad de Medicina, Universidad de Chile; ³Aix-Marseille Université, Marsella, Francia; ⁴Clinica Las Condes, Santiago, Chile.
jbevilac@med.uchile.cl

Hereditary myopathies are a group of genetically determined muscle disorders comprising more than 300 different entities, for which incidence and prevalence is unknown to most Latin-American countries. In Chile, the number patients suffering with hereditary myopathy has been estimated in 6,000, but there are no specific registries of the distinct forms of these myopathies. We report the preliminary results of the genetic study of a cohort of Chilean patients presenting with limb girdle muscle weakness (LGMW) of unknown etiology through a NGS panel approach. Patients were clinically assessed and characterized through a complete protocol of tests and finally, peripheral blood or saliva extracted DNA was studied through neuromuscular NGS panels. Patients with myotonic dystrophy 1 and 2, Duchenne Muscular Dystrophy, oculopharyngeal muscular dystrophy and facio-scapulo-humeral muscular dystrophy were excluded. Among 75 patients enrolled, 64 accomplish the complete study NGS based protocol. The most frequent diagnosis were dysferlinopathy (15.8%), calpainopathy (9.4%) and dystrofinopathy Becker's type (4.7%), (3.1%), anoctaminopathy (3.1%), Pompe disease (1.6%), among other. Variants of uncertain significance or no variant were found in 47.1% of the cases, including 4.7% that were lately proven to be autoimmune myopathies mimicking a dystrophy. The relative frequency of the different forms of myopathy in Chile is similar to other cohorts reported from other countries.

FORMA LEVE DE FIBROSIS QUÍSTICA ASOCIADA CON VARIANTE $\Delta F508$ HOMOCIGOTA EN CFTR

Menazzi S.¹, M. Fabbro¹, S. Miasnik², M. Bilinski¹, M. Galain¹, S. Papier^{1,2}, C. Fernández¹. ¹Laboratorio Novagen, Argentina; ²Centro de Estudios Genéticos y Reproductivos (CEGYR), Argentina. smenazzi@novagen.com.ar

La fibrosis quística es una enfermedad autosómica recesiva que afecta diversos órganos, incluyendo el árbol bronquial, el páncreas exócrino, las glándulas sudoríparas y el tracto genital masculino. Se debe a la presencia de variantes patogénicas bialélicas en CFTR, gen que codifica un transportador de cloruro en la membrana plasmática. La variante más frecuentemente identificada es p.Phe508delPhe ($\Delta F508$), que genera un plegamiento anómalo en la proteína y provoca su eliminación. Los pacientes con esta variante en homocigosis suelen presentar un cuadro grave, con infecciones respiratorias a repetición e insuficiencia pancreática. Nuestro objetivo es presentar un caso de fibrosis quística leve en un adulto con la variante $\Delta F508$ en homocigosis. El paciente consultó a los 34 años por infertilidad, y se constató azoospermia obstructiva (agenesia de vasos deferentes). Presentó síntomas respiratorios leves en la adolescencia, con bronquitis esporádicas y un episodio de neumonía. Fue tabaquista entre los 17 y los 32 años. Sufre trastornos digestivos (colon irritable y gastritis) desde los 26 años. En el estudio molecular (secuenciación de CFTR por NGS) se identificó la variante $\Delta F508$ en homocigosis, y el resultado fue confirmado mediante el método de Sanger. El paciente recibió asesoramiento genético reproductivo. Se postula que el fenotipo leve podría deberse a la presencia de variantes en otros genes capaces de modular la expresión de la enfermedad, y se destaca la potencial relevancia farmacogenética de este hallazgo con respecto a posibles tratamientos futuros.

ANÁLISIS DE MUTACIONES EN EL GEN CFTR EN PACIENTES PERUANOS CON FIBROSIS QUÍSTICA: IDENTIFICACIÓN DE SIETE VARIANTES NÓVELES

Guggeri Ambrosioni L.¹, V. Russo¹, S. Samaniego², L. Repetto¹, A. Torres¹, J.M. Marqués¹. ¹Laboratorio Genia, Perú; ²FIQUI, Perú. guggeri@geniaseo.com

La Fibrosis Quística (FQ) es una enfermedad multisistémica que afecta el epitelio de varios órganos como el tracto respiratorio, páncreas exócrino, intestino, sistema hepato-biliar, tracto genital masculino y glándulas sudoríparas. Dicha patología tiene un modo de herencia recesivo e involucra la presencia de mutaciones bi-alélicas en el gen CFTR. En este trabajo se realizó la secuenciación completa del gen CFTR utilizando CFTR Community Panel de Ampliseq™ y la plataforma Ion Torrent® System junto con el análisis de grandes arreglos mediante MLPA (MRC-Holland®) en 29 pacientes con FQ provenientes de FIQUI Perú. El 89,7% (n=26) de los individuos analizados obtuvieron un diagnóstico molecular concluyente, 6,9% (n=2) fueron portadores de variantes de significancia clínica incierta (vus), y al 3,4% (n=1) no se le identificó ninguna mutación. Las variantes causantes de enfermedad encontradas con mayor prevalencia fueron: c.1521_1523del, p.(.Phe508del): 21,8%; c.1624G>T, p.(Gly542*): 14,5%; c.3908del, p.(Asn1303Thrfs): 5,4%. Interesantemente se detectaron 7 variantes nóveles, 6 de ellas causantes de enfermedad: c.274-5_274-2del, c.544dup, p.(Ser182fs), c.930del, p.(Phe311fs), c.1391A>C, p.(Lys464Thr), c.3972del, p.(Arg1325fs) y la delección completa del gen (CFTRdele1-27). Además se identificó la variante novel c.1496C>T, p.(Pro499Leu) clasificada como vus. Los resultados de este trabajo evidencian la importancia de la secuenciación completa y MLPA en el diagnóstico molecular de FQ, con particular relevancia en pacientes peruanos.

GMED 29

ARTROGRIFOSIS CONGÉNITA Y MIOPATÍA NEMALÍNICA EN ASOCIACIÓN A VARIANTES DEL GEN *NEB*

Flores R.C.¹, M. Gimenez¹, P. Igarreta². ¹Complejo Médico Policía Federal Argentina (CMPFA) Hospital Churrucá Visca, CABA, Argentina; ²Laboratorio GENDA, CABA, Argentina. rominacflores@gmail.com

La artrogrifosis congénita (AC) se caracteriza por contracturas articulares no progresivas con restricción parcial o total del movimiento que compromete varias articulaciones de forma sincrónica consecuencia de disminución de movimientos fetales. Puede clasificarse en causas ambientales o inherentes al feto; en este último grupo el 70% a 80% se deben a causa neurológica primaria central o periférica, 20-30% a desórdenes musculares y el resto lo involucran causas dermatológicas articulares. Describir el caso de un paciente con AC y miopatía nemalínica secundarias a variantes del gen *NEB*. Paciente con diagnóstico prenatal de pie equino varo bilateral. Al nacer, se confirmó malformación en pie derecho, camptodactilia bilateral de 4° y 5° dedos, fontanela anterior puntiforme, retrognatia, hipotonía axial y dificultad en la succión. Se realizaron estudio cromosómico de bandejo G, array-CGH (Cytoscan 750 K-Affymetrix) y panel molecular de 73 genes para AC (NGS-Illumina). Las variables patogénicas y probablemente patogénicas fueron confirmadas por Sanger bidireccional. Cariotipo y array-CGH normales. NGS: dos variantes en heterocigosis en el gen *NEB*: c.19944G>A, p.(Ser6648=) reportada como variante patogénica y c.22378-1G>T clasificada como variante probablemente patogénica. Dado lo heterogéneo de causas de la AC, presentamos un paciente con miopatía y artrogrifosis que asocia dismorfias, con buena evolución clínica, en el contexto de variantes en el gen *NEB*. Enfatizamos el diagnóstico molecular de una entidad.

GMED 30

CLINICOGENETIC LESSONS FROM 370 BRAZILIAN PATIENTS WITH AUTOSOMAL RECESSIVE LIMB-GIRDLE MUSCULAR DYSTROPHY

Winckler P.B.¹, A.M.S. Da Silva², A.R. Coimbra Neto³, E. Carvalho⁴, E.B.U. Cavalcanti⁵, C.F.D.R. Sobreira⁶, C.D. Marrone⁷, M.C. Machado Costa⁸, A.A.D.S. Carvalho⁹, R.H.F. Feio¹⁰, C.L. Rodrigues¹¹, M.V.M. Gonçalves¹², R.B. Tenório¹³, R.D.H. Mendonça², A. Cotta⁴, J.F.D.O. Paim⁴, C. Costa Silva⁵, C.D. Aquino Cruz², M.I. Bená⁶, D.F.A. Betancur⁷, A.S. El Husny¹⁰, I.C.N. De Souza¹⁰, R.C.B. Duarte¹⁴, U.C. Reed², M.L.F. Chaves¹, E. Zanoteli², M.C. França Junior³, J.A. Moraes Saute¹⁵. ¹Neurology Division, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS, Brazil; ²Universidade de São Paulo (USP), Faculdade de Medicina, Departamento de Neurologia, São Paulo, SP, Brazil; ³Departamento de Neurologia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brazil; ⁴Rede SARAH de Hospitais de Reabilitação, Belo Horizonte, MG, Brazil; ⁵Rede SARAH de Hospitais de Reabilitação, Brasília, DF, Brazil; ⁶USP, Ribeirão Preto Medical School, Department of Neurosciences, Ribeirão Preto, SP, Brazil; ⁷Physiatry Division, Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica, Porto Alegre, RS, Brazil; ⁸Hospital Universitário Professor Edgard Santos, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Brazil; ⁹Faculdade de Medicina do ABC, Santo André, SP, Brazil; ¹⁰Hospital Universitário Bettina Ferro de Souza, Universidade Federal do Pará (UFPA), Belém, PA, Brazil; ¹¹Neurology Division, Hospital Geral de Fortaleza, Fortaleza, CE, Brazil; ¹²Universidade da Região de Joinville, Joinville, SC, Brazil; ¹³Serviço de Genética Médica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre; ¹⁴Department of Neurology, Universidade Federal do Pará, Belém, PA, Brazil. jsaute@hcpa.edu.br

Limb girdle muscular dystrophies (LGMD) are a group of genetically heterogeneous disorders characterized by predominantly proximal muscle weakness. We aimed to characterize epidemiological, clinical and molecular data of patients with autosomal recessive LGMD2 in Brazil. A multicenter historical cohort study was performed at 13 centers, in which index cases and their affected relatives' data from consecutive families with genetic or pathological diagnosis of LGMD2 were reviewed from July 2017 to August 2018. Survival curves to major handicap for LGMD2A, LGMD2B and sarcoglycanopathies were built and progressions according to sex and genotype were estimated. In 370 patients (305 families) with LGMD2, the most frequent subtypes were LGMD2A and LGMD2B, each representing around 30% of families. Sarcoglycanopathies were the most frequent childhood-onset subtype, representing 21% of families. Five percent of families had LGMD2G, an ultra-rare subtype worldwide. Females with LGMD2B had less severe progression to handicap than males and LGMD2A patients with truncating variants had earlier disease onset and more severe progression to handicap than patients without truncating variants. We have provided paramount epidemiological data of LGMD2 in Brazil that might help on differential diagnosis, better patient care and guiding future collaborative clinical trials and natural history studies in the field.

ENFERMEDAD DE CREUTZFELDT-JAKOB FAMILIAR: CUATRO FAMILIAS ATENDIDAS EN NEUQUÉN EN EL AÑO 2018

Avila S.^{1,2}, M. Costa², G. Exeni Díaz², G. García², E. Barbaro².

¹Universidad Nacional del Comahue, Argentina; ²Hospital Provincial Neuquén, Argentina.
silvia347@gmail.com

La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD) es una enfermedad producida por priones. Tiene una prevalencia mundial de 1,5/1.000.000 habitantes. Se produce por neurodegeneración secundaria a la acumulación de isoformas anormales de la proteína prión PrP. Existe una forma familiar por mutaciones en el gen PRNP con transmisión autosómica dominante con alta penetrancia. La mutación más frecuente es la E200K. Se presenta con demencia con ataxia mioclónica. El objetivo es del trabajo es presentar cuatro familias con CJD atendidas en el Hospital de Neuquén en el año 2018. Tres de las cuatro familias tenían antecedentes de demencia rápidamente progresiva pero esto no se ponderó en el planteo diagnóstico inicial. El dato que motivó la consulta genética fue la edad de presentación y siempre fue solicitada por un neurólogo. Los síntomas iniciales fueron insomnio pertinaz y depresión con pobre respuesta a la medicación habitual. El empeoramiento fue rápido con trastornos visuales, mioclonías, ataxia, pérdida del lenguaje y demencia. En todos los casos se identificó la mutación E200K. En el análisis genealógico se pudo identificar al menos ciento cincuenta personas en riesgo de ser portadoras pasibles de desarrollar la enfermedad. Existe en la región una frecuencia aumentada de CJD, por lo que debe sospecharse en pacientes con síntomas neuropsiquiátricos y antecedentes familiares. El hallazgo de la mutación confirma el diagnóstico en los pacientes y en los individuos presintomáticos. Esto plantea un desafío para el asesoramiento genético y para evitar la transmisión iatrogénica del trastorno.

FAMILIA CON PRESUNTO CREUTZFELDT-JAKOB SERÍA EL PRIMER CASO DE PRIONPATÍA HEREDITARIA DIAGNOSTICADA GENÉTICAMENTE EN TUCUMÁN

Hurtado M.H.^{1,2}, M. Vatta³, G. Melano¹, M.J. Alarcón², M.G. Vizoso Pinto^{4,5}, M.E. Abdala⁴, S.D.V. Pintos⁴, J. Sacur⁴, R.D. Carrero Valenzuela⁴. ¹Hospital Padilla, Tucumán, Argentina; ²Sanatorio 9 de Julio, Tucumán, Argentina; ³INVITAE, San Francisco, California, USA; ⁴Orientación Genética, Fac. de Medicina, Universidad Nacional de Tucumán, Argentina; ⁵Laboratorio Central, Fac. de Medicina, Universidad Nacional de Tucumán, Argentina.
roque.carrero@gmail.com

Las prionopatías humanas son afecciones genéticas -Creutzfeldt-Jakob (C-J), Gerstmann-Sträussler-Scheinker e insomnio familiar fatal- o adquiridas -kuru, C-J variante- con una etiopatogenia común: la aparición de una proteína anormalmente conformada capaz de inducir tal anomalía en su homóloga normal, generando agregados amiloides. Estudiamos una familia con demencia rápidamente progresiva presumiendo una enfermedad de C-J hereditaria. El objetivo es diagnosticar molecularmente a los afectados, excluir diagnósticos diferenciales, identificar heterocigotas entre los familiares en riesgo, y asesorarlos. Previo consentimiento informado, se hizo la genealogía, se investigó en el propósito un panel de 28 genes vinculados a demencias hereditarias y esclerosis lateral amiotrófica mediante secuenciamiento masivo paralelo, y se buscó la mutación identificada en parientes. Se encontró la sustitución patogénica c.598G>A (p.Glu200Lys) en PRNP en heterocigosis, y una variante heterocigota de significado incierto en KIF5A, c.530C>T (p.Pro177Leu). Esta mutación en PRNP es la que se encuentra en los casos familiares y esporádicos de C-J con mayor frecuencia, y en el insomnio familiar fatal. Al contrario, la variante de KIF5A, gen relacionado con la paraplejía espástica hereditaria 10, la esclerosis lateral amiotrófica 25 y el mioclonus neonatal intratable, no ha sido reportada aún. En esta familia -¿la primera diagnosticada genéticamente en Tucumán?- el propósito donaba sangre, lo que habilitaría un estudio de cohorte de la contagiosidad de esta vía.

GMED 33

ESTUDIO DEL EFECTO DE LA INTERACCIÓN ENTRE GENES E INFECCIONES VAGINALES EN LA OCURRENCIA DEL PARTO PREMATURO

Eliás D.^{1,2}, L. Gimenez^{1,2}, H. Krupitzki¹, F. Poletta^{1,2}, C. Saleme^{2,3}, G. Enrique¹, J. López Camelo^{1,2}. ¹Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas, Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CEMIC-CONICET), Buenos Aires, Argentina; ²Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas; ³Maternidad Nuestra Señora de la Merced, Tucumán, Argentina.
darioezequielelias@protonmail.com

El Parto Prematuro (PP) se define como el nacimiento antes de las 37 semanas de gestación. Es la principal causa de morbi-mortalidad perinatal en todo el mundo. Se estima que el 9,60% de todos los nacimientos en el mundo son pre-término. El objetivo de este trabajo es evaluar el efecto de la interacción entre genes e Infecciones Vaginales (IV) en la ocurrencia del PP por subtipo clínico. La muestra incluye 605 tríadas (madre-padre-probando) reclutadas de la Maternidad Nuestra Señora de la Merced (Tucumán, Argentina) en el período 2005-2010. Se genotiparon 24 SNP de 18 genes candidatos. Se realizó un Test de Desequilibrio de Transmisión Genotípico para evaluar la interacción. El 45% de los PP-Idiopáticos (PPI) presentó IV. Mientras que el PP con Rotura Prematura de Membrana (PPRPM) y el PP Medicamente Inducidos (PPM) presentaron el 37% y 35% respectivamente. La razón sexual del parto prematuro (masculino/femenino) en las familias expuestas a IV fue de 1,57; 1,24 y 0,71 (PPI, PPRPM y PPM). En el subtipo PPI la interacción de los genes KCNN3 y TRAF2 con IV tuvieron un Riesgo Relativo (RR) menor a 0,2 en el sexo femenino y en la interacción entre el gen CRHR1 e IV el RR fue menor a 0,4 en el sexo masculino. En el subtipo PPRPM, la interacción de los genes IGF1 e IL1B con IV tuvieron un RR mayor a 4 en el sexo femenino. El *p-value* de estas interacciones fue menor a 0,05. En el subtipo PPM no hubo interacciones significativas. Los resultados sugieren que la interacción entre genes e IV contribuirían de forma diferencial en el riesgo del PP según subtipo clínico y sexo del parto prematuro.

GMED 34

FOLATE STATUS IN NON-PREGNANT WOMEN OF CHILDBEARING AGE BY MICROBIOLOGICAL ASSAY, METROPOLITAN REGION, CHILE, 2018

Pardo R.^{1,2}, C. Mellado^{2,3}, J. López Camelo^{4,5}, N. Nakousi¹, M. Vilca¹, L. Salazar¹. ¹Hospital Clínico Universidad de Chile; ²Hospital Dr. Sótero del Río, Chile; ³Pontificia Universidad Católica de Chile; ⁴ECLAMC, Argentina; ⁵CEMIC, Argentina.
rpardo@hcuch.cl

In 2000 Chile started mandatory fortification of wheat flour with 2.2 mg of folic acid (FA), this policy resulted in a reduction of 50% of the NTD's rate. After fortification level decreased to 1.8 mg FA/Kg in 2009, NTDs rate in livebirths is 7.7/10,000 births, but there are not data about folate levels, as OMS suggested to help monitor folic acid fortification programs. The objective is to evaluate the folate status in non-pregnant women of childbearing age by microbiological assay, in the Metropolitan Region, Chile. This is a cross-sectional observational study that included a sample of non-pregnant women between 15 to 49 years, users of the public primary health care services in the Chilean Metropolitan Region. Blood samples, nutritional and sociodemographic data were collected in 2018. Foliates were measured by microbiological folate assay in the Chilean Public Health Institute. T- Student and Chi- square test, linear multivariate models and structural equations were used to analysis the data. A total of 500 women were included. The mean folic acid intake was 461,2ug/day (52% from fortified bread). The mean red blood cell folate concentration was 50.8 nmol/L (SD 333.8; 95% CI 1042.7 - 1101.4), the mean serum folate concentration was 50.8 nmol/L (SD 19.1; 95% CI 49.1-52.4). Erythrocyte folate insufficiency was detected in 14% of the sample, and deficiency in 4.6%. According to red blood cell folate concentration, the studied sample are in the optimal NTD risk category (4- <9 NTDS per 10,000 live births).

CUIDADO PRÉ-CONCEPCIONAL EM UM SERVIÇO DE INFORMAÇÃO SOBRE TERATÓGENOS NO BRASIL

Ecco G.¹, G.E. Wachholz¹, M.T.V. Sanseverino^{1,2}, L. Schuler Faccini².
¹Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brasil; ²Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brasil.
 lavinia.faccini@ufrgs.br

Anomalias congênicas já são a principal ou segunda causa de mortalidade infantil nos países latino-americanos. Os fatores externos que podem causar estas anomalias (teratógenos) são de particular interesse pois podem ser alvo de estratégias de prevenção primária. O SIAT (Sistema Informações Teratógenos) é um serviço gratuito implementado em 1990 no Brasil visando orientar gestantes e mulheres planejando gestação. Assim, o objetivo deste trabalho foi verificar os principais fatores de risco detectados em mulheres planejando gravidez e que consultaram o SIAT entre 2006 e 2017. As consultas foram divididas em dois grupos conforme a faixa etária das mulheres: idade <35 (G1) ou ≥35 anos (G2). De 911 consultas pré-concepcionais, 56% eram G1 e 44% G2. Fármacos foram o motivo da consulta em 86% (G1) e 88% (G2), sendo antidepressivos a maior categoria em ambos os grupos (G1 30%; G2 49%). Consumo de álcool foi 10% (G1) e 16% (G2). Suplementação por ácido fólico foi de 52% (G1) e 52% (G2). Chama a atenção o uso elevado de antidepressivos e moduladores de humor. Depressão e transtorno bipolar são doenças com prevalência maior entre mulheres em idade reprodutiva, o que pode explicar este achado. É preocupante também a prevalência de uso de álcool, que é maior nas mulheres mais velhas. Para todas consultas o SIAT fornece informações de cuidado pré-concepcional, incluindo suplementação com ácido fólico, orientações sobre idade materna, e riscos relacionados ao álcool, tabaco e infecções (INAGEMP, FAPERGS, CNPQ, CAPES).

DETECCIÓN PRENATAL DE ANOMALÍAS CONGÉNITAS Y FACTORES ASOCIADOS EN ARGENTINA

Tardivo A.¹, M.P. Bidondo^{1,2}, B. Groisman^{1,3}, S. Duarte^{1,2}, R. Liascovich^{1,3}, P. Barbero¹. ¹Centro Nacional de Genética Médica "Dr. Eduardo Castilla", ANLIS-MALBRÁN, Malbrán, Ministerio de Salud y Desarrollo Social, Buenos Aires, Argentina; ²Departamento de Biología Celular, Histología, Embriología y Genética, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina; ³Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Argentina.
 mariapazbidondo@gmail.com

Las anomalías congénitas (AC) son una de las principales causas de muerte perinatal y muchas pueden detectarse prenatalmente mediante ecografía obstétrica. El objetivo fue estimar la tasa de detección prenatal (TDP) de AC y evaluar su asociación con diferentes variables. La fuente de datos fueron los informes de las 150 maternidades de la Red Nacional de Anomalías Congénitas (RENAC) del período 2013-2016. La TDP se calculó para el total de casos y para AC aisladas seleccionadas con ≥200 casos. Se realizó un análisis de regresión logística con las siguientes variables: región, subsector de salud, nivel de complejidad del hospital de nacimiento, presentación clínica, edad materna, sexo, y gemelaridad. De un total de 9.976 casos, 5.021 fueron detectados prenatalmente (TDP=50,3%). La TDP fue significativamente mayor en los casos con AC múltiples (aOR=1,6; IC 95% 1,4-1,9); menor en el subsector público (aOR=0,8; IC 95% 0,7-0,9), y en 3 regiones: NEA (aOR=0,5; IC 95% 0,4-0,7), NOA (aOR=0,7; IC 95% 0,6-0,9), y Cuyo (aOR=0,7; IC 95% 0,6-0,9). La TDP se asoció con el tipo de AC específica y fue superior al 75% en casos aislados de malformación urinaria, anencefalia y gastrosquisis. La detección prenatal a su vez fue un predictor significativo de una mayor complejidad del hospital de nacimiento (aOR=2,5; IC 95% 2,3-2,8) y de un menor riesgo de morir antes del alta (aOR=0,4; IC 95% 0,3-0,4). La heterogeneidad entre regiones de Argentina y según el subsector de salud revela inequidad en el acceso al diagnóstico precoz de AC.

GMED 37

ESTUDIO MOLECULAR PRENATAL DE HIPERPLASIA SUPRARENAL CONGÉNITA EN PACIENTES DEL NORTE DE ARGENTINA

Visich A.A.¹, N. Ososés², P. Guzmán³, M. Marchese⁴, M. Echalar¹.
¹Fundación de Genética BIOGEN, Argentina; ²Laboratorio de Genética BIOGEN, Argentina; ³Av. San Martín 224. Salta 4.400; ⁴Whatsapp +543874063419. biogenfundacion@gmail.com

La Hiperplasia Suprarenal Congénita (HSC) causa ambigüedad sexual infantil, es autosómica recesiva y el 95% ocurre por mutaciones del gen CYP21A2. El diagnóstico temprano y tratamiento intraútero (con corticoides) evitan virilización, asignaciones erróneas del sexo y cirugías ginecológicas. Se indica cuando una embarazada o su cónyuge tienen hijo o familiares con HSC y los estudios genéticos brindan información (mutaciones-sexo fetal) para continuarlo hasta el final de la gestación o suspenderlo evitando efectos adversos. El objetivo es comunicar los resultados moleculares prenatales de HSC en 3 pacientes, destacando el trabajo multidisciplinario, tratamiento intraútero y relevancia de los datos genéticos para aplicarlo. Familia de niña (14 años) fallecida con HSC. En sus padres se detectaron las variantes patogénicas I172N y Q318X respectivamente. Se diseñó protocolo económico-rápido para detectarlas en 2 hermanas y 1 hermano. Se realizó extracción de ADN de SP y vellosidades coriales (obtenidas a las 12 semanas), PCR-RFLP y electroforesis. Informes en 72 hs. Paciente 1: 21 años, dio portadora Q318X, su feto femenino (-). Paciente 2: 19 años, dio portadora Q318X, su feto femenino (-). Paciente 3: 18 años-esposa del hermano portador Q318X, ella dio (-) y su feto masculino portador Q318X. Los resultados genéticos fueron esenciales y condujeron al médico tratante a suspender inmediatamente el tratamiento en todas ellas. El estudio genético-molecular prenatal de HSC fue determinante para asesorar y tratar correctamente a las pacientes, evitando su derivación.

GMED 38

CREENCIAS E INFORMACIÓN SOBRE FACTORES QUE ORIGINAN FISURAS DE LABIO Y/O PALADAR (FLAP) EN MENDOZA

Armentano V.¹, A. Siccardi¹, P. Spika¹, P. De Souza¹, N. Martínez¹, I. Charif¹, S. Torres², J. Benegas^{1,2}, M. Tolarová³.
¹Universidad de Mendoza, Facultad de Ciencias Médicas, Dirección de Investigación Universidad de Mendoza (DIUM), Argentina; ²Hospital Humberto Notti, Servicio de Cirugía Plástica y Quemados; ³University of Pacific, Arthur A. Drugoni School of Dentistry, Professor and Executive Director of Pacific Craniofacial Team and Cleft Prevention Program. viviana.armentano@um.edu.ar

Problema; Nivel de conocimiento sobre el origen de FLAP y malformaciones. El objetivo es identificar creencias e información en relación a FLAP y malformaciones. Para ello recolectamos datos por cuestionario y consentimiento informado aprobado por comité bioética. Realizamos una encuesta a madres de pacientes con FLAP no sindrómica del Hospital Notti. Excluye pacientes adoptados N=50 Grupo control: individuos sanos, sin antecedentes, del Hosp. Notti y Uni Mendoza N=50. De los pacientes con FLAP, 25 refirieron al menos 1 familiar afectado con FLAP. 10 otras alteraciones. Creencias sobre nacimiento de hijo con FLAP: sin creencias 7, familiar afectado o carga genética 12, factor nutricional 5, tóxicos 9, mitos-miedo-estrés 19, genética y ambiente 2, otras 4. Consejo del entorno para evitar malformaciones: 34 Ninguno. Relación con alimentos o tóxicos 10, mitos 5. Antes del embarazo 13 personas sabían que se pueden prevenir malformaciones y 37 No. Sólo 11 saben lo que es riesgo de recurrencia. En los pacientes pacientes Controles las creencias sobre origen de malformaciones fueron: sin creencias 42, Mitos 8. Consejo del entorno para evitar malformaciones: 41 Ninguno. Relación con alimentos o tóxicos 9. Dicen conocer cómo prevenir malformaciones 11. De los pacientes con FLAP 38% tienen creencias erróneas con el origen de fisuras, 50% tiene antecedente familiar, sólo 25% lo relaciona con la causa, 18% lo relaciona con tóxicos, 10% con factores nutricionales. Casos controles: 22% cree conocer cómo prevenir malformaciones. Ningún encuestado menciona la importancia del asesoramiento genético en prevención de malformaciones.

DISPLASIA CRANEOMETAFISARIA: PRESENTACIÓN DE UN CASO CLÍNICO

Jiménez L¹, A. Macchi², S. Rodríguez³, A. Tapié⁴, V. Raggio⁵. ¹Posgrado de Genética Médica Pediátrica de la Facultad de Medicina, Centro Hospitalario Pereira Rossell, Montevideo, Uruguay; ²UDA-Pediatría Hospital Galán y Rocha, Paysandú, Uruguay; ³Asistente del Departamento de Genética Médica, Facultad de Medicina, Centro Hospitalario Pereira Rossell, Montevideo, Uruguay; ⁴Profesora Adjunta de Genética Médica, Facultad de Medicina, Centro Hospitalario Pereira Rossell, Montevideo, Uruguay; ⁵Profesor Agregado del Departamento de Genética Médica, Facultad de Medicina, Centro Hospitalario Pereira Rossell, Montevideo, Uruguay.
lujimenezsol@gmail.com

La displasia craneometafisaria es una enfermedad muy poco frecuente. Se caracteriza por una hiperostosis progresiva difusa de los huesos craneales que determina: puente nasal ancho, protuberancia paranasal, hipertelorismo y mandíbula prominente. El desarrollo dental está demorado o truncado. Además presenta alteraciones de los huesos largos: ensanchamiento metafisario (matraz de Erlenmeyer) con corteza adelgazada y radiolucencia de metafisis. El engrosamiento óseo progresivo provoca estrechamiento de los agujeros craneales que puede llevar a parálisis facial, ceguera o sordera. La forma autosómica dominante corresponde a una mutación en el gen ANKH, que codifica una proteína transmembrana transportadora de pirofosfato inorgánico intracelular a la matriz extracelular. La proteína mutante tiene efecto dominante negativo que provoca una actividad osteoclástica defectuosa. Se presenta una paciente de 3 años con hiperostosis de los huesos del cráneo y macizo facial, disminución del calibre de los conductos auditivos internos y marcado ensanchamiento metafisario. Desarrollo neurológico normal. Con un planteo de Osteopetrosis se realizó secuenciación exómica completa y análisis de genes vinculados a esta y sus diagnósticos diferenciales: displasias óseas y osteosclerosis. Se encontró una mutación en heterocigosis en ANKH: NM_054027.4: exón 9: c.1124_1126del (p.375_376del): un indel *in-frame* ya reportado como patogénico en 3 pacientes. Resta analizar a los padres para demostrar que es *de novo*. Se analizan los pasos que llevaron al diagnóstico clínico y molecular en esta paciente.

DEMOGRAPHIC AND CLINICAL PROFILE OF PATIENTS WITH OROFACIAL CLEFTS ATTENDED AT A NEW BRAZILIAN CENTER

Fett Conte A.C.F., M.C.C.F. Francisquetti¹, V.L.G. Gil da Silva Lopes².
¹Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, Brasil;
²Faculdade de Ciências Médicas, UNICAMP, Brasil.
genetica@famerp.br

Typical orofacial clefts (OFCs) are most common craniofacial birth defects (BDs) resulting from the complex interaction of multiple risk factors. We studied demographic and clinical aspects, risk factors and access to treatment of Brazilian patients with OFCs registered in a specialized collaborative center of the Brazilian Database on Craniofacial Anomalies of the project called Brazil's Craniofacial Project. A total of 70 syndromic and non-syndromic individuals with typical orofacial clefts were evaluated through interviews and genetic tests using a standard instrument of the database. Most individuals were syndromic (68.57%), of native ancestry, from the lower middle class, and without family recurrence. The rate of affected males was higher than females regarding orofacial clefts in general. There was a significant difference in the type of orofacial clefts regarding gender. Etiological factors were identified in 54.16% of the syndromic cases. There was no significant difference regarding risk factors of syndromic and non-syndromic individuals. There was a delay in diagnosis and in access to treatment in most cases. The distribution by cleft types and by gender is similar to previous studies. Gender, native ancestry and low family income represented possible risk factors in the investigated cases. There is a lack of information on orofacial clefts, which leads to delays in diagnosis and treatment. Using a database may be a good strategy to identify important characteristics to promote adequate health care and change public policies aimed at overcoming inequities.

GMED 41

ANÁLISIS DE LA ASIMETRÍA NASAL MEDIANTE MORFOMETRÍA GEOMÉTRICA 3D COMO UN INDICADOR DE RIESGO FAMILIAR DE FISURA LABIO-ALVÉOLO PALATINA

Ratowiecki J.^{1,2}, S. De Azevedo³, B.A. Pazos³, C.A. Brandon⁴, F. Martínez Carvalho^{5,6}, A.R. Vieira⁷, S.M. Weinberg⁸, M.L. Marazita⁴, I.M. Orioli^{8,9}, J.S. López Camelo^{12,9}, R. González José³, F.A. Poletta^{12,9}. ¹Laboratorio de Epidemiología Genética CEMIC-CONICET, Argentina; ²ECLAMC (Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas), CEMIC-CONICET, Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas, Buenos Aires, Argentina; ³PCSH-CENPAT Instituto Patagónico de Ciencias Sociales Y Humanas, Centro Nacional Patagónico, CONICET (CCT CONICET - CENPAT), Argentina; ⁴Departments of Oral Biology and Center for Craniofacial and Dental Genetics, School of Dental Medicine, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA, USA; ⁵Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), Departamento de Genética (IOC), Brasil; ⁶ECLAMC, Laboratório de Malformações Congénitas, Departamento de Genética, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil; ⁷Departments of Oral Biology and Pediatric Dentistry and Center for Craniofacial and Dental Genetics, School of Dental Medicine, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA, USA; ⁸Department of Oral Biology Center for Craniofacial and Dental Genetics (CCDG); ⁹INAGEMP (Instituto Nacional de Genética Médica Populacional), Brasil.

juli.rtw@gmail.com

La Fisura Labio-Alvéolo Palatina (FLAP) es una anomalía congénita de etiología compleja y heterogénea ocasionada por perturbaciones durante la embriogénesis. Un exceso de asimetría direccional (AD) podría ser interpretado como la acción de factores genéticos mientras que el aumento de asimetría fluctuante (AF) como la acción de factores ambientales en la etiología. Considerando lo anterior, el objetivo de este estudio fue comparar el nivel de asimetría nasal en parientes no afectados de individuos con FLAP, y en controles no relacionados de un área de alta frecuencia identificada en la Patagonia. Se evaluaron 153 individuos: 129 parientes de 1er grado no afectados y 24 controles. Se aplicó morfometría geométrica 3D con una configuración previamente descrita de 11 *landmarks* de la región nasal. Se utilizó Procrustes ANOVA para evaluar la existencia de AD, y distancias de Procrustes y test de permutación (10.000 iteraciones) para cuantificar la diferencia de asimetría entre los 2 grupos. Los resultados mostraron que el tipo de asimetría en la región nasal observado en esta población es predominantemente de naturaleza direccional ($p < 0,0001$); y que el nivel de AD fue mayor en parientes no afectados que en controles ($p = 0,027$). Estos resultados preliminares sugieren que el exceso de AD podría ser un indicador de genes de predisposición a FLAP segregando en estas familias, y que la evaluación de AD podría utilizarse como una herramienta para identificar familias con mayor riesgo en donde realizar estudios de asociación genética que permitan identificar estos genes de susceptibilidad.

GMED 42

PREVALENCIA DE LOS SNP RS12255372 Y RS7903146 DEL GEN TCF7L2 EN DM2 vs. GRUPO CONTROL EN BARRANQUILLA (ATL, CO)

Carmona Martes A.L.¹, H.J. González Torres², A.A. Moreno Rossi³. ¹Universidad Metropolitana, Barranquilla, Colombia; ²Universidad Simón Bolívar, Barranquilla, Colombia; ³Universidad del Atlántico, Barranquilla, Colombia.

hgonzalez11@unisimonbolivar.edu.co

La DM2 es una enfermedad crónica no transmisible, poligénica y multifactorial, con una alteración en el metabolismo de los azúcares. Ocurre cuando el páncreas no produce suficiente insulina o el organismo no la usa eficazmente. La alimentación inadecuada, sobrepeso y obesidad alteran los niveles de glucosa, causando resistencia a la insulina e hiperglucemia. Se estima habrán en el 2035 más de 520 millones de enfermos. Uno de los genes de mayor interés es el TCF7L2. *El objetivo fue determinar la prevalencia de los SNP rs7903146 y rs12255372 del gen TCF7L2 en Barranquilla, Colombia. Se tomaron 56 individuos, 28 enfermos y 28 sanos. Se le extrajo ADN genómico a partir de sangre periférica, con el kit de extracción MasterPure Epicentre®*, (precipitación salina). Los SNP fueron genotipados a través de la técnica de ARMS. Se calculó el equilibrio de HW con la prueba del χ^2 . Los análisis estadísticos fueron realizados con R-CRAN. Para los genotipos CC/CT/TT tanto para el SNP rs7903146 y rs12255372 no se encontró diferencia significativa (p -valor $> 0,05$) para los individuos enfermos y los controles. Al comparar el SNP rs7903146 en los individuos enfermos por Índice de Masa Corporal, se encontró significancia (p -valor $< 0,05$), no siendo así para el SNP rs12255372. La prevalencia que se logró determinar no es significativa para poder pensar en una asociación con la enfermedad. Al demostrarse la no asociación entre los SNP rs12255372 y rs7903146 con la DM2, lleva a pensar que para nuestra población otros podrían asociados con la aparición de la enfermedad.

COMPARACIÓN DE DOS PUNTAJES DE RIESGO POLIGÉNICO DE COLESTEROL LDL ELEVADO EN PACIENTES CON FENOTIPO DE HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR EN ARGENTINA

Martini J.¹, P. Corral², A. Geller³, E. Polisecki³, G. Lopez⁴, E. Schaefer³, L. Schreier⁴, V. Bañares¹. ¹Centro Nacional de Genética Médica "Dr. Eduardo E. Castilla", Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud "Dr. Carlos G. Malbrán", Buenos Aires, Argentina; ²Departamento de Investigación, Facultad de Medicina, Universidad FASTA, Buenos Aires, Argentina; ³Boston Heart Diagnostics, Framingham, MA, USA; ⁴Universidad de Buenos Aires, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Departamento de Bioquímica Clínica, Laboratorio de Lípidos y Aterosclerosis, INFIBIOC-UBA, Buenos Aires, Argentina.
javierf.martini@gmail.com

La hipercolesterolemia severa (colesterol LDL >190 mg/dL) tiene su origen en variantes monogénicas, Hipercolesterolemia Familiar (HF), y causas poligénicas. En aproximadamente 50% de los casos de hipercolesterolemias severas se observan variantes en heterocigosis en los genes LDLR, APOB o PCSK9 con un patrón de herencia dominante, confirmando el diagnóstico de HF. Aquellos casos sin mutaciones se considerarían de origen poligénico basado en puntajes de riesgo genético (GRS). Dos GRS se han aplicado en población canadiense (GRS-C), 10 SNP, y europea (GRS-E), 6 SNP. El objetivo fue comparar la capacidad discriminativa de los GRS en pacientes con fenotipo de HF. Se secuenciaron los SNP de los GRS en 66 pacientes con clasificación clínica de HF probable o definitiva, estudiados por NGS. No hubo diferencia entre el valor de colesterol LDL en individuos con GRS positivo y con GRS negativo ($p=0,29$). 22/66 fueron portadores de mutaciones en genes asociados a HF. GRS-C resultó positivo (valor de corte $\geq 1,96$) en $n=14/66$, y GRS-E ($>0,76$) en 23/66. Hubo coincidencia de resultados en 68% de los casos ($\chi^2 p=0,003$). La sensibilidad y especificidad del GRS-C fue de 20% y 94% y del GRS-E de 33% y 76%. La curva ROC mostró un área de 0,72 en GRS-C (IC 0,58-0,86) y en GRS-E de 0,54 (IC 0,38-0,69), con diferencia significativa entre ambas ($p=0,01$). Los dos GRS presentaron gran coincidencia en esta muestra, el GRS-C fue superior y tuvo mayor especificidad, pero ambos mostraron buen rendimiento y podrían contribuir en la detección de hipercolesterolemias de origen poligénico en nuestra población.

HISTÓRIA FAMILIAR PARA DOENÇA ARTERIAL CORONÁRIA ESTÁ ASSOCIADA À ATROSCLEROSE SUBCLÍNICA

Vianna Behr R.¹, L. Henrique Bertolucci¹, P.R. Avancini Caramori², P.E. Ballvé Behr². ¹Escola de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Brasil; ²Hospital São Lucas da PUCRS, Brasil.
rafael.behr@acad.pucrs.br

O Escore de Cálculo Coronário (CAC) é um método de avaliação da aterosclerose subclínica. Seus valores foram associados com história familiar (HF) para Doença Arterial Coronária (DAC) em alguns estudos. Entretanto, não é conhecida a influência do número de familiares com DAC sobre a calcificação coronária. O objetivo é avaliar a influência da HF para DAC na carga aterosclerótica coronária de pacientes em prevenção primária. Estudo transversal, incluídos pacientes de um Centro de Lípidos do Sul do Brasil que com CAC e HF conhecidos. Para HF para DAC, foram considerados pai, mãe e irmãos. Para avaliar a calcificação coronária, foi utilizado o Percentil do CAC (PCAC). Foram excluídos das análises pacientes com PCAC entre 41 e 59, por ser um valor inconclusivo. Foram incluídos 165 homens e 170 mulheres, idade média de $58,7 \pm 8,4$ anos. Destes, foram excluídos 35 pacientes com PCAC entre 41 e 59. Dos pac sem HF para DAC, 64,3% apresentaram PCAC ≤ 40 e 35,7% PCAC ≥ 60 ; ao passo que, dos pac com HF positiva, 44,3% apresentaram PCAC ≤ 40 e 55,7% PCAC ≥ 60 ($p=0,001$). Em comparação com indivíduos sem HF para DAC, foi encontrado PCAC ≥ 60 em 52,7% dos pac com 1 familiar com DAC ($p=0,010$); em 56,4% dos pac com 2 familiares com DAC ($p=0,036$); e em 76,5% dos pac com 3 ou mais ($p=0,001$). Neste estudo, houve associação entre HF e carga aterosclerótica coronária elevada, especialmente em pacientes com maior número de familiares com DAC. A investigação detalhada da HF mostrou-se um método simples e poderoso para identificar predisposição à DAC.

GMED 45

TETRA-PRIMER ARMS TECHNIQUE FOR THE GENOTYPING OF THE POLYMORPHISM -11.377C>G (RS266729) OF THE ADIPOQ GENE: DESIGN AND OPTIMIZATION

Orozco Reina A.L.¹, M.E. Vázquez Gomez¹, S. Siewert¹. ¹Universidad Nacional de San Luis, Argentina. ssiewert@unsl.edu.ar

The ADIPOQ gene, located on chromosome 3q27, has been linked as a susceptibility locus for the metabolic syndrome, T2DM and cardiovascular diseases. Among the ADIPOQ gene variations reported, SNP -11.377C>G (rs266729), which is found within the promoter region, has been shown to be significantly associated with plasma levels of ADIPOQ. In addition, this polymorphism has been associated with increased blood glucose, insulinemia and decreased plasma ADIPOQ. The most common techniques used to analyze SNPs are time consuming, multi-step process and require expensive instruments. Therefore, in order to overcome these problems, we have developed a rapid and cost effective modified Tetra-ARMS PCR assay to genotype rs266729. Here, we propose to demonstrate and discuss critical steps for its development. We design and validate two specific primer pair for Tetra-ARMS PCR using new software which introduces a new mismatch in the position -2 of the outer primers, favoring the specificity and greater effectiveness at the moment of tuning the technique. An allele-specific PCR was performed testing different annealing temperatures to choose the right one to carry out the Tetra-ARMS PCR assay. Later, the amplification conditions of Tetra-ARMS PCR were optimized for primer ratios, DNA concentrations, annealing temperature and Taq DNA polymerase units. Tetra-ARMS PCR assay developed in our laboratory for genotyping rs266729(C/G) of ADIPOQ gene could be time saving and cost-effective compared to the available methods used for SNP studies.

GMED 46

ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS Y VARIANTES EN EL GEN ISG15: AMPLIANDO ESPECTRO FENOTÍPICO

Valdez R.M.¹, L. Vanesa¹, K. Sciaini¹, B. Cervini², C. Castaño², M. Oleastro², C. Bouso², N. Affranchino², M. Larralde de Luna³. ¹Hospital Militar Central Cirujano Mayor Dr. Cosme Argerich, Argentina; ²Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Argentina; ³Hospital de Agudos Ramos Mejía, Argentina. vlotersztein@yahoo.com.ar

Las Enfermedades Autoinflamatorias Sistémicas son enfermedades genéticas, con episodios agudos y recurrentes, debidos a disregulación del control inflamatorio. Hay evidencia creciente de que las variantes patogénicas bialélicas en el gen ISG15 se asocian a formas atípicas (Inmunodeficiencia tipo 38 con calcificaciones cerebrales y riesgo de infecciones por micobacterias). Presentamos una niña, que a los 6 meses de vida inició con adenopatías retroauriculares bilaterales, progresando a lesiones cutáneas ulceradas, de lenta evolución y grandes cicatrices residuales. A los pocos meses se repitieron cuadros similares a nivel axilar bilateral, inguinal y en región vulvar. Los procesos fueron autolimitados, no respondieron a tratamientos locales ni sistémicos, en algunos casos se asociaron a hipertermia transitoria. Los cultivos fueron siempre negativos para patógenos comunes y BAAR. A los 3 años inició un período de neumonías recurrentes sin rescate de germen, que requirieron oxigenoterapia. Como antecedente se destaca episodio de BCGitis al mes de vida. El fenotipo es no-sindrómico, con maduración acorde. Por sospecha de enfermedad autoinflamatoria atípica se incluyó en el Programa Argentino de Medicina de Precisión en Enfermedades Autoinflamatorias (PAMPA, Laboratorio Bitgenia con apoyo de Novartis). Se detectaron dos variantes de secuencia en el gen ISG15, probablemente patogénicas que explicarían el cuadro. Existen seis casos descriptos con mutaciones en ISG15, algunos con lesiones cutáneas similares a las de la paciente. Se encuentran en curso estudios funcionales.

WHOLE EXOME SEQUENCING IN HEREDITARY HEARING LOSS ARGENTINEAN PATIENTS: A STEP BY STEP ROAD TO THE SUCCESS

Buonfiglio P.¹, C.D. Bruque², V. Lotersztein³, E. Goldschmidt⁴, S. Menazzi⁵, B. Paoli⁶, A.B. Elgoyhen¹, V. Dalamón¹. ¹Instituto de Investigaciones en Ingeniería Genética y Biología Molecular "Dr. Héctor Torres"-INGEBI/CONICET, Argentina; ²Centro Nacional de Genética Médica "A.N.L.I.S.-Dr. Carlos G. Malbrán", Argentina; ³Servicio de Genética del Hospital Militar Central Cirujano Mayor "Dr. Cosme Argerich", Argentina; ⁴Servicio de Genética del Hospital General de Agudos "Dr. Juan A. Fernández", Argentina; ⁵Servicio de Genética del Hospital de Clínicas "José de San Martín", Argentina; ⁶Servicio de Otorrinolaringología Infantil del Hospital de Clínicas "José de San Martín", Argentina. paulabuonfiglio@gmail.com

Hereditary hearing loss is the most common sensory disorder that affects 1:500 newborn children. It is a heterogeneous disease and more than 150 genes have been described. This complexity led us to design a multistep diagnosis strategy, using Whole Exome Sequencing Technique (WES), in order to identify the causative mutations of hereditary hearing loss in our population. 1250 patients were analyzed for *GJB2* and *GJB6* frequent mutations by Sanger Sequencing. After excluding them, WES technique was performed in 29 families with syndromic and non-syndromic hearing loss. A filtering process was applied in order to collect probable pathogenic mutations which were studied via bioinformatic analysis. Additionally, conservation studies, structure and protein domain analysis were carried out, as well as *in vivo* functional validation. Approximately 310/1250 (25%) of patients were diagnosed by *GJB2/GJB6* analysis. 13/29 were diagnosed by WES (45%), identifying 21 causative mutations (10 novel and 11 reported). Mutation functional impact analysis with Bioinformatic Tools revealed that identified mutations were damaging to the proteins. Functional *in vivo* analysis using Zebra fish models are under way. In the present study we showcase clear-cut results using WES analysis as a successful strategy for the genetic diagnosis of hearing loss. Our algorithm is advantageous for large-scale molecular analysis. These findings clearly highlight the importance of genetic studies followed by *in silico* and *in vivo* validation to better understand the genetic basis of hereditary hearing loss.

SÍNDROME ÓCULO-AURÍCULO-FRONTONASAL (OAFNS): REPORTE DE UN CASO

Vilte M.P.¹, C. Pasquali¹, M.L. Tallone¹, V. Cosentino², M.V. Cedola¹. ¹Hospital Zonal Bariloche "Dr. Ramón Carrillo", San Carlos de Bariloche, Río Negro, Argentina; ²Hospital "Luisa C. de Gandulfo", Lomas de Zamora, Buenos Aires, Argentina. paolavilte@yahoo.com

El síndrome Óculo-Auriculo-FrontoNasal (OAFNS) ocurre como el resultado del desarrollo anormal del 1er y 2do arco branquial al igual que una morfogénesis anómala del proceso maxilar. Prevalencia 1:1.000.000. De etiología aún incierta. Involucra las características de la Displasia FrontoNasal (FND) por hipertelorismo, fisura medial de paladar y labio, puente nasal ancho y también del espectro Óculo-Auriculo-Vertebral (OAVS) que incluyen mamelones preauriculares y fisura entre otros. Presentamos un caso que reúne estas condiciones: pareja no consanguínea EM: 33 y EP: 39 años. Genealogía: 2 hijos sanos y 2 abortos. Tío vía paterna con anencefalia. Antecedentes: G:5. Embarazo controlado. Serologías (-) Teratógenos (-). Eco de 24 sem: Ventriculomegalia. Comunicación de astas anteriores de ventrículos laterales, Cuerpo calloso disgenético. Hendidura facial media importante. Se tomo sangre fetal por cordocentesis. Cariotipo: 46,XY. La pareja autoriza la interrupción del embarazo por cesárea. Nace feto masculino de 24 semanas, 700 gr peso adecuado. Con hipertelorismo, fisura labio alveolopalatina completa, orejas de implantación baja con mamelones preauriculares bilaterales. Fallece a las dos horas. Necropsia: Hipoplasia de hueso frontal y macizo facial. Ausencia de globos oculares. Hueso frontal en "V" con remanente central y un conducto que se une a remanente del maxilar superior. Labio y paladar hendido. Ausencia de cavum. Dos focos de encefalocele. Hipoplasia del cuerpo calloso. Dilatación ventricular. Hipoplasia del lóbulo derecho cerebeloso. Se compara con casos reportados.

GMED 49

RETINOSQUISIS LIGADA AL CROMOSOMA X: PRESENTACIÓN DE CASO CLÍNICO Y ANÁLISIS DE VARIANTE PROBABLEMENTE PATOGENÉTICA EN EL GEN *RS1*

Batalla A.¹, S. Rodríguez², A. Tapié³, S. Salomón¹, V. Raggio¹. ¹CASMU, Montevideo, Uruguay.
a.batalla.alvarez@gmail.com

La Retinosquisis ligada al X es una enfermedad ocular genética caracterizada por agudeza visual reducida en varones debido a degeneración macular juvenil. Su prevalencia es de 1/5000 varones en todo el mundo. Se manifiesta desde la primera década de la vida con pérdida de la visión que progresa hasta la adolescencia y se mantiene estable hasta la 4ta década de la vida en que presenta un declive importante. El examen de fondo de ojo suele mostrar esquisis. Las mujeres portadoras rara vez presentan síntomas. El gen involucrado es *RS1* (Xp22.13), que codifica para Retinosquina, proteína que participa en la integridad estructural y funcional de la retina. En el mismo se pueden ver diferentes mutaciones que generan pérdida de función de la proteína. La sospecha diagnóstica se basa en la clínica y los antecedentes familiares, y se apoya en la paraclínica pudiéndose confirmar en la mayoría de los casos mediante secuenciación del gen. El tratamiento consiste en control periódico oftalmológico y cirugía de las complicaciones. Presentamos el caso clínico de un niño de 2 años con episodios reiterados de desprendimiento de retina. Presenta antecedentes familiares de sexo masculino por línea materna con Retinosquisis. Estos fueron estudiados y se demostró que son portadores de la variante probablemente patogénica c.466A>C (Arg156Gly) en el gen *RS1*, la cual fue reportada en una familia de origen chino. Se demostró que nuestro paciente presenta la mutación familiar en hemicigosis, por lo que esta es la segunda familia en que se confirma la segregación de esta variante con Retinosquisis.

GMED 50

SÍNDROME DE MCCUNE ALBRIGHT: REPORTE DE UN CASO

Osorio Gómez C.A.¹, M.Y. Zapata Mina¹, L. Beltrán Angarita¹. ¹Facultad Ciencias de la Salud, Unidad Central del Valle del Cauca, Tuluá, Colombia.
lbeltran@uceva.edu.co

El síndrome de McCune Albright (SMA) es un síndrome genético no heredado, con una prevalencia estimada entre 1/100.000 y 1/1.000.000. La tríada clásica fue descrita por primera vez en 1937 por McCune y Bruch y simultáneamente por Albright, esta consiste en displasia fibrosa ósea (DF), manchas café con leche en la piel y pubertad precoz. Se presenta un caso clínico de Síndrome de McCune Albright de Infante masculino, afrodescendiente, de 5 años de edad, el cual presentó manchas café con leche en cabeza, cara, tórax, dorso, abdomen, testículos, de distribución asimétrica presentes desde nacimiento. A los 3 años de edad presenta fractura subtrocantérica de fémur derecho, caída desde su altura para una hospitalización de 2 meses, luego presenta fractura diafisaria de cúbito derecho y de fémur derecho. A los 5 años presenta testosterona total en 0,22 ng/mL lo que indica pubertad precoz periférica sin progresión. Se realiza evaluación de mutaciones Arg201Cys and Arg201His del gen *GALNS* la cual da como resultado negativo. Además se realiza Exoma, el cual reporta negativo para *GALNS*, no se reporta la posibilidad de mosaicismos en las pruebas genéticas realizadas. El diagnóstico es de síndrome de McCune Albright, así no tenga diagnóstico molecular y debe ser tratado como tal.

IDIC(X)(Q28) EN UNA PACIENTE CON DISCAPACIDAD INTELECTUAL Y AMENORREA PRIMARIA

Torchinsky E.¹, M.B. Warszatska¹, A.L. Damia¹, J. De Victor¹, W. Montes¹, M. Sadowski¹, N.M. Aguirre¹, K.Z. Polanski¹, A. Claps¹, L.D. Espeche¹, M. Perez¹, M.E. Mollica¹, A.P. Solari¹, S. Rozenal¹. ¹Centro Nacional de Genética Médica, Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud (ANLIS) "Dr. Carlos G. Malbrán", Buenos Aires, Argentina.
evelyntorchinsky@hotmail.com.ar

Los isodicéntricos (idic) con punto de ruptura en Xq28 en línea pura son infrecuentes. Se presentan en general con amenorrea primaria o secundaria, falta de desarrollo de caracteres sexuales secundarios y raramente discapacidad intelectual (DI). La mayoría de los casos son detectados en la pubertad o en edades posteriores. El objetivo es presentar la caracterización citogenómica y clínica de una paciente con un idic (X)(q28) en línea pura. Se trata de una paciente de 33 años que consulta por amenorrea primaria, útero hipoplásico y DI moderada. El estudio citogenético con técnicas GTW, CBG y FISH con sonda subtelomérica reveló un cariotipo 46,X,idic(X)(q28),inv(15)(q25q26.1)[50].ish idic(X)(subtelXq-). La técnica de patrones de replicación demostró un sesgo de inactivación hacia el idic(X) en todas las células analizadas. El resultado de la técnica de arrayCGH fue arr[GRCh37] Xp22.3q28(61091_152515593)x3, Xq28(154976660_155190083)x1, revelando una monosomía parcial en Xq28 de 213 Kb en la región PAR2, sujeta a inactivación y una trisomía parcial en Xpter a Xq28 de 152 Mb; no se detectaron desbalances en el par 15. La presencia del idic(X)(q28) en línea pura explicaría la amenorrea primaria. Por otro lado, la DI podría estar relacionada a la trisomía y/o monosomía parcial generada o a un efecto de posición en genes implicados en el reordenamiento balanceado en el par 15. Debemos considerar que microduplicaciones de X son causa conocida de DI. No se puede descartar un PI diferente en otros tejidos que podrían generar disomía funcional de genes ligados al cromosoma X.

DISPLASIA HIPOFISARIA E HIPOPITUITARISMO ASOCIADOS A VARIANTE EN EL GEN LHX4: REPORTE DE UN CASO FAMILIAR

García G.¹, E.I. Barbaro¹, M. Costa¹, J.I. Navarro Venegas¹, P.A. Almazán¹, G.L. Exeni Díaz¹, S.A. Avila¹. ¹Hospital Provincial Neuquén, Argentina.
gloria.grpc@gmail.com

El gen LHX4 pertenece a la familia de los factores de transcripción con dominio LIM, importantes reguladores del desarrollo embriológico y codifica para una proteína involucrada en la proliferación y diferenciación de linajes celulares pituitarios. Presentamos el caso de dos hermanos, una niña y un niño de 15 y 3 años respectivamente, hijos de pareja no consanguínea, sin antecedentes patológicos familiares. La niña está en seguimiento por nuestro servicio desde el período neonatal por presentar fisura labio alvéolo palatina e hipoglucemias, con posterior diagnóstico de insuficiencia hipofisaria múltiple con compromiso somatotropo, tirotrópico, corticotropo y gonadotropo. Las neuroimágenes informan hipoplasia de adenohipófisis y neurohipófisis ectópica. El niño fue derivado a la consulta por deficiencia de GH, retraso madurativo, fenotipo peculiar con macrocefalia relativa y similares hallazgos imagenológicos. En ambos hermanos se encontró en heterocigosis la variante missense c.812A>G (p.Asn271Ser) en el gen LHX4, clasificada como VUS, no reportada en población sana ni en bases de datos consultadas. Variantes patogénicas en este gen se asocian a la deficiencia combinada de hormonas hipofisarias tipo 4, de herencia autosómica dominante, con alta variabilidad en la edad de presentación y fenotípica, en cuanto al aspecto endocrinológico, morfología pituitaria y manifestaciones extra hipofisarias. Se propone el estudio de los progenitores para asignar patogenicidad a la variante, diagnosticar a los portadores y realizar asesoramiento genético familiar.

GMED 53

PACIENTE CON TRISOMÍA PARCIAL 14Q32: DESCRIPCIÓN FENOTÍPICA Y CARACTERIZACIÓN CITOGENÓMICA

Damia A.L., M.B. Warszatska, F. Bevilacqua, M.E. Auadt, L. Espeche, S. Rozental, A.P. Solari. 'Centro Nacional de Genética Médica "Dr. Eduardo E. Castilla", ANLIS-Malbrán, Argentina. analaura.damia@gmail.com

La trisomía parcial 14q es una entidad rara. Se asocia a discapacidad intelectual (DI), dismorfias faciales y retraso del crecimiento pre y postnatal. La correlación genotipo fenotipo es compleja debido a diferencias en el punto de ruptura, la asociación con otro desbalance genómico y la presencia de genes sujetos a *imprinting* en la región. Se presenta una paciente de 17 años con DI, dismorfias y baja talla. Tenía el perímetro cefálico en -2DS, frente amplia, estrabismo, puente nasal alto y ancho, nariz de dorso curvo, punta bulbosa, columela prominente; filtrum corto, boca grande, arco de cupido marcado, labio superior fino, inferior grueso, dientes mal alineados; manos y pies pequeños, clinodactilia del 5to dedo bilateral, ortijos cortos y háluces anchos. Sin anomalías internas. El estudio citogenético con técnicas GTW y SKY reveló un cariotipo 46,XX,der(21)t(14;21)(q32.13;q22.3). ish der(21)(wcp14+;wcp21+)[30]. La técnica de arrayCGH detectó 2 desbalances de significancia clínica: 14q32.13q32.33(96096264_107258824)x3 y 21q22.3(46411778_48056450)x1; y uno de significado incierto: Xp22.33(550458_809860)x3, confirmados por MLPA. El cariotipo materno fue 46,XX,t(2;11)(p21;q23.3)[70]/46,XX[30], el padre no estuvo disponible. El cuadro clínico es compatible con lo reportado a la fecha en la trisomía parcial 14q. Nuestros resultados aportan evidencia del espectro de anomalías asociadas al síndrome de duplicación 14q. La banda 14q32 sería una región crítica por la presencia de genes sensibles a dosis determinantes del fenotipo. Es difícil establecer el impacto de la delección 21q.

GMED 54

MALFORMACIÓN DE DANDY WALKER Y DISCAPACIDAD INTELECTUAL EN UN PACIENTE CON DEL3Q24Q25.2: FENOTIPO AMPLIADO

Bevilacqua F., M.B. Warszatska, A.L. Damia, M. Sadowski, L. Espeche, S. Rozental, A. Solari. 'Centro Nacional de Genética Médica "Dr. Eduardo E. Castilla", ANLIS-Malbrán, Argentina. florenciabev@gmail.com

La implementación del arrayCGH como herramienta diagnóstica ha permitido definir dentro de la región 3q23q25 tres subregiones con distinto impacto clínico. La delección proximal es causa del síndrome de BPES (OMIM #110100), mientras que la distal se asocia al síndrome de Wisconsin (SW). En medio, la haploinsuficiencia de la región que contiene los genes ZIC1 y ZIC4 se propone como causa de malformación de Dandy Walker (MDW). Presentamos el caso de un niño evaluado en nuestro centro a los 3 años por presentar discapacidad intelectual. Al examen físico presentaba facies algo tosca, cabello abundante, ojos profundos y sinofris, nariz de dorso ancho con puente alto y base ancha, filtrum corto y labios gruesos. El perímetro cefálico se encontraba en el percentil 25 al momento de la primera consulta y fue aumentando en las evaluaciones subsiguientes. La neuroimagen evidenció MDW. El resultado del estudio citogenético con técnica GTW (NR=550) fue 46,XY,del(3)(q23q25.2)or del(3)(q24q25.3)dn. La técnica de arrayCGH detectó una delección de 9.1 Mb:arr[GRCh37]3q24q25.2(145050142_154160971)x1. Existen pocos reportes de deleciones intersticiales que involucren el brazo largo del cromosoma 3 y la caracterización fenotípica de estos pacientes aún no es completa. El desbalance detectado solapa con la región crítica propuesta en la patogénesis de la MDW así como la descrita para el SW. El paciente presenta la malformación del sistema nervioso central, pero el fenotipo difiere del reportado en el SW. Estos resultados aportan evidencia para ampliar el espectro fenotípico de esta región.

SÍNDROME DE COWDEN POR VARIANTE INTRÓNICA NOVEL EN EL GEN *PTEN*

Del Castillo A., M. Zeballos², A. Sturich³, A. Chaves³, S. Rojo⁴, N. Gudiño⁴, C. Montes³. ¹Hospital Rawson de Córdoba, Argentina; ²Hospital Privado Universitario de Córdoba, Argentina; ³Hospital de Niños de la Santísima Trinidad de Córdoba, Argentina; ⁴Hospital Oncológico Dr. Urrutia, Córdoba, Argentina. ceciliamontes69@hotmail.com

El síndrome de Cowden (SC) es una variante del síndrome hamartomatoso *PTEN*, con una frecuencia de 1/200000, caracterizado por múltiples hamartomas y un alto riesgo de desarrollar cáncer. Los afectados tienen macrocefalia, con triquilemomas y papilomatosis papular. Está causado por variantes patogénicas heterocigotas en el gen *PTEN*. El objetivo es reportar un caso de SC por variante novel intrónica en gen *PTEN* y cáncer de mama con colisión de lesiones. Mujer de 40 años, diagnosticada a los 37 de carcinoma de mama (ductal invasor moderadamente diferenciado, triple negativo) en colisión con tumor *phylloides* borderline. Antecedente de fibroadenomas mamarios y vulvares a temprana edad. Se destaca madre fallecida a los 47 años por cáncer de cuello de útero, y dos hermanas afectas también. Abuela paterna fallecida por cáncer de mama. La descendencia: dos mujeres, 19 años sana, 16 años con epilepsia. Fenotipo: macrocefalia, múltiples lesiones cutáneas y papilomatosis oral. Secuencia del gen *PTEN*, variante patogénica intrónica c.635-2A>C. Diagnóstico de Síndrome de Cowden, opta por mastectomía reductora de riesgo, búsqueda de potenciales asociaciones tumorales y estudio de mutación a familiares en riesgo. El diagnóstico etiológico permitió tomar conductas clínicas y reductoras de riesgo. La asociación SC y tumor *phylloides* es rara. La mutación reportada es novel, se adjudicó patogenicidad por encontrarse en un sitio aceptor de *splicing*, ausente en controles, patogénica en múltiples ensayos *in silico* y registros de variantes patogénicas en la misma región; fue reportada por nuestro grupo a SITHER.

EVALUATION OF THE CHOROIDAL ABNORMALITIES IN FAMILIES WITH NEUROFIBROMATOSIS TYPE 1

Maia R.E.^{1,2}, M.L.H. Simão^{3,4}, A.M.V. Messias^{3,4}, V.F.D.E. Ferraz^{2,3}. ¹Hospital Universitário Alcides Carneiro, Brasil; ²Departamento de Genética da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP), Brasil; ³Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Brasil; ⁴Departamento de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço da FMRP-USP, Brasil. rayanamaia@hotmail.com

Neurofibromatosis type 1 (NF1) is an autosomal dominant, multisystemic and progressive genetic disease with great intra and interfamily clinical variability. The choroidal nodules are lesions whose high frequency in this condition has been recently described and are indicated as a new diagnostic criterion for NF1. The aim of this study was to evaluate the intrafamilial variability of this lesion. The sample consists of patients with NF1 treated at the Clinical Hospital of the Medical School of Ribeirão Preto (HCFMRP). The images were obtained by Confocal Ophthalmoscopic Laser with infrared monochromatic light (815 nm) and analyzed by two ophthalmologists that evaluate presence (≥ 2 nodules in at least one eye) and pattern of involvement (delimited and/or confluent) of the choroidal lesions. We studied 23 families, composed of 57 patients, each one formed by at least one affected person. In 84.8% of the families, all the members had choroidal alterations. The nodules affect different numbers of quadrants among the members in 78.3% of the families. Regarding the types of lesions, in 65.2% of the cases, all of the family had both confluent and isolated lesions. The divergence between types and the extent of the lesions corroborate the inter- and intra-familial variation for the choroidal nodule, analogously to other NF1 changes. When evaluating families with at least two affected members in order to understand the intrafamilial behavior of the manifestations, we are aware that more severe forms of the disease can be excluded.

GMED 57

METACONDROMATOSIS: DISPLASIA ESQUELÉTICA ASOCIADA A PÉRDIDA DE FUNCIÓN EN EL GEN *PTPN11*: PRESENTACIÓN DE UN CASO

Costa M., S.A. Avila¹, E. Barbaro¹, G. García¹, G.L. Exeni¹, J.I. Navarro¹, P.A. Almazan¹. ¹Hospital Provincial Neuquén Dr. E. Castro Rendón, Argentina.
mailencosta89@gmail.com

El gen *PTPN11* codifica la proteína SHP-2. Interviene en la regulación de la vía RAS/MAPK vinculada con funciones celulares como proliferación, migración, diferenciación y muerte. Es crítica para el desarrollo del corazón, células sanguíneas, huesos y otros tejidos. Las mutaciones germinales en *PTPN11* con ganancia de función ocasionan fenotipos como Síndrome de Noonan o LEOPARD y las que causan pérdida de función cursan con fenotipo de metacondromatosis. El objetivo es presentar un caso clínico de metacondromatosis con identificación de una variante patogénica en *PTPN11* (c.613delA). AE, de 15 meses, derivada por sospecha de displasia esquelética. Primera hija de pareja sana y no consanguínea, desde el nacimiento presenta tumoraciones pétreas en falange distal del 5to dedo, cara dorsal del carpo y superolateral del tarso derecho. La radiología muestra osteocondromas y endocondromas en huesos de mano, crestas ilíacas y metáfisis de huesos largos. La secuenciación de *PTPN11* muestra la presencia de una delección que predice un transcrito no funcionando que ocasiona haploinsuficiencia. Se interpreta como *de novo* ya que no está presente en los padres, se asesora con bajo riesgo de recurrencia en la pareja. La variante no está descrita en población sana y tiene un solo reporte en ClinVar asociado con metacondromatosis. Las manifestaciones clínicas por mutaciones en *PTPN11* presentan heterogeneidad según causen ganancia o pérdida de función. La correlación genotipo-fenotipo es posible a partir de los estudios moleculares que, además, son importantes para el asesoramiento genético familiar.

GMED 58

ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS ESTRUCTURALES EN MOSAICO

Montes W.¹, M.E. Auadt², N. Aguirre¹, E. Torchinsky¹, M. Sadowski¹, V. Bugatto¹, M.B. Warszatska¹, A. Claps¹, K. Polanski¹, L. Furforo¹, M. Pérez¹, M.E. Mollica¹, S. Rozental¹. ¹Centro Nacional de Genética Médica, Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud (ANLIS) "Dr. Carlos G. Malbrán", Buenos Aires, Argentina; ²Centro Provincial de Salud Infantil (CePSI), Santiago del Estero, Argentina.
montes.wanda@gmail.com

Las anomalías cromosómicas estructurales en mosaico con una línea normal (ACEM) son eventos muy raros. La frecuencia para anomalías balanceadas ha sido estimada en 1/5000 estudios citogenéticos y se detectan principalmente en parejas con problemas reproductivos. Asimismo se han comunicado menos de 50 casos de ACEM desbalanceadas autosómicas excluyendo marcadores y sólo uno de estos casos correspondía a un individuo sano. Se ha sugerido que secuencias teloméricas intersticiales podrían generar la inestabilidad genómica que origina estos cariotipos. El objetivo de este trabajo es analizar la frecuencia de ACEM autosómicas en nuestra institución. Entre los años 2013 y 2018 se realizaron 2256 estudios citogenéticos. Se detectaron 6 ACEM: 3 en pacientes derivados por problemas reproductivos [t(2;11), t(15;20), del(11)] y 3 en pacientes con anomalías congénitas [r(5), r(13); rob(13;13)]. Todos los casos fueron confirmados en 2 cultivos independientes. Nuestros resultados podrían sugerir que las ACEM serían más frecuentes de lo comunicado en la literatura y estaría relacionado a las diferencias en los protocolos para detectar líneas celulares en muy baja proporción. El diagnóstico es importante para la evaluación del riesgo reproductivo y/o pronóstico.

CARACTERIZACIÓN CITOGÉNOMICA DE UN MOSAICISMO COMPLEJO PRODUCTO DE UN CMS DEL CROMOSOMA 11 EN UN PACIENTE CON DISCAPACIDAD INTELECTUAL

Claps A.¹, K. Polanski¹, B. Warszatska¹, A. Damia¹, E. Tronchinsky¹, N. Aguirre¹, V. Bugatto¹, W. Montes¹, M. Sadowski¹, V. Arroyo¹, L. Furforo¹, M.E. Mollica¹, M. Pérez¹, L. Espeche¹, A. Solari¹, S. Rozental¹. ¹Centro Nacional de Genética Médica, Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud (ANLIS) "Dr. Carlos G. Malbrán", Buenos Aires, Argentina. aldanaclaps@gmail.com

Los cromosomas marcadores supernumerarios (CMSs) son fragmentos céntricos estables que no pueden ser caracterizados por técnicas de citogenética clásica. Se detectan en el 0,2% de pacientes con anomalías congénitas y en el 0,07% de adultos sanos. Suelen presentarse en mosaico y en el 5% se observan mosaicismos complejos producto del comportamiento del CMS durante la división celular. El fenotipo varía de normal a severamente afectado dependiendo del origen, magnitud del desbalance y grado de mosaicismo. El objetivo es presentar la caracterización citogenómica de un mosaicismo complejo con múltiples CMSs y analizar la posible correlación cariotipo-fenotipo. Se trata de un paciente adulto con anomalías congénitas, discapacidad intelectual y múltiples dismorfias. El análisis con técnicas estándar, GTW y CBG revelaron diferentes líneas celulares (47~49 cromosomas) con 1-3 CMSs morfológicamente diferentes, céntricos y con segmentos eucromáticos. La técnica de SKY y FISH con sonda asatélite, en el paciente y su madre respectivamente, mostraron señales correspondiente a secuencias del cromosoma 11 en todos los CMSs. La técnica de array-CGH en el paciente evidenció una ganancia en cuatro copias del segmento 11p11.12→q12 categorizada como VOUS. Existen escasas comunicaciones sobre CMSs del cromosoma 11. Si bien no se puede establecer el rol de los CMSs en la patogénesis del cuadro clínico, nuestros resultados contribuyen a la caracterización del fenotipo asociado a ganancia de la región 11p11.12→q12 y aportan evidencias sobre los posibles mecanismos asociados a mosaicismos complejos.

OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA TIPO II CAUSADA POR MOSAICISMO GONADAL

Tapié A.¹, S. Rodríguez¹, S. Bottaro², A. Bianchi², V. Fiol³, S. Feder⁴, L. Spangenberg⁵, V. Raggio¹. ¹Sección Clínica, Departamento de Genética, Facultad de Medicina, UDELAR. Centro Hospitalario Pereira Rossell, Uruguay; ²Alto Riesgo Obstétrico, Unidad de Medicina Fetal, Centro Hospitalario Pereira Rossell, Uruguay; ³Clínica Ginecotológica A, Facultad de Medicina, UDELAR. Centro Hospitalario Pereira Rossell, Uruguay; ⁴Laboratorio de Genética Clínica, Genodiagnosis, Montevideo, Uruguay; ⁵Unidad de Bioinformática, Instituto Pasteur de Montevideo, Uruguay. aletapie@hotmail.com

Presentamos el caso de una paciente de 33 años, cursando embarazo gemelar biamniótico bicorial, producto de fertilización *in vitro*, con diagnóstico prenatal ecográfico compatible con osteogénesis imperfecta (OI). Dos gestaciones previas con otra pareja, resultaron en muerte neonatal precoz y óbito, ambas con diagnóstico clínico de OI, sin diagnóstico molecular. En este embarazo en ecografía estructural a las 19 semanas: feto 1: sexo femenino, sin alteraciones; feto 2: sexo masculino, micromelia severa a expensas de múltiples fracturas de huesos largos, fracturas costales, abombamiento de cráneo, hipoplasia pulmonar severa y polihidramnios, hallazgos compatibles con OI tipo II. En la evolución se realizan amniodrenajes seriados del feto afectado. Es derivada a asesoramiento genético; la paciente decide continuar con el embarazo. Cesárea de urgencia a las 32 semanas, falleciendo el gemelar afectado a las 24 hs. Se analizaron genes asociados a OI en muestra de amniocentesis, encontrándose una variante en heterocigosis en el gen COL1A1: c.C4287A. Ésta provoca un codón *stop* prematuro (p.Y1429X) y es probablemente patogénica. La OI comprende un grupo heterogéneo de trastornos genéticos con aumento de la fragilidad ósea y susceptibilidad a fracturas. La mayoría se debe a mutaciones en los genes COL1A1 y COL1A2 que codifican el colágeno tipo I. Hay varios tipos clínicamente diferentes de OI, siendo la tipo II la de mayor gravedad: letal en el período perinatal. Dado que la paciente no presenta OI y tuvo tres hijos afectados, pensamos corresponda a un mosaicismo gonadal materno.

GMED 61

HALLAZGO DE DOS VARIANTES POCO FRECUENTES EN UNA MISMA FAMILIA CON EPIDERMOLISIS BULOSA EN CHILE

Cofré G.^{1,2}, P. Morandé, J. Castillo, S. Buratinni, I. Fuentes^{1,2}.
¹Fundación DEBRA Chile; ²Centro de Genética y Genómica, Facultad de Medicina, Clínica Alemana, Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile.
 glendacofrea@gmail.com

Epidermolisis Bulosa (EB) es un conjunto de enfermedades hereditarias, caracterizadas por la formación de ampollas en la piel y mucosas en respuesta a un trauma mecánico menor. Existen 4 tipos y varios subtipos de EB, entre ellos, EB Distrófica Recesiva (RDEB por sus siglas en inglés) y de la Unión (JEB). RDEB es producido por mutaciones en el gen que codifica para el colágeno tipo VII (*COL7A1*) y JEB por mutaciones en el gen de la laminina β 3 (*LAMB3*). Ambos genes, *COL7A1* y *LAMB3*, aunque causantes de la misma patología, se encuentran localizados en distintos cromosomas (3 y 1) y las proteínas que estos codifican están ubicadas en diferentes sitios de la piel. El estudio genético realizado a pacientes chilenos y sus familiares por secuenciación de Sanger, confirmó la presencia de dos variantes poco frecuentes c.6527_6528insC y c.3228+1G>A en los genes *COL7A1* y *LAMB3* respectivamente. La prevalencia de RDEB en Chile es de 4,3 casos por millón y supera casi 3 veces la reportada en USA (1,35). En Chile, la frecuencia alélica de la mutación c.6527_6528insC en individuos con RDEB alcanza un 77,2% lo que es muy superior a lo descrito en España (46,3%). Por otro lado, la variante c.3228+1G>A en pacientes chilenos con JEB es de un 76,3%. Esto puede ser explicado por la geografía propia del país que en el pasado propició que eventos de consanguinidad ocurrieran. Por lo tanto, a pesar de estar descritas como mutaciones recesivas poco frecuentes, en nuestra población son habituales, tanto así que es posible encontrar a ambas variantes en una misma familia.

GMED 62

EPIDERMÓLISIS AMPOLLAR DE LA UNIÓN: DETECCIÓN DE UN CASO ATÍPICO

Natale M.¹, S. Lusso¹, A. Mistchenko^{1,2}, G. Manzur^{1,2}, L. Valinotto^{1,2,3}.
¹CEDIGE - Centro de Investigaciones en Genodermatosis y Epidermolisis Ampollar, Facultad de Medicina, UBA, Argentina;
²Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez", Buenos Aires, Argentina;
³CONICET, Argentina.
 labseqhnr@gmail.com

Las epidermolisis ampollares (EA) constituyen un grupo heterogéneo de genodermatosis caracterizadas por fragilidad cutánea. Dependiendo del nivel de la ampolla se clasifican en EA Simple, EA de la unión (EAJ), EA distrófica y Síndrome de Kindler. Las EAJ son infrecuentes, recesivas y muchas veces se presentan con severo compromiso de órganos internos. Recientemente se incorporó a la clasificación de EBJ un nuevo tipo, con gran compromiso respiratorio y renal (EBJ-RR), previamente denominadas ILNEB (enfermedad intersticial pulmonar, síndrome nefrótico congénito y EA - OMIM 614748). Este tipo de EA está asociada a variantes en el gen que codifica a la integrina alfa 3 (*ITGA3*-17q21.33). La sobrevida de estos pacientes es muy corta, nunca mayor a los 2 años de vida. Reportamos un paciente de 9 años con variantes patogénicas en el gen *ITGA3* NM_002204.4:c.821G>A (p.Arg274Gln)/ c.1387C>T (p.Arg463Trp), presentando fragilidad cutánea, cicatrices atróficas, pelo ralo y cejas escasas, disnea progresiva debido a enfermedad pulmonar intersticial severa, pero que no presenta alteración renal. Si bien ambas variantes fueron reportadas en EBJ-RR (7 casos reportados a nivel mundial), la variante c.821G>A es la única que está presente en una familia sin compromiso renal y con sobrevida mayor a dos años. Gracias a la tecnología de secuenciación masiva pudieron detectarse variantes asociadas a una enfermedad que debido a su extrema rareza no podía sospecharse clínicamente. Esto permitió orientar al profesional en cuanto a la terapéutica, al pronóstico y al consejo genético.

UTILIDAD DEL EXOMA CLÍNICO EN EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE ENFERMEDADES GENÉTICAS POCO FRECUENTES: REPORTE DE UN CASO DE SÍNDROME SCHUURS-HOEIJMAKERS

Cantarella M.F.¹, L.D. Espeche^{1,2}, S. Menazzi³, D. Bruque^{2,4}, M. Capelli¹, N. Loreti¹, V. Ferreiro¹. ¹Genos, Argentina; ²Centro Nacional de Genética Médica ANLIS-Malbrán, Argentina; ³Consultorio particular; ⁴Instituto de Biología y Medicina Experimental IBYME-CONICET, Argentina. mflorenciacantarella@gmail.com

El análisis del exoma clínico es una herramienta diagnóstica que permite analizar la secuencia exónica y regiones de *splicing* de genes asociados a condiciones clínicas conocidas, en un único ensayo, permitiendo identificar en aproximadamente el 25% de los casos la alteración molecular en pacientes con sospecha de trastornos genéticos. Se presenta el caso de un niño con discapacidad intelectual, criptorquidia, coloboma de iris y cardiopatía congénita con diagnóstico presuntivo de Síndrome de CHARGE. Se le realizó el estudio de secuenciación de exoma completo, mediante el método de captura SureSelectXT Human All Exon V5 (Agilent Technologies), amplificación clonal y secuenciación de las regiones seleccionadas en la plataforma Illumina HiSeq. Se analizaron en primer lugar los genes *CDH7* y *SEMA3E* asociados al Síndrome de CHARGE, y se halló una variante probablemente benigna en el gen *CHD7*. Posteriormente se realizó el análisis del exoma clínico completo, observándose una variante patogénica en el gen *PACS1* relacionado con el Síndrome de Schuurs-Hoeijmakers, el cual comparte características fenotípicas con el Síndrome de CHARGE. El análisis del exoma clínico permitió establecer el diagnóstico preciso, lo que demostró la utilidad del análisis en simultáneo de un gran número de genes asociados a patologías conocidas, que pueden presentar manifestaciones clínicas similares.

IMPACTO DEL TEST DE BIOLOGÍA MOLECULAR EN EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE PACIENTES CON CITOLOGÍAS BIII-BIV DE NÓDULOS TIROIDEOS

Tolaba N.N.¹, C.M. Moya², Y. Spedaletti¹, P. Bazzoni¹, V. Cerioni³, M. Galindez³, M. Nallar⁴, L. Van Cauwlaert⁴, M. Monteros Alvi¹. ¹Programa de Anatomía Patológica y Genética, Hospital Dr. Arturo Oñativia, Argentina; ²Unidad de Genética Médica, Sistemas Genómicos, Valencia, España; ³Programa de Endocrinología, Hospital Dr. Arturo Oñativia, Argentina; ⁴Programa de Cirugía, Hospital Dr. Arturo Oñativia, Argentina. norma_tolaba@hotmail.com

Las punciones (PAAF) de nódulos tiroideos diagnosticadas como BIII o BIV, no pueden ser definidas como benignas o malignas. El estudio molecular en estos casos permite definir la conducta médica apropiada. El objetivo fue estimar sensibilidad y especificidad del panel de 7 genes: BRAF, K/H/N-RAS y las fusiones génicas RET/PTC 1 y 3, y PAX8/PPARG en los casos de citología BIII y BIV; correlacionar los resultados moleculares con los análisis citohistológicos y estimar el impacto del panel en las cirugías realizadas. Se analizaron 107 PAAF tiroideas BIII y BIV. Se diseñaron *primers* y protocolos de *High Resolution Melting* (HRM) y RT-nested PCR para los 7 genes. Se utilizó un kit comercial y secuenciación Sanger para validar los resultados. De 107 pacientes analizados por biología molecular, 53 fueron intervenidos quirúrgicamente. De los 107 pacientes, 21 (19%) fueron positivos y hasta el momento 18 fueron operados confirmando la presencia de 10 carcinomas y 8 adenomas (VPP: 55%). De 35 negativos operados, uno resultó falso negativo según histología (VPN: 91%). Este panel permitió estimar una sensibilidad: 90%, especificidad: 80% y exactitud diagnóstica: 83%. Los resultados obtenidos indican elevada sensibilidad y especificidad del panel de 7 genes en zonas grises del Bethesda. La correlación citohistológica-molecular fue buena. Esta metodología permite mejorar la precisión diagnóstica preoperatoria, contribuye a la estratificación del riesgo y ha demostrado ser una valiosa herramienta para la selección del tratamiento, disminuyendo 4,7% las cirugías.

GMED 65

RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO DE ARRAYCGH EN PACIENTES CON TRASTORNO DEL ESPECTRO AUTISTA: EXPERIENCIA DEL CENTRO NACIONAL DE GENÉTICA MÉDICA

López M.B.¹, J. Basterra¹, M. Serra¹, G. Alberto¹, L. Espeche¹, S. Rozental¹, A.P. Solari¹. ¹Centro Nacional de Genética Médica. belenlopez@hotmail.com

El trastorno del espectro autista (TEA) es un cuadro caracterizado por dificultades en el desempeño social asociado o no a discapacidad intelectual (DI) y/o motora. Su prevalencia se estima en más de 1%, siendo más frecuente en varones que en mujeres. El diagnóstico etiológico asociado a anomalías cromosómicas por técnica citogenética clásica es del 1-2% aumentando hasta el 10% utilizando arrayCGH (aCGH). Determinar el rendimiento diagnóstico del aCGH en pacientes con TEA estudiados en el Centro Nacional de Genética Médica (CNGM) entre 2013 y 2018. Comparar los hallazgos de significancia clínica con los de la literatura. De 117 pacientes con DI, dismorfias, cariotipo normal y aCGH realizado en nuestra institución, se seleccionaron 27 que presentaban TEA y estudio molecular para *FMR1* normal. Se utilizaron dos plataformas de aCGH (Agilent ISCAv260K o KaryoArray[®]v3.0-8x60K). Se siguieron las guías del American College of Medical Genetics para la interpretación de las CNVs. De los 27 pacientes con TEA, cuatro (14,8%) presentaron CNVs de significancia clínica. A pesar del pequeño número de pacientes estudiados, consideramos que el rendimiento diagnóstico por encima del reportado en la literatura puede ser debido a la selección de pacientes con dismorfias significativas por sobre aquellos que no las presentaban. Con los resultados obtenidos, concordamos en la realización de aCGH como estudio de primera línea en pacientes con TEA no asociado a síndromes de presentación frecuente en la práctica clínica habitual.

GMED 66

DIAGNÓSTICO DE DOS CASOS DE DEFICIENCIA DE PIRUVATO DESHIDROGENASA POR DIFERENTES TÉCNICAS GENÓMICAS

Espeche LD.^{1,2}, M.F. Cantarella¹, M. Capelli¹, N. Loreti¹, G. Moya¹, V. Ferreira¹. ¹GENOS S.A., Argentina; ²Centro Nacional de Genética Médica, ANLIS, Argentina. luciadespeche@gmail.com

La deficiencia del complejo piruvato deshidrogenasa se manifiesta como una enfermedad metabólica heterogénea con dos formas clínicas: una forma neonatal fatal de acidosis láctica severa y una forma neurológica con expresividad variable. La causa más común de esta deficiencia es la presencia de variantes patogénicas en el gen *PDHA1*, que codifica la subunidad E1 α y se localiza en el cromosoma X. El objetivo de este trabajo es presentar dos casos de pacientes con discapacidad intelectual, hipoplasia de cuerpo caloso y microcefalia, en las cuales se detectaron diferentes alteraciones genéticas utilizando distintas metodologías genómicas. En una de las pacientes se detectó la variante p.Arg304Ter en el gen *PDHA1*, por secuenciación masiva de un panel de 505 genes asociados a discapacidad intelectual realizada en una plataforma MiSeq de Illumina. En la otra paciente, el diagnóstico fue realizado mediante un microarray cromosómico de Agilent Technologies de 180 K de sondas con el que se observó una delección de aproximadamente 8,5 Kb que incluye a los genes *PDHA1* y *MAP3K15*. Si bien se han reportado en la literatura numerosos casos con alteraciones puntuales en el gen *PDHA1*, son muy escasos los pacientes descriptos que presentaron delección del gen completo. Los casos que presentamos en este trabajo nos permiten resaltar la importancia de la utilización combinada de las técnicas de secuenciación masiva y microarrays cromosómicos para arribar a un diagnóstico en estas patologías, particularmente en el caso de niñas con manifestaciones clínicas predominantemente neurológicas.

IDENTIFICACIÓN DE DOS NUEVAS MUTACIONES EN EL GEN *MC4R* EN PACIENTES INFANTILES CON OBESIDAD

Fernández E.^{1,2}, J. Hernández³, A. Fernández³, C.I. Catanesi², F. Di Rocco¹. ¹Laboratorio Genética Molecular, Instituto Multidisciplinario de Biología Celular-IMBICE (CICPBA-CONICET-UNLP), Argentina; ²Laboratorio Diversidad Genética, Instituto Multidisciplinario de Biología Celular-IMBICE (CICPBA-CONICET-UNLP), Argentina; ³Servicio de Nutrición, Hospital de Niños "Sor María Ludovica" de La Plata, Argentina.
estefi.fernandez23@gmail.com

La obesidad es una enfermedad multifactorial caracterizada por la interacción entre factores genéticos, ambientales y conductuales. Sin embargo, entre el 1 y el 5% de los casos de obesidad en la niñez corresponden a obesidad monogénica (OM) producida por mutaciones situadas en genes de la vía leptina/melanocortina, que constituyen sitios críticos de regulación de la homeostasis energética del organismo a nivel del sistema nervioso central. Las mutaciones del Receptor 4 de Melanocortina (*MC4R*), representan la causa más frecuente de OM. El objetivo de este trabajo es determinar la prevalencia de mutaciones en el gen *MC4R* en un grupo de pacientes con obesidad ($Z\text{-IMC} > 2$) del Hospital de Niños de La Plata. Se colectaron muestras de sangre periférica de los pacientes, previo consentimiento informado de los donantes y sus padres. Se extrajo el ADN mediante la técnica de *salting out* y se amplificó por PCR la región codificante completa de *MC4R* para los 69 niños en estudio. Los productos fueron secuenciados por el método de Sanger y las secuencias obtenidas se alinearon y editaron usando el software Geneious v.6.0.6. En el análisis de las mismas, se identificaron dos nuevas mutaciones: c.155T>A (p. Val52Glu) hallada en un paciente con $Z\text{-IMC} = 7,09$ y c.697G>A (p.Gly233Ser) encontrada en otro infante con $Z\text{-IMC} = 3,21$. La mutación p.Val52Glu ocurre en el primer dominio transmembrana de la proteína y p.Gly233Ser afecta el tercer loop intracelular. Para determinar el rol de las mutaciones identificadas en la patogénesis de la enfermedad, se realizará la caracterización funcional de *MC4R*.

SÍNDROME DE WOLFRAM: PRESENTACIÓN DE UN CASO CLÍNICO

Rodríguez S.¹, S. Feder², A. Vomero³, V. Medina⁴, F. Uturbey⁵, A. Tapié⁶, V. Raggio⁷. ¹ Departamento de Genética Médica, Facultad de Medicina, Centro Hospitalario Pereira Rossell, Montevideo, Uruguay; ² Laboratorio de Citogenética y Biología Molecular, Departamento de Genética, Facultad de Medicina, Uruguay; ³ Clínica Pediátrica B, Centro Hospitalario Pereira Rossell, Montevideo, Uruguay; ⁴ Laboratorio de Citogenética y Biología Molecular, Departamento de Genética, Facultad de Medicina, Uruguay; ⁵ Laboratorio de Citogenética y Biología Molecular, Departamento de Genética, Facultad de Medicina, Uruguay; ⁶ Departamento de Genética Médica, Facultad de Medicina, Centro Hospitalario Pereira Rossell, Montevideo, Uruguay; ⁷ Departamento de Genética Médica, Facultad de Medicina, Centro Hospitalario Pereira Rossell, Montevideo, Uruguay.
soledadrmb@gmail.com

Presentamos el caso de una niña de 14 años con un déficit intelectual moderado. Diabetes mellitus diagnosticada a los 6 años, tratada con insulina con un buen control metabólico. Vejiga neurógena. Catarata en ojo izquierdo reparada a los 6 años. Ingresa por síndrome poliurodipsico. La prueba de restricción hídrica confirma el diagnóstico de diabetes insípida central. La RM de cráneo muestra hipoplasia de nervios ópticos. El audiograma fue normal. Con el planteo de Síndrome de Wolfram (SW), se realizó la secuenciación del gen *WFS1*. Se detectaron 2 mutaciones, en heterocigosis compuesta, previamente reportadas como patogénicas: una delección c.1230_1233delCTCT, que provoca la pérdida del marco de lectura generando un codón de stop prematuro y una duplicación c.2164_2165dup24, cuya consecuencia es la adición de 8 aminoácidos. El SW es una enfermedad neurodegenerativa autosómica recesiva. Se caracteriza por la presencia de diabetes mellitus y atrofia óptica de inicio en la juventud. Asocia hipoacusia neurosensorial, diabetes insípida central y anomalías neurológicas progresivas. Es causado por mutaciones de pérdida de función en el gen *WFS1* que codifica para la wolframina 1, una proteína cuya deficiencia provoca disfunción del retículo endoplasmático causando muerte celular. No existe actualmente un tratamiento efectivo que pueda revertir la progresión. El pronóstico es malo, el promedio de vida es de 30 años. Describimos el caso de una niña con SW diagnosticado por la infrecuente asociación sindrómica y el hallazgo de dos mutaciones patogénicas en el gen *WFS1*.

GMED 69

SÍNDROME DE HIPOVENTILACIÓN CENTRAL CONGÉNITA: ALCANCES Y LIMITACIONES DE LOS ESTUDIOS MOLECULARES EN EL ASESORAMIENTO GENÉTICO

Bárbaro E.I., S. Avila, M. Costa, G. García, G. Exeni. ¹Hospital Provincial Neuquén, Argentina.
evangelinabarbaro@gmail.com

El Síndrome de Hipoventilación central congénita (CCHS, OMIM 209880) es un desorden del control autónomo respiratorio, que se caracteriza por apneas del sueño y puede asociarse a desregulación autonómica en otros órganos. En el 92 % de los casos se detecta la expansión del número de tripletes de alanina, en el exón 3 del gen PHOX2B, en forma heterocigota. Se ha descrito expresividad variable de presentación neonatal con 26 o más repeticiones y de presentación tardía con alelo con 24-25 repeticiones. Aunque puede haber transmisión parental y en un 25% de los casos se describe mosaicismo somático y germinal, la mayoría de los casos se debe a mutaciones *de novo*. A diferencia de otras mutaciones dinámicas la expansión se mantiene estable durante la meiosis. El objetivo es presentar el análisis genético y el fenotipo clínico de un paciente con CCHS. El paciente presenta apneas con desaturación y sensorio alternante desde el nacimiento, sin complicaciones previas. La RMN de cerebro presentó afectación difusa de la sustancia blanca, con dominancia del pico de colina sobre NAA y pico lípido lactato. El estudio molecular del gen PHOX2B evidencia un alelo normal con 20 repeticiones y otro con 26 repeticiones. En el estudio de ambos progenitores no se han detectado cambios en las secuencias analizadas del gen. La detección del genotipo 20/26 confirma la sospecha diagnóstica. El genotipo normal de los progenitores permite descartar que alguno de ellos pudiera presentar una forma de inicio tardío pero no permite excluir la presencia de mosaicismo germinal.

GMED 70

MLPA EN LA CONFIRMACIÓN DEL DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE PACIENTES PERUANOS CON DISCAPACIDAD INTELECTUAL SINDRÓMICA

Huaman F.¹, M.L. Guevara Fujita¹, M. Dueñas Roque², R. Yabar², A. Protzel², R. Fujita¹. ¹Facultad de Medicina Humana, Universidad de San Martín de Porres, Perú; ²Hospital Edgardo Rebagliati Martins EsSalud, Perú.
franciahd19@gmail.com

Los síndromes que presentan como un signo la discapacidad intelectual son muy heterogéneos, por lo que el diagnóstico es complicado. El diagnóstico abarca una evaluación física exhaustiva, resonancia magnética, cariotipo y algunos estudios moleculares. El CGBM (Centro de Investigación de Genética y Biología Molecular) desde el 2014, implementó la técnica MLPA (*Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*) como herramienta para diagnóstico de diferentes enfermedades raras. En el presente estudio participaron pacientes referidos por el Servicio de Genética del Hospital Edgardo Rebagliati Martins (EsSalud) con discapacidad intelectual sindrómica. Se reclutaron 231 pacientes (2015-2018), de los cuales el 40% tenía un diagnóstico clínico presuntivo, siendo los síndromes más comunes, los síndromes de Di George, Williams y Prader-Willi (67%). Se planteó comprobar el diagnóstico clínico presuntivo mediante MLPA, usando mixes de sondas P064 y P245 (MRC-Holland) para la detección de diferentes síndromes por microdeleciones o microduplicaciones. Además, ME028 y ME030 (MRC-Holland) para variaciones del patrón de metilación en casos de síndromes por alteración de la impronta génica. Se confirmó el 42% (39/92) de los casos, especificándose los síndromes más frecuentes: 12/17 casos de síndrome de Williams, 11/25 casos con síndrome de Di George y 10/20 casos con síndrome de Prader-Willi. En conclusión la MLPA resulta una técnica de fácil reproducción, útil en la detección de síndromes por microdeleciones, microduplicaciones y variaciones del patrón de metilación.

CARACTERIZACIÓN CLÍNICA DE NIÑOS ARGENTINOS CON SÍNDROME DE NOONAN (SN) POR MUTACIONES EN EL GEN LZTR1

Huckstadt V.¹, J. Chinton¹, A. Gomez¹, F. Lepri², L.P. Gravina¹, M.G. Obregon¹. ¹Hospital Garrahan, CABA, Argentina; ²Hospital Bambino Gesu, Roma, Italia.
vickyhuckstadt@gmail.com

El SN es causado por mutaciones en genes de la vía RAS-MAPK. Recientemente se ha asociado el gen LZTR1 como causante de SN, describiéndose herencia autosómica dominante y recesiva.

El objetivo de este trabajo fue caracterizar pacientes con diagnóstico de SN y mutaciones en LZTR1 y comparar sus características clínicas con las de pacientes con SN y mutaciones en PTPN11, SOS1, RAF1, KRAS, RIT1 y SHOC2. Las variantes en el gen LZTR1 se identificaron mediante secuenciación de nueva generación; 5 pacientes fueron analizados en el Hospital Bambino Gesù, Roma, y 2 en el Hospital de Pediatría Garrahan de Buenos Aires. Las variantes detectadas también fueron analizadas en familiares. Se detectaron variantes en LZTR1 en 7 de 145 pacientes con SN. Mediana de edad al diagnóstico: 4,66 años. En 5 pacientes se detectó la variante patogénica c.742G>A (p.Gly248Arg) (3 casos familiares, 2 *de novo*). En 2 pacientes se detectaron variantes nuevas: c.360C>A (p.His120Gln) y c.2245T>C (p.Tyr749His) (1 familiar y 1 esporádico). Todos los pacientes tenían dismorfias, 57% cardiopatía, 43% déficit cognitivo y baja talla. Un paciente tuvo leucemia. Ninguno presentó alteraciones ectodérmicas. En el análisis comparativo se observaron diferencias significativas en la presencia de alteraciones ectodérmicas en pacientes con mutaciones en SOS1, RAF1, KRAS, RIT1 y SHOC2 y en la estenosis pulmonar en aquellos con mutaciones en RIT1 ($p < 0,05$). En conclusión, presentamos 14 individuos (7 propósitos y 7 familiares) con SN y mutación en LZTR1 poniendo en evidencia la importancia de este gen en la etiología del SN.

ASOCIACIÓN ENTRE NEUROFIBROMATOSIS TIPO I Y COLOBOMA BILATERAL EN UN PACIENTE CON MICRODELECCIÓN EN 17Q11.2

Basterra J.¹, S.P. Duarte¹, A. Tardivo¹, L. Espeche¹, S. Rozental¹, A.P. Solari¹. ¹Centro Nacional de Genética Médica.
julibasterra@gmail.com

La neurofibromatosis tipo 1 (NF1) es una patología génica frecuente. Si bien la mayoría de los casos se deben a variantes puntuales en el gen NF1, hasta el 5% son producto de variantes en número de copias (CNV) involucrando a este gen y otros contiguos, resultando en fenotipos más severos. La relación genotipo-fenotipo en estos casos es difícil de establecer a causa de la variabilidad en la extensión de las CNVs. Se describe el caso de un paciente de sexo masculino en seguimiento por nuestra institución desde los 5 años de edad por presentar discapacidad intelectual y anomalías congénitas múltiples. Se trata del primer hijo de una pareja sana, sin antecedentes familiares y perinatólogicos de relevancia. Al momento de la consulta, el paciente presentaba retraso significativo de pautas madurativas. Se constataron dismorfias faciales no familiares, pliegues palmares anómalos, malformación torácica, y múltiples máculas hiperocrómicas de variada forma y superficie. El examen oftalmológico reveló coloboma coriorretiniano bilateral. Presentó cariotipo 46,XY[15]. Se realizó array-CGH (8x60K, Agilent), identificando una delección de aprox. 1,38 Mb en la región 17q11.2 que involucró 22 genes incluyendo NF1. El hallazgo se superpone parcialmente con las delecciones previamente descritas en asociación a este cuadro clínico. La asociación entre coloboma coriorretiniano y NF1 es altamente infrecuente. Esta comunicación contribuye a ampliar el fenotipo de los pacientes que presentan CNVs en 17q11.2 y podría sugerir una relación entre el desarrollo del esbozo ocular y los genes allí ubicados.

GMED 73

EVALUATION OF THE DOPAMINERGIC SIGNALING IN THE BASAL GANGLIA OF ADULT PATIENTS WITH 22Q11 DELETION SYNDROME

Encina G¹, V. Kramer², C. Juri³, A. Cuiza¹, P. Chaná⁴, R. Fritsch⁵, C. Ornstein⁵, B. Rebolledo Jaramillo¹, A. Ocampo⁵, K. Villanueva⁶, T. Cordova⁵, G. Repetto¹. ¹Centro de Genética y Genómica, Universidad del Desarrollo; ²Positron-Med; ³Depto. de Neurología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile; ⁴Centro de Trastornos del Movimiento (CETRAM), Santiago, Chile; ⁵Depto. de Psiquiatría, Facultad de Medicina, Universidad de Chile; ⁶Instituto de Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.
gonzaloencina@gmail.com

22q11 deletion syndrome (22q11DS) is characterized by multiple congenital anomalies and neuropsychiatric manifestations including mild intellectual disabilities and schizophrenia. One of the genes in the deletion region, *COMT*, is responsible for the metabolism of dopamine (DA). DA plays a key role in psychotic disorders and its metabolism may be dysregulated in 22q11DS patients due to *COMT* haploinsufficiency. The *COMT* gene may contain a common variant (p.Val158Met) that reduces the enzyme activity. Recent studies describe early-onset Parkinson's disease (PD) as a new phenotypic manifestation in 22q11DS. 22q11DS may be both a neurodevelopmental and neurodegenerative disorder. Our aim is to study the association between 22q11DS and PD, by evaluating PD prodromal manifestations and nigrostriatal degeneration. We studied the integrity of the dopaminergic pathway in the basal ganglia of 23 adults with 22q11DS (13 females and 10 males, median 22 years, range 18-50 years) by positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) using ¹⁸F-PR04.MZ, a high affinity and selectivity presynaptic dopamine transporter radioligand, and genotyped the *COMT* p.Val158Met variant by Sanger sequencing. We found a significantly elevated signal in the caudate and putamen of female vs. male patients (2-way ANOVA $p=0.008$ and $p=0.015$, respectively), but no difference between patients and age-matched controls, nor for the *COMT* genotype among cases. Further studies are required to understand the role of dopamine dysregulation, gender effect in 22q11DS, and their possible roles in early-onset PD.

GMED 74

CHROMOSOME 22Q11.2 MICRODELETION SYNDROME AND PARKINSON'S DISEASE: ANALYSIS OF PRODROMAL MANIFESTATIONS

Repetto G¹, V. Kramer², C. Juri³, A. Cuiza¹, P. Chaná⁴, R. Fritsch⁵, C. Ornstein⁵, A. Ocampo⁵, K. Villanueva⁶, T. Cordova⁵. ¹Facultad de Medicina, Clínica Alemana Universidad del Desarrollo; ²Positron Med; ³Facultad de Medicina, Universidad Católica de Chile; ⁴Centro de Trastornos del Movimiento (CETRAM); ⁵Facultad de Medicina, Universidad de Chile.
gmrepetto@gmail.com

Chromosome 22q11.2 microdeletion syndrome (22q11DS) is a recently identified cause of early-onset Parkinson's disease (PD), with a median age of onset of 35-40 years. Typical motor manifestations of "multifactorial" PD are preceded by a decade of prodromal indicators of gradual neurodegeneration. The aim of this study is to assess if prodromal PD is present in patients with 22q11DS through a cross-sectional study in adults with MLPA-proven deletions using the Movement Disorder Society (MDS) research criteria for prodromal PD. Specifically, REM behavior disorder was evaluated by polysomnography; olfactory dysfunction by Sniffin'Sticks test; dysautonomia by COMPASS31 questionnaire; subtle motor signs by the MDS-UPDRS scale, and indemnity of dopaminergic pathways by PET-CT with [¹⁸F]PR04.MZ, a selective dopamine transporter (DAT) ligand. Results were used to calculate the likelihood ratio (LR) of having prodromal disease according to MDS criteria. To date, 21 adults (11 women and 10 men) have completed the assessments at a median age of 22.5 years (range 18-50). One participant had a very high positive LR (>1000) for prodromal PD, based on mild motor signs and decreased DAT signaling in caudate and putamen by PET-CT (<65% of age-matched controls). This is the first study to identify a 22q11DS patient with features highly indicative of prodromal PD and suggestive of neurodegeneration. A larger number of patients and longitudinal follow up are needed to assess the progression to PD and to identify high-risk individuals who may benefit from potential neuroprotective strategies.

DETECCIÓN DE MUTACIONES GÉNICAS RESPONSABLES DE HEMOGLOBINOPATÍAS

Okraine Y.V.¹, N.R. Labandera², E.C. Malarczuk², K. Acosta¹, C.A. Ferri^{1,2}, Z. Galeano Velazquez². ¹Laboratorio de Biotecnología Molecular, Instituto de Biotecnología Misiones Dra. María Ebe Reca (InBioMis), Facultad de Ciencias Exactas Químicas y Naturales (FCEQyN), UNaM, Posadas, Misiones, Argentina; ²Laboratorio 202, Cátedra de Bioquímica Clínica I y II, Módulo de Farmacia y Bioquímica, Posadas, Misiones, Argentina. vero_ukraine@yahoo.com

Las hemoglobinopatías hereditarias se deben a mutaciones en los genes que codifican las cadenas polipeptídicas de la hemoglobina (Hb); los desórdenes genéticos pueden causar defectos cuantitativos y/o cualitativos. El objetivo del presente trabajo fue estudiar la presencia de mutaciones responsables de hemoglobinopatías en pacientes de la provincia de Misiones. Las muestras fueron obtenidas del servicio de consultoría en Hematología de la Universidad Nacional de Misiones, previa firma de consentimiento informado. A cada muestra se le realizó electroforesis de Hb en acetato de celulosa y cuantificación de Hb A₂ mediante cromatografía en microcolumnas. Las mutaciones correspondientes al gen *HBB* fueron analizadas mediante secuenciación directa y PCR-ARMS; mientras que las mutaciones más frecuentes del gen *HBA* ($\alpha^{-3,7}$ y $-MEDI$) fueron estudiadas por PCR-GAP. Se analizaron en total 83 muestras, de las cuales un 18% (n=15) presentaron mutaciones en el gen *HBB*. Se identificaron las mutaciones CD39 (C>T) (n=3), la sustitución nt-101(C>T) (n=2), IVS1-110 (n=1), IVS-I-6 (T>C) (n=3), IVS-II-16 (G>C) (n=1). Con respecto a las hemoglobinopatías estructurales se detectó Hb S (c.20 A>T) en 2 casos, y por primera vez en Argentina se identificó la Hb de Leiden (c.22_24delGAG) en 3 individuos del mismo grupo familiar. Posteriormente se analizaron las mutaciones en el gen *HBA*, en 23 muestras que no presentaron mutaciones en el gen *HBB*, detectándose las deleciones $\alpha^{-3,7}$ en 2 casos y $-MEDI$ en un paciente. Este estudio ha permitido diagnosticar y brindar asesoramiento genético a las familias.

ESTUDIO DE PREVALENCIA, CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DETECCIÓN PRENATAL DE LAS CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS EN ARGENTINA

Duarte S.¹, B. Groisman^{1,2}, M.P. Bidondo^{1,2}, R. Liascovich^{1,2}, P. Barbero^{1,2}. ¹Centro Nacional de Genética Médica, Argentina; ²Red Nacional de Anomalías Congénitas. santiagopduarte@gmail.com

Las cardiopatías congénitas (CC) constituyen un grupo frecuente de malformaciones, afectando aproximadamente el 1% de los recién nacidos vivos. Un subgrupo de CC ha sido clasificado como "severo" (CCS) debido al mayor riesgo de mortalidad asociado. La etiología de las CC es variada, involucrando causas genéticas y cromosómicas así como factores de riesgo ambientales y casos esporádicos. El objetivo de este trabajo es describir la prevalencia, distribución geográfica, y tasa de diagnóstico prenatal de cardiopatías congénitas (CC) en Argentina a partir de información de la Red Nacional de Anomalías Congénitas (RENAC) recolectada entre 2009 y 2016. Se analizó un total de 1.663.610 nacimientos. Se registraron 7.999 casos de CC, dentro de los cuales 1895 correspondieron a CCS. La prevalencia total de CC y CCS fue de 4,81 y 1,14 casos/1000 nacimientos respectivamente. Las anomalías conotruncales, incluyendo tetralogía de Fallot, transposición de grandes vasos y tronco arterioso persistente, constituyeron el grupo de CCS más frecuente, con una prevalencia combinada de 4,09 casos/1000 nacimientos. La tasa de detección prenatal de CC y CCS fue de 27,66% y 40,54% respectivamente. Dichas cifras fueron significativamente mayores en instituciones de salud pertenecientes al sector privado. La prevalencia observada de CC y CCS resultó significativamente inferior a la registrada por otros sistemas de vigilancia en Europa y Norteamérica. Resultaría necesaria la implementación de programas de tamizaje de CC así como mejorar la disponibilidad de recursos diagnósticos.