REFERENCE LABORATORY GENETICS

ENAC ISO 15189 Nº1065 / LE2112

Pablo Iglesias, 57 – Polígono Gran Vía Sur
08908 L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona)
Tel. 932 593 700 – Fax. 932 845 000

INFORME ESTUDIO MOLECULAR

Hibridación genómica comparada mediante array 180K (aCGH)

Nº Petición		Código cliente	
Nombre paciente		Cliente	
Fecha nacimiento		Ref. paciente	
Tipo muestra	☐ Líquido amniótico ☐ Vellosidad corial ☑ Sangre total ☐ Muestra abortiva	Servicio	
Orientación diagnóstica			

Código análisis	14654	Fecha extracción	No consta
Fecha recepción		Fecha resultado	

FÓRMULA:

arr[GRCh37] 15q13.1q13.3(28,940,039_32,445,252)x1 **PATOGÉNICA**

RESULTADO E INTERPRETACIÓN:

- **arr[GRCh37] 15q13.1q13.3(28,940,039_32,615,660)x1**. Deleción intersticial de aproximadamente ~3,5Mb en el brazo largo del cromosoma 15, afectando a la región del genoma 15q13.1q13.3, que altera la estructura y/o dosis de varios genes de referencia RefSeq (ver tabla), implicados en enfermedades con número OMIM (#612001). Esta deleción está asociada principalmente con el síndrome de microdeleción del 15q13.3.

  Revisión bibliográfica: existen diversos casos publicados de la deleción intersticial del brazo largo del cromosoma 15 relacionados con el síndrome de microdeleción 15q13.3, aunque cabe destacar diversos trabajos:

  - "Structures and Molecular Mechanisms for Common 15q13.3 Microduplications Involving CHRNA7: Benign or Pathological?" Hum Mutat. 2010 July; 31(7): 840–850. [7]
  - "It Wasn't a Disaster or Anything": Parents' Experiences of Their Child's Uncertain Chromosomal Microarray Result." Am J Med Genet Part A 9999A:1–10. [8]
  - "Clinical and Genetic Heterogeneity of the 15q13.3 Microdeletion Syndrome." Mol Syndromol 2015; 6:222–228. [9]
  - "The complex behavioral phenotype of 15q13.3 microdeletion syndrome." Genetics in Medicine 2016 [10]
  - www.rarechromo.org [11]

- Dosis normal en los cromosomas sexuales correspondiente con una muestra de sexo masculino.

Facultativo responsable técnico especialista Análisis clínicos: Albert Torrents Romeu. Los resultados se refieren a las muestras recibidas y analizadas. Este informe no podrá reproducirse parcialmente sin autorización. Este documento se dirige a su destinatario y contiene información confidencial. Queda notificado que la utilización, divulgación y/o copia sin autorización está prohibida en virtud de la legislación vigente. Reference Laboratory dispone de las certificaciones de su Sistema de Calidad según UNE-EN ISO 9001(ER-1087/1998) y de su sistema de Gestión Ambiental según UNE-EN ISO 14001 (GA-2001/0146) expedida por Aenor

CONCLUSIONES:

- Se ha identificado una deleción intersticial de ~3,5Mb en el brazo largo del cromosoma 15 que no solapa con CNVs polimórficas y altera la estructura y/o dosis de varios genes de referencia. En las bases de datos de DECIPHER y dbVAR se han descrito varios pacientes con deleción, parcial o totalmente solapantes asociadas a fenotipos diversos. También en la bibliografía consultada se han publicado diversos casos asociados a esta microdeleción. La deleción en esta zona del genoma está asociada a un fenotipo característico conocido (GeneReviews, Orphanet, Unique, DECIPHER).

- Se ha revisado el cuadro clínico de la microdeleción 15q13.3:

  La deleción 15q13.3, descrita por primera vez en 2008, es debida a una CNV (Copy Number Variant) recurrente, probablemente por un fenómeno de recombinación homóloga no alélica (NARH) debida a la existencia de bloques repetitivos (LCRs) en dicha región. La incidencia en población general es de 1 por cada 40.000 habitantes, mientras que la prevalencia es de 1/450-600 en pacientes en los que se realiza un estudio de arrayCGH.

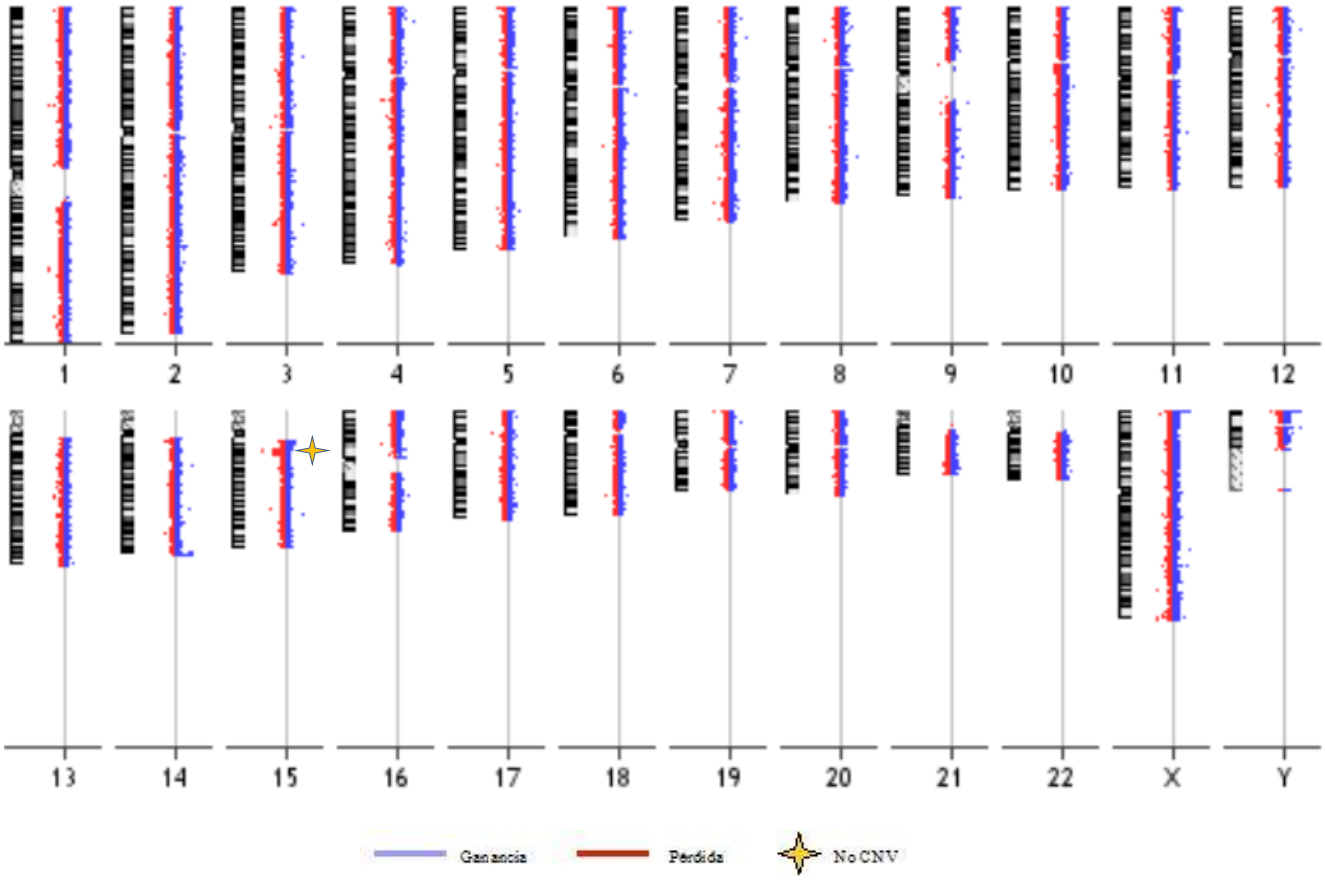
  La deleción 15q13.3 está implicada en el neurocomportamiento: pacientes con trastornos del espectro autista, trastornos psiquiátricos y neurológicos. Las características clínicas más frecuentes son deficiencia cognitiva con dificultades de lenguaje, hiperactividad, déficit de atención, aislamiento social y dificultades en realizar las actividades cotidianas. También se ha descrito macrosomía y epilepsia. No existen características faciales específicas. Esta entidad presenta expresión variable con heterogeneidad fenotípica. El tamaño de la deleción (la más frecuente es de ~1.6Mb) no se correlaciona con gravedad de los síntomas.

- Se recomienda asesoramiento genético.

Fdo: Carles Garrido
Responsable del departamento

Facultativo responsable técnico especialista Análisis clínicos: Albert Torrents Romeu. Los resultados se refieren a las muestras recibidas y analizadas. Este informe no podrá reproducirse parcialmente sin autorización. Este documento se dirige a su destinatario y contiene información confidencial. Queda notificado que la utilización, divulgación y/o copia sin autorización está prohibida en virtud de la legislación vigente. Reference Laboratory dispone de las certificaciones de su Sistema de Calidad según UNE-EN ISO 9001(ER-1087/1998) y de su sistema de Gestión Ambiental según UNE-EN ISO 14001 (GA-2001/0146) expedida por Aenor

GENOMA



Cariotipo molecular utilizando el array CGH. Ganancias en color azul a la derecha del idiograma y pérdidas en color rojo a la izquierda.

Tabla:

Chr	Start-Stop(bp)	Cytoband	Size(kb)	#Probes	Amp/Gain/ Loss/Del	Annotations
chr15	28940039-32445252	q13.1 - q13.3	3,505.214	169	-0.850	GOLGA8M, WHAMMP2, LOC100289656, PDCD6IPP2, GOLGA6L7, APBA2, FAM189A1, NSMCE3, LOC100130111, TJP1, GOLGA8J, ULK4P1, ULK4P2, ULK4P3, GOLGA8T, LINC02249, CHRFAM7A, DNM1P50, GOLGA8R, LOC100288203, LOC100996413, GOLGA8Q, LOC102725021, GOLGA8H, ARHGAP11B, LOC100288637, HERC2P10, FAN1, MTMR10, TRPM1, MIR211, LINC02352, LOC283710, KLF13, OTUD7A, CHRNA7

Amp=Amplification Del=Deletion

Nota 1. Los límites de las alteraciones que se detallan son los que reporta el análisis automático empleando el software y los parámetros detallados en la sección de métodos. Los límites reales pueden variar ligeramente respecto a los aquí especificados. **Nota 2**. Se ha determinado la presencia de un número de alteraciones que coinciden con regiones variables en número de copias conocidas (CNVs) y descritas en la población general. Se sabe que las duplicaciones y las deleciones que conforman las CNVs se heredan en individuos con fenotipo normal y, en consecuencia, se supone que son variantes polimórficas en la población [6]. No obstante, está por determinar cuál podría ser su papel como factores de predisposición para algunas enfermedades complejas.

Facultativo responsable técnico especialista Análisis clínicos: Albert Torrents Romeu. Los resultados se refieren a las muestras recibidas y analizadas. Este informe no podrá reproducirse parcialmente sin autorización. Este documento se dirige a su destinatario y contiene información confidencial. Queda notificado que la utilización, divulgación y/o copia sin autorización está prohibida en virtud de la legislación vigente. Reference Laboratory dispone de las certificaciones de su Sistema de Calidad según UNE-EN ISO 9001(ER-1087/1998) y de su sistema de Gestión Ambiental según UNE-EN ISO 14001 (GA-2001/0146) expedida por Aenor

CROMOSOMA 15

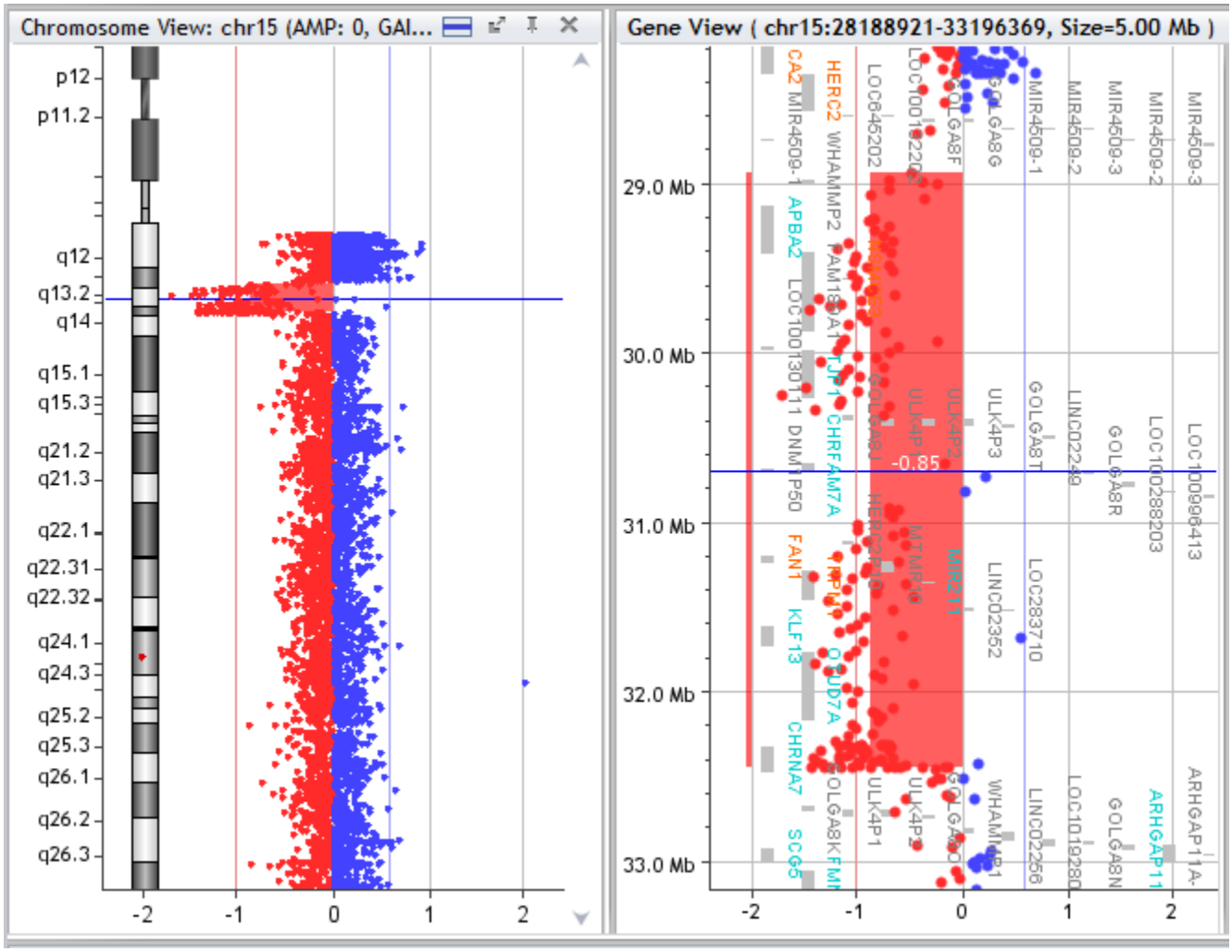


Fig. 1: Detalle del cariotipo molecular donde se puede apreciar la pérdida intersticial de ~3,5Mb del brazo largo del cromosoma 15, especialmente de los genes implicados en la deleción.

Facultativo responsable técnico especialista Análisis clínicos: Albert Torrents Romeu. Los resultados se refieren a las muestras recibidas y analizadas. Este informe no podrá reproducirse parcialmente sin autorización. Este documento se dirige a su destinatario y contiene información confidencial. Queda notificado que la utilización, divulgación y/o copia sin autorización está prohibida en virtud de la legislación vigente. Reference Laboratory dispone de las certificaciones de su Sistema de Calidad según UNE-EN ISO 9001(ER-1087/1998) y de su sistema de Gestión Ambiental según UNE-EN ISO 14001 (GA-2001/0146) expedida por Aenor

INFORMACIÓN TÉCNICA:

✓ Responsable de hibridación:	MJN
✓ Fecha de hibridación:	26/01/23
✓ Tipo de chip:	arrayCGH 180K
✓ Control hibridación:	Agilent euro male
✓ Tipo hibridación:	Marcaje directo
✓ Calidad hibridación (Agilent's DLRS):	0.2
✓ Software de análisis:	Cytogenomics
✓ Parámetros detección alteraciones:	Algorithm ADM2_6;0;abs(log2ratio)_0;25;probes_3
✓ Ensamblaje de referencia:	GRCh37
✓ Plataforma:	Agilent
✓ Responsable de validación:	CGF

LIMITACIONES TÉCNICAS:

Los microarrays de oligonucleótidos de hibridación genómica comparada (aCGH) permiten detectar duplicaciones y deleciones de regiones diana del genoma interrogadas por las sondas que componen el chip. Las sondas del microarray utilizado interrogan regiones eucromáticas pericentroméricas, subteloméricas y de reordenamiento recurrente, localizadas en todos los cromosomas, a una densidad aproximada de 1 sonda cada 17 Kb. Atendiendo a los parámetros de detección usados de manera estándar se consigue una resolución aproximada de entre 50-60Kb. Recordamos que mediante aCGH no es posible detectar reordenamientos balanceados (translocaciones recíprocas, translocaciones Robertsonianas, inversiones y/o inserciones balanceadas), pequeños in/dels, mutaciones puntuales, alteraciones de número de copia en mosaico inferior al 40 %, ni alteraciones de número de copia fuera de las regiones interrogadas por las sondas que componen el chip. Además, las sondas oligonucleotídicas utilizadas en este microarray no están diseñadas para detectar disomías uniparentales ni alteraciones en la metilación.

CRITERIOS DE INFORME:

Las variantes identificadas se han comparado con las anotadas en la Database of Genomic Variants (última actualización 2 Julio 2013). Estas variantes se han clasificado como patogénicas, VOUS (Variants of unknown significance, variantes de significado clínico incierto) y/o benignas, siguiendo las recomendaciones del American College of Medical Genetics standards and guidelines for interpretation and reporting of postnatal constitutional copy number variants [1, 2, 3]. El presente formato de informe está basado en lo propuesto por el Grupo para el Consenso para la implementación de los Arrays [CGH y SNP-*arrays*] en la genética clínica [4]. Fórmula genómica según nomenclatura vigente del ISCN [5].

Facultativo responsable técnico especialista Análisis clínicos: Albert Torrents Romeu. Los resultados se refieren a las muestras recibidas y analizadas. Este informe no podrá reproducirse parcialmente sin autorización. Este documento se dirige a su destinatario y contiene información confidencial. Queda notificado que la utilización, divulgación y/o copia sin autorización está prohibida en virtud de la legislación vigente. Reference Laboratory dispone de las certificaciones de su Sistema de Calidad según UNE-EN ISO 9001(ER-1087/1998) y de su sistema de Gestión Ambiental según UNE-EN ISO 14001 (GA-2001/0146) expedida por Aenor

Como norma general, no se reportarán variantes de significado incierto (y/o de susceptibilidad sin efecto fenotípico claro, de acuerdo al conocimiento actual, a no ser por deseo expreso declarado en la solicitud. Hay que tener en cuenta que el estudio de variantes de número de copia polimórficas y/o causantes de patología es un campo activo de la investigación en genética médica, de forma que es posible que con el array utilizado se detecten alteraciones de número de copia de significado incierto, y que la relevancia clínica de las variantes identificadas esté sujeta a revisión en un futuro. Un resultado normal de esta prueba genética no excluye la posibilidad que el fenotipo clínico pueda ser debido a causas genéticas no testadas con este microarray. Igual que con todo test genético, hay una posibilidad muy pequeña (< 5%) que se emita un resultado erróneo. En caso que los resultados obtenidos y aquí reportados no sean consistentes con el diagnóstico clínico emitido o con la historia familiar, rogamos se ponga en contacto con nosotros para discutir el caso y/o programar nuevas pruebas.

CLÁUSULA DE EXENCIÓN DE RESPONSABILIDAD:

Los estudios mediante análisis con microarrays de ADN efectuados por Reference Laboratory S.A. están destinados exclusivamente a profesionales de la salud cualificados para su interpretación. Los resultados obtenidos mediante estos estudios no constituyen por sí mismos una consulta médica, diagnóstico o tratamiento, ni deben ser así interpretados. Sólo un profesional especializado puede interpretar correctamente los estudios mediante análisis con microarrays de ADN y ofrecer un diagnóstico o prescribir un tratamiento a un paciente basándose en estos resultados. En consecuencia, ninguna información obtenida con nuestros estudios puede ser utilizada para sustituir el consejo y diagnóstico de un profesional especializado. Reference Laboratory S.A. no se hace responsable del uso que haga el contratante de los resultados obtenidos mediante sus estudios, así como tampoco de las eventuales consecuencias perjudiciales derivadas de este uso, haciendo expresa reserva de ejercer las acciones legales oportunas en el supuesto de un uso indebido de los mismos.

El contratante de los estudios referidos anteriormente efectuados por Reference Laboratory S.A. no podrá modificar, reducir, ampliar o, en modo alguno, alterar el contenido del presente informe. Por lo tanto, el contratante exonera irrevocablemente a Reference Laboratory S.A. de cualquier responsabilidad o eventual consecuencia perjudicial derivada, directa o indirectamente, del incumplimiento de la presente obligación.

BIBLIOGRAFÍA:

[1] E. Rooney Riggs et al. "Technical standards for the interpretation and reporting of constitutional copy-number variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) and the Clinical Genome Resource (ClinGen)" Genet Med, vol. 22, nº 2, feb 2020.

[2] N. M. Hanemaaijer, B. Sikkema-Raddatz, G. van der Vries, T. Dijkhuizen, R. Hordijk, A. J. van Essen, H. E. Veenstra-Knol, W. S. Kerstjens-Frederikse, J. C. Herkert, E. H. Gerkes, L. K. Leegte, K. Kok, R. J. Sinke, and C. M. A. van Ravenswaaij-Arts, "Practical guidelines for interpreting copy number gains detected by high-resolution array in routine diagnostics.," Eur J Hum Genet, vol. 20, pp. 161–165, Feb 2012.

[3] N. de Leeuw, T. Dijkhuizen, J. Y. Hehir-Kwa, N. P. Carter, L. Feuk, H. V. Firth, R. M. Kuhn, D. H. Ledbetter, C. L. Martin,
C. M. A. van Ravenswaaij-Arts, S. W. Scherer, S. Shams, S. V. Vooren, R. Sijmons, M. Swertz, and R. Hastings, "Diagnostic interpretation of array data using public databases and internet sources.," Hum Mutat, Feb 2012.

[4] Juan C. Cigudosa García, Pablo Lapunzina Badía, Guillermo Antiñolo Gil, Carmen Ayuso García,Pilar Nicolás Jiménez,Francisco Palau Martínez, Alberto Plaja Rustein, Manuel de la Puente Andrés, Feliciano J. Ramos Fuentes, Pedro Serrano Aguilar, Isabel Tejada Mínguez; Consenso para la implementación de los Arrays [CGH y SNP-arrays] en la genética clínica. 2012.

[5] J Hastings R, Moore S, N Chia. An International System for Human Cytogenomic Nomenclature (2024). Karger AG, 2024

[6] R. Redon, S. Ishikawa, K. R. Fitch, L. Feuk, G. H. Perry, T. D. Andrews, H. Fiegler, M. H. Shapero, A. R. Carson, W. Chen, E. K. Cho, S. Dallaire, J. L. Freeman, J. R. Gonzalez, M. Gratacos, J. Huang, D. Kalaitzopoulos, D. Komura, J. R. MacDonald, C. R. Marshall, R. Mei, L. Montgomery, K. Nishimura, K. Okamura, F. Shen, M. J. Somerville, J. Tchinda, A. Valsesia, C. Woodwark, F. Yang, J. Zhang, T. Zerjal, J. Zhang, L. Armengol, D. F. Conrad, X. Estivill, C. Tyler-Smith, N. P. Carter, H. Aburatani, C. Lee, K. W. Jones, S. W. Scherer, and M. E. Hurles, "Global variation in copy number in the human genome.," Nature, vol. 444, no. 7118, pp. 444–454, 2006.

[7] I.Mademont et al. "Incidental Findings Identified by Prenatal Microarray Analysis and Consensus Reporting Criteria of the Catalan Public Health Network XIGENICS" Prenatal Diagnosis, 2025; 00:1–22.

Facultativo responsable técnico especialista Análisis clínicos: Albert Torrents Romeu. Los resultados se refieren a las muestras recibidas y analizadas. Este informe no podrá reproducirse parcialmente sin autorización. Este documento se dirige a su destinatario y contiene información confidencial. Queda notificado que la utilización, divulgación y/o copia sin autorización está prohibida en virtud de la legislación vigente. Reference Laboratory dispone de las certificaciones de su Sistema de Calidad según UNE-EN ISO 9001(ER-1087/1998) y de su sistema de Gestión Ambiental según UNE-EN ISO 14001 (GA-2001/0146) expedida por Aenor