

ESTUDIO GENÉTICO COMPLETO DE LA FIBROSIS PULMONAR IDIOPÁTICA Y DÉFICIT DE PROTEÍNAS SURFACTANTES POR SECUENCIACIÓN MASIVA (NGS)

Nº Petición:	000		
Cliente:	-		
Código análisis:	30131		
Nombre paciente:	xxx		
Fecha nacimiento:	No consta	Ref. Paciente:	xxx
Sexo:	Masculino	Tipo muestra:	Sangre Total
Fecha recepción:	DD/MM/AAAA	Fecha resultado:	DD/MM/AAAA

Información clínica facilitada: Neonato con membrana hialina intratable.

RESULTADO E INTERPRETACIÓN

Se ha identificado la presencia en heterocigosis de una variante probablemente patogénica que podría explicar la hipótesis de Fibrosis pulmonar idiopática y déficit de proteínas surfactantes (ver Recomendaciones)

Listado completo de genes estudiados y cobertura en Tabla 1 (Sección Metodología)

Gen	Variante*	Cigotidad	Herencia	Clasificación [^]
<i>SFTPC</i>	NM_003018.3: c.567T>G NP_003009.2: p.(Cys189Trp)	Heterocigosis	Autosómica dominante	Probablemente Patogénica

* Nomenclatura según HGVS v15.11

[^]Basada en las recomendaciones del *American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)*

La variante **c.567T>G (p.(Cys189Trp))** identificada en el gen *SFTPC* es un cambio de tipo missense que predice la sustitución de un aminoácido Cisteína por Triptófano en la posición 189 de la proteína, afectando a un dominio funcional. Se encuentra descrita en la base de datos HGMD (CM1515739) como variante patogénica asociada a Síndrome de distrés respiratorio agudo infantil. No aparece anotada en la base de datos dbSNP ni en la base de datos de frecuencia poblacional gnomAD. Los predictores bioinformáticos Mutation Taster, SIFT y Polyphen-2 estiman que el cambio tendría un efecto patogénico. Se ha descrito en la misma posición una variante patogénica (c.566G>A p.(Cys189Tyr) asociada a Enfermedad pulmonar intersticial por deficiencia de SP-CE (PMID: 19443464). En la bibliografía científica la variante aparece descrita en un niño recién nacido con problemas respiratorios (PMID: 26029841).

Basándonos en estos datos la variante se clasifica como **Variante Probablemente Patogénica**

El gen *SFTPC* (OMIM:178620) está asociado a Distrés respiratorio crónico con deficiencia de metabolismo del surfactante (OMIM: 610913) entidad con patrón de herencia autosómico dominante.

RECOMENDACIONES

El estudio de la variante en los progenitores permitiría determinar si la variante es *de novo* o si alguno de ellos la presenta. En el caso de que esta sea *de novo*, se incrementaría la evidencia de su posible implicación en la clínica del paciente.

El asesoramiento genético debe ser facilitado por el especialista que atiende al paciente. Si el facultativo necesita información adicional sobre los resultados o del asesoramiento genético, puede contactar con genetics@referencelaboratory.es

METODOLOGÍA EMPLEADA

Extracción de ADN y valoración cuantitativa y cualitativa de la muestra de ADN obtenida.

Captura y enriquecimiento de las regiones exónicas y de las zonas intrónicas flanqueantes de los genes contenidos en el panel de secuenciación REFLAB MedExome (Roche) con la tecnología Roche NimbleGen SeqCap EZ HyperCap Library™.

Secuenciación masiva con el secuenciador NextSeq™ (Illumina).

Identificación de las variantes de interés respecto del genoma de referencia (hg19) tras el filtrado según criterios de calidad específicos. Anotación de las variantes obtenidas con los programas bioinformáticos: Alamut Visual™ (Interactive Biosoftware), Ingenuity Variant Analysis™ (QIAGEN) Variant interpreter™ (Illumina) y VarAFT™. Las bases de datos de referencia utilizadas han sido las bases de datos poblacionales dbSNP, 1000genomes, EXAC y gnomAD, las bases de datos clínicas Human Gene Mutation Database (HGMD versión 2019.2), ClinVar y LOVD, y bases específicas de la enfermedad, si procede, y propias de Reference Laboratory Genetics. El análisis bioinformático para evaluar el posible impacto de las variantes de interés en la estructura y funcionalidad de la proteína se ha llevado a cabo con los programas bioinformáticos Mutation Taster, SIFT y PolyPhen-2. Estos análisis constituyen únicamente una herramienta predictiva, no probada experimentalmente.

La nomenclatura utilizada para definir las variantes sigue los criterios de la *Human Genome Variation Society (HGVS)* (<http://www.HGVS.org/varnomen>).

Clasificación de las variantes en base a las recomendaciones del *American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)* (Richards S. *et al.*, 2015). Únicamente se informan las variantes que en base a la información actual son consideradas variantes patogénicas, probablemente patogénicas o de significado clínico incierto. (El listado completo de variantes identificadas está disponible bajo petición).

La profundidad media de lectura obtenida ha sido de 185,8x siendo > 20x en el 99,4% de las regiones analizadas.

LIMITACIONES: Los resultados obtenidos no excluyen variantes fuera de las regiones del genoma analizadas o anomalías genéticas no detectables por secuenciación masiva como grandes reordenamientos, grandes deleciones/duplicaciones (*Copy Number Variant; CNV*), inserciones/deleciones de ≥ 10 nucleótidos, variantes en regiones repetitivas o con un alto porcentaje de CG y variantes en genes con pseudogenes con secuencias altamente homólogas.

No es posible descartar la presencia de variantes en otros genes no analizados.

Tabla 1. GENES ESTUDIADOS Y COBERTURA

Gen	NM	10x %	Exón(es) con cobertura < 100%*
ABCA3	NM_001089	100,00	-
AGL	NM_000642	100,00	-
CFTR	NM_000492	100,00	-
CSF2RA	NM_006140	100,00	-
CSF2RB	NM_000395	100,00	-
DMBT1	NM_007329	100,00	-
FOXA1	NM_004496	100,00	-
FOXA2	NM_021784	100,00	-
G6PC	NM_000151	100,00	-
GAA	NM_000152	100,00	-
GBE1	NM_000158	100,00	-
GYS2	NM_021957	100,00	-
LAMC2	NM_005562	100,00	-
MUC5B	NM_002458	100,00	-
NOD2	NM_022162	100,00	-
NPC1	NM_000271	100,00	-
NPC2	NM_006432	100,00	-
PFKM	NM_000289	100,00	-
PHKA2	NM_000292	98,71	5 13 17 25
PYGL	NM_002863	100,00	-
PYGM	NM_005609	100,00	-
SFTPA2	NM_001098668	100,00	-
SFTPB	NM_198843	100,00	-
SFTPC	NM_003018	100,00	-
SFTPD	NM_003019	100,00	-
SLC2A2	NM_000340	99,94	4
SLC37A4	NM_001164277	100,00	-
SMPD1	NM_000543	100,00	-
TERC	NR_001566	100,00	-
TERT	NM_198253	97,32	1 8
TSC1	NM_000368	99,86	14
TSC2	NM_000548	100,00	-

*Debido a las limitaciones intrínsecas actuales de la tecnología de secuenciación masiva, algunos exones de los genes analizados pueden no ser suficientemente cubiertos. Si el facultativo especialista lo considera oportuno, es posible secuenciar aquellos exones con cobertura por debajo del 100% mediante el método de Sanger u otra técnica molecular alternativa.

NOTA IMPORTANTE

La información contenida en este informe está basada en el conocimiento científico actual y los resultados obtenidos a partir de la aplicación de la tecnología en este informe detallada. Debido a los avances continuos, la información documentada puede verse modificada en un futuro ante la aparición de nueva evidencia científica.

Los estudios genéticos/genómicos efectuados por Reference Laboratory S.A. están destinados exclusivamente a profesionales de la salud cualificados para su interpretación. Los resultados obtenidos no constituyen por sí mismos una consulta médica, diagnóstico o tratamiento, ni deben ser así interpretados. Sólo un profesional especializado puede interpretar correctamente los resultados y ofrecer un diagnóstico o prescribir un tratamiento a un paciente basándose en éstos. En consecuencia, ninguna información obtenida con nuestros estudios puede ser utilizada para sustituir el consejo y diagnóstico de un profesional especializado.

Fdo: Cristina Camprubí, PhD
Responsable de Diagnóstico y
Asesoramiento Genético
Nº de colegiación 21841-C
Colegio de Biólogos de Cataluña
Acreditada por la AEGH

Fdo: Irina Royo, MSc
Responsable de Genética
Molecular
Nº de colegiación 22078-C
Colegio de Biólogos de Cataluña

CLÁUSULA DE EXENCIÓN DE RESPONSABILIDAD: 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.