

## ESTUDIO GENÉTICO DE LAS HIPOSPADIAS FAMILIARES LIGADAS A X POR SECUENCIACIÓN MASIVA (NGS)

Nº Petición:	000		
Cliente:	-		
Código análisis:	41649		
Nombre paciente:	xxx		
Fecha nacimiento:	18/03/2010	Ref. Paciente:	xxx
Sexo:	Masculino	Tipo muestra:	Sangre Total
Fecha recepción:	DD/MM/AAAA	Fecha resultado:	DD/MM/AAAA

Información clínica facilitada: Paciente con hipospadias.

### RESULTADO E INTERPRETACIÓN

Se ha identificado la presencia en heterocigosis de una variante probablemente patogénica.  
(Ver Recomendaciones)

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

Gen	Variante*	Cigosis	Herencia	Clasificación <sup>^</sup>
<b>AR</b>	NM_000044.4:c.2612C>T p.(Ala871Val)	Hemicigosis	Ligada al X	Probablemente Patogénica

\* Nomenclatura según HGVS v15.11

<sup>^</sup> Basada en las recomendaciones del American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)

La variante **c.2612C>T p.(Ala871Val)** identificada en el gen **AR** es un cambio de tipo *missense* que predice la substitución de un aminoácido Alanina por Valina en la posición 871 de la proteína, afectando varios dominios funcionales. Se encuentra descrita en las bases de datos HGMD (CM980115) y ClinVar (ID: 492801) como variante patogénica asociada a síndrome de resistencia a andrógenos. La variante aparece anotada en la base de datos dbSNP (rs143040492) y en la base de datos de frecuencia poblacional gnomAD (0,0011%). Los predictores bioinformáticos MutationTaster y Polyphen-2 estiman que el cambio tiene un efecto patogénico, mientras que el predictor SIFT estima un efecto tolerado. En la bibliografía científica se ha identificado en pacientes con hipospadias (PMID: [20305676](#), [28261839](#), [31219235](#)). Además, en la misma posición, también se encuentran descritas las variantes c.2612C>A p.(Ala871Glu) y c.2612C>G p.(Ala871Gly) como patogénicas.

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

Variantes patogénicas en el gen **AR** (OMIM: [313700](#)) se asocian a resistencia a andrógenos (OMIM: [300068](#), [312300](#)), a hipospadias (OMIM: [300633](#)) y a atrofia muscular bulbar y espinal (enfermedad de Kennedy) (OMIM: [313200](#)), con un patrón de herencia autosómico recesivo.

## RECOMENDACIONES

Para confirmar la segregación y la causalidad de una variante probablemente patogénica es necesario estudiarla en familiares afectos y no afectos por vía materna.

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](mailto: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 2019.3), 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 143,90x siendo > 20x en el 98,70% de las regiones analizadas.

Las variantes INDEL reportadas son confirmadas mediante secuenciación Sanger.

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  $\geq 10$  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%*
AR	NM_000044	100,00	-
MAMLD1	NM_005491	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.