

ESTUDIO GENÉTICO DE HIPOACÚSIAS HEREDITARIAS (OtoRef Global®) POR SECUENCIACIÓN MASIVA (NGS)

Nº Petición:	000		
Cliente:	-		
Código análisis:	58175		
Nombre paciente:	xxx		
Fecha nacimiento:	17/05/1998	Ref. Paciente:	xxx
Sexo:	Femenino	Tipo muestra:	Sangre Total
Fecha recepción:	DD/MM/AAAA	Fecha resultado:	DD/MM/AAAA

Información clínica facilitada: Paciente de 21 años con hipoacusia desde hace 6 años y acúfenos ocasionales. No vértigos, no atálgias. Se realizó una audiometría que reveló una hipoacúsia bilateral leve/moderada. RMN craneal: quiste aracnoideo temporal. No alteraciones a nivel de oídos internos. Subjetivamente sigue igual salvo cefaleas unos doce episodios al mes. Otoscopia normal en ambos oídos,

RESULTADO E INTERPRETACIÓN

No se detectan variantes patogénicas o probablemente patogénicas en la secuencia de los genes analizados.

Se ha identificado la presencia en heterocigosis de cuatro variantes de significado clínico incierto (VSI) (ver Recomendaciones).

Listado completo de genes estudiados en Anexo 1. (Sección Metodología)

Listado de genes reportados y cobertura en Tabla 1. (Sección Metodología)

Gen	Variante*	Cigosis	Herencia	Clasificación [^]
<i>OTOF</i>	NM_194248.2:c.2498A>T p.(Gln833Leu)	Heterocigosis	Autosómica Recesiva	VSI
<i>OTOF</i>	NM_194248.2:c.1640C>T p.(Thr547Met)	Heterocigosis	Autosómica Recesiva	VSI
<i>OTOGL</i>	NM_173591.3:c.1796G>A p.(Ser599Asn)	Heterocigosis	Autosómica Recesiva	VSI
<i>LOXHD1</i>	NM_144612.6:c.2874_2891dup p.(Ser960_Ser965dup)	Heterocigosis	Autosómica Recesiva	VSI

* Nomenclatura según HGVS v15.11

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

La variante **c.2498A>T p.(Gln833Leu)** identificada en el gen *OTOF* es un cambio tipo *missense* que predice la substitución de un aminoácido Glutamina por Leucina en la posición 833 de la proteína. Se encuentra descrita en la base de datos ClinVar (ID: 178511) como variante de significado clínico incierto/probablemente benigna asociada a sordera autosómica recesiva tipo 9 y en la base de datos *Deafness Variation Database* como variante de significado clínico incierto. La variante está anotada en la base de datos dbSNP (rs191568463) y en la base de datos de frecuencia poblacional gnomAD (0.052%). El predictor bioinformático Mutation Taster predice que el cambio tendría un efecto patogénico, mientras que los predictores SIFT y Polyphen-2 estiman que el cambio tendría un efecto tolerado. La variante no está reportada en la bibliografía científica consultada.

Basándonos en estos datos, la variante se clasifica como **Variante de Significado clínico Incierto**.

La variante **c.1640C>T p.(Thr547Met)** identificada en el gen *OTOF* es un cambio tipo *missense* que predice una substitución de un aminoácido Treonina por Metionina en la posición 547 de la proteína. Se encuentra descrita en la base de datos ClinVar (ID: 335450) como variante de significado clínico incierto/probablemente benigna asociada a sordera recesiva no sindrómica y en la base de datos *Deafness Variation Database* como variante benigna. La variante está anotada en la base de datos dbSNP (rs200191563) y en la base de datos de frecuencia poblacional gnomAD (0.054%). Los predictores bioinformáticos SIFT, Mutation Taster y Polyphen-2 estiman que el cambio tendría un efecto patogénico. La variante no está reportada en la bibliografía científica consultada.

Basándonos en estos datos, la variante se clasifica como **Variante de Significado clínico Incierto**.

El gen *OTOF* (OMIM: [603681](#)) codifica para la proteína Otoferlina. Variantes patogénicas en el gen *OTOF* están asociadas a sordera autosómica recesiva tipo 9 (OMIM: [601071](#)), con patrón de herencia autosómico recesivo.

La variante **c.1796G>A p.(Ser599Asn)** identificada en el gen *OTOGL* es un cambio tipo *missense* que predice la substitución de un aminoácido Serina por Asparagina en la posición 599 de la proteína. Se encuentra descrita en la base de datos *Deafness Variation Database* como variante benigna. La variante está anotada en la base de datos dbSNP (rs202156673) y en la base de datos de frecuencia poblacional gnomAD (0.062%). Los predictores bioinformáticos SIFT y Mutation Taster estiman que el cambio tendría un efecto tolerado. La variante no está reportada en la bibliografía científica consultada.

Basándonos en estos datos, la variante se clasifica como **Variante de Significado clínico Incierto**.

El gen *OTOLG* (OMIM: [614925](#)) codifica para la proteína *Otogelin-like*. Variantes patogénicas en el gen *OTOGL* están asociadas a sordera autosómica recesiva tipo 84B (OMIM: [614944](#)), entidad con patrón de herencia autosómico recesivo.

La variante **c.2874_2891dup p.(Ser960_Ser965dup)** identificada en el gen *LOXHD1* es una duplicación de 5 aminoácidos en la posición 960 de la proteína. Se encuentra descrita en la base de datos ClinVar (ID: 228821) como variante de significado clínico incierto/probablemente benigna. La variante está anotada en la base de datos dbSNP (rs759237437) y en la base de datos de frecuencia poblacional gnomAD (0.11%). El predictor bioinformático Mutation Taster estima que el cambio tendría un efecto patogénico. La variante no está reportada en la bibliografía científica consultada.

Basándonos en estos datos, la variante se clasifica como **Variante de Significado clínico Incierto**.

El gen *LOXHD1* (OMIM: [613072](#)) codifica para la proteína Lipoxigenasa *homology domain-containing* tipo 1. Variantes patogénicas en el gen *LOXHD1* están asociadas a sordera autosómica recesiva tipo 77 (OMIM: [613079](#)), entidad con patrón de herencia autosómico recesivo.

Dado el tipo de herencia autosómica recesiva de los fenotipos asociados a los genes *OTOF*, *OTOGL* y *LOXHD1*, son necesarias dos variantes patogénicas en configuración *trans* (una en cada alelo) para obtener una confirmación

diagnóstica. Independientemente de la clasificación, en el caso de los genes *OTOGL* y *LOXHD1*, la identificación de una única variante no podría explicar por sí sola la enfermedad estudiada. Por consiguiente, los estudios de cosegregación con la enfermedad de una variante en *OTOGL* y *LOXHD1* asociados a una herencia autosómica recesiva no son informativos, independientemente de la clasificación de la variante.

RECOMENDACIONES

Para establecer la configuración *cis* (mismo alelo) o *trans* (diferente alelo), la cosegregación con la enfermedad, y con ello, la posible patogenicidad de las variantes de significado clínico incierto del gen *OTOF*, es necesario estudiarlas en los progenitores. De confirmarse la configuración *trans* de las variantes identificadas en *OTOF*, incrementaría la evidencia de su posible causalidad.

Si el estudio de segregación no resulta concluyente, recomendamos completar el estudio realizando la identificación de grandes deleciones/duplicaciones (*Copy Number Variant* ; CNV) (código 25232).

El asesoramiento genético debe ser facilitado por el especialista que atiende a la 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, 1000 Genomes, 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 110,80x siendo > 20x en el 98,10% 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 ≥ 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.

Anexo 1. Listado de genes estudiados

ABHD12, ACTB, ACTG1, ADCY1, ADGRV1, AIFM1, ALMS1, ANKH, ATP6V1B1, BCS1L, BSND, BTD, CABP2, CACNA1D, CATSPER2, CCDC50, CD151, CD164, CDH23, CDKN1C, CEACAM16, CHD7, CHSY1, CIB2, CLDN14, CLIC5, CLPP, CLRN1, COCH, COL11A1, COL11A2, COL2A1, COL4A3, COL4A4, COL4A5, COL4A6, COL9A1, COL9A2, COL9A3, CRYL1, CRYM, DCAF17, DCDC2, DIABLO, DIAPH1, DIAPH3, DLX5, DNMT1, DSPP, EDN3, EDNRB, ELMOD3, EPS8, ERCC2, ERCC3, ESPN, ESRRB, EYA1, EYA4, FGF3, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FOXI1, GATA3, GIPC3, GJA1, GJB2, GJB3, GJB6, GPSM2, GRHL2, GRXCR1, GRXCR2, GSDME, HARS, HARS2, HGF, HOMER2, HOXB1, HSD17B4, ILDR1, KARS, KCNE1, KCNJ10, KCNQ1, KCNQ4, KIT, KITLG, LARS2, LHFPL5, LHX3, LOXHD1, LRP2, LRTOMT, MAN2B1, MANBA, MARVELD2, MCM2, MET, MGP, MIR96, MITF, MSRB3, MYH14, MYH9, MYO15A, MYO1C, MYO3A, MYO6, MYO7A, NARS2, NDP, NF2, NLRP3, OPA1, OSBPL2, OTOA, OTOF, OTOG, OTOGL, P2RX2, PAX3, PCDH15, PDZD7, PEX1, PEX26, PEX6, PIVK, PMP22, PNPT1, POLR1C, POLR1D, POU3F4, POU4F3, PRPS1, PTPRQ, RDX, RMND1, RPS6KA3, SALL1, SALL4, SEMA3E, SERPINB6, SIX1, SIX5, SLC12A1, SLC17A8, SLC19A2, SLC26A4, SLC26A5, SLC29A3, SLC33A1, SLC4A11, SLC52A2, SLC52A3, SLITRK6, SMAD4, SMPX, SNAI2, SOX10, SOX2, STRC, SUCLA2, SUCLG1, SYNE4, TBC1D24, TBL1X, TBX1, TCOF1, TECTA, TFAP2A, TIMM8A, TJP2, TMC1, TMIE, TMPRSS3, TMPRSS5, TNC, TPRN, TRIOBP, TRMU, TSPEAR, TWNK, TYR, USH1C, USH1G, USH2A, VCAN, WFS1, WHRN.

Tabla 1. Listado de genes reportados y cobertura

Gen	NM	10x %	Exón(es) con cobertura < 100%*
LOXHD1	NM_144612	100,00	-
OTOF	NM_194248	100,00	-
OTOGL	NM_173591	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.