



COMPLEJO
HOSPITALARIO
UNIVERSITARIO
DE ALBACETE

SERVICIO DE ANÁLISIS CLÍNICOS
U. GENÉTICA CLÍNICA 967597504- EXT.37504

sescam

Servicio de Salud de Castilla-La Mancha



SERVICIO ANÁLISIS CLÍNICOS
UNIDAD DE
GENÉTICA CLÍNICA
967 59 75 04

INFORME DE ASESORAMIENTO GENÉTICO

Indicación: Amaurosis congénita

Consultante: Alejandro Fernández Sánchez (NHC: 2689765)

Solicitante: Dra. Pozo Martos (Oftalmología)

Paciente de 4 meses en el momento de la consulta, remitido desde Oftalmología. Presenta nistagmo congénito, ausencia de reflejo de fijación y seguimiento en ambos ojos. Sin antecedentes familiares de alteraciones oftalmológicas. Desean descartar Amaurosis congénita de Leber *versus* acromatopsia. Actualmente el niño tiene 11 meses.

La Amaurosis Congénita de Leber (LCA) es una enfermedad de retina que se caracteriza por déficit visual en niños desde los primeros meses de vida. Se produce una pérdida grave tanto de bastones como de conos en toda la retina desde el nacimiento. Supone entre el 10-18% de los casos de amaurosis congénita y su incidencia es de 1 de cada 35.000 nacidos vivos. Presenta un patrón de herencia **autosómico recesivo**. Se han identificado varios genes implicados en LCA. Estos genes se expresan principalmente en la retina o en el epitelio pigmentario.

Se solicita estudio molecular, tras obtener el consentimiento informado de sus padres, al Servicio de Genética de la Fundación Jiménez Díaz. Se realiza estudio mediante secuenciación de última generación (NGS) analizando 55 genes relacionados con distrofias hereditarias de retina, incluyendo Retinosis Pigmentaria, Amaurosis Congénita de Leber y Distrofias de conos y bastones, entre otras.

El resultado informa de que Alejandro presenta la mutación p.Ile205Aspfs*13 en **homocigosis** en el exón 2 del gen *CRB1*. Esta mutación ha sido descrita previamente, por lo que se confirma la sospecha clínica de LCA.

Al tratarse de una enfermedad con patrón de herencia **autosómico recesivo**, Alejandro habrá heredado un alelo de cada uno de sus padres. Sería recomendable el estudio de la presencia o ausencia de la mutación en ellos.

En cuanto al asesoramiento reproductivo, suponiendo que sus padres son portadores, su descendencia tendrá una probabilidad de un 25% de ser afectados, un 50 % de ser portadores sanos y un 25% de ser sanos no portadores.

El conocimiento de la mutación causal permitiría utilizar esta información en diagnóstico prenatal (DP) o preimplantacional (DGP) en futuras gestaciones.

Si desean cualquier información adicional, pueden ponerse en contacto con nosotros.

María Esther Simarro Rueda
Facultativo responsable

Mª Luisa Quintanilla Mata
Facultativo responsable

Albacete a 5 de Septiembre de 2016

INFORME MOLECULAR de Distrofia de Retina

Nº Historia:	1803798
Paciente:	FERNANDEZ SANCHEZ, ALEJANDRO
F. Nacimiento:	03/10/2015
Sexo:	VARON
Parentesco:	Probandus

Nº Familia:	RP-2584
Nº ADN:	16/1093
Tipo de muestra:	SG Periférica EDTA
Fecha de la muestra:	25/04/2016

Solicitado por Dra.:	SIMARRO RUEDA MARIA ESTHER. Unidad de Genética Clínica. H.G. de Albacete
Indicación:	Sospceha de Amaurosis Congénita de Leber
Tipo de prueba:	Diagnóstica

Madrid, 23/08/2016

Se ha realizado un estudio molecular mediante Secuenciación masiva (*Next Generation Sequencing* -NGS-) utilizando un panel de 4.813 genes relacionados con fenotipos clínicos conocidos.

En el caso concreto de la paciente se ha realizado un filtrado, restringiendo el análisis a 55 genes (-ver tabla adjunta-) relacionados con distrofias hereditarias de retina, incluyendo Retinosis Pigmentaria, Amaurosis Congénita de Leber y Distrofias de conos y bastones, entre otras.

Metodología

1. Extracción de ADN (*MagNA Pure, Roche*).
2. Secuenciación completa de 4.813 genes y regiones intrónicas flanqueantes mediante secuenciación masiva en paralelo: preparación de la librería usando un kit comercial *-TruSight One-* y secuenciación en el equipo NextSeq500 *-Illumina-*.
3. Análisis bioinformático de resultados (*VariantStudio v2.2, Illumina*).
4. Control de calidad de los datos genómicos: el 99.5% de las regiones genómicas de interés están representadas; la cobertura alcanzada muestra que el 98.5% de las bases se han secuenciado con una profundidad media de, al menos, 20 lecturas (20x).
5. Electroforesis capilar para confirmación de resultados (*ABI Prism 3130xl, Sequencing Analysis v5.2; Life Technologies*) -en proceso-.
- 6.

Resultados

El estudio directo muestra la presencia de la siguiente mutación en homocigosis en el gen *CRB1*:

Exón 2: **c.613_619del** (NM_201253 *RefSeq*), **p.Ile205Aspfs*13** (NP_957705.1 *RefSeq*).

Esta mutación ha sido descrita previamente por Lotery y cols. (*Arch Ophthalmol*. 2001;119:415).

Resumen

Paciente afecto de Amaurosis Congénita de Leber **homocigoto** para el alelo mutante **p.Ile205Aspfs*13** en el exón 2 del gen *CRB1*, lo que confirma la sospecha clínica.

Comentarios

Para confirmar el diagnóstico, es necesario confirmar la presencia de los alelos mutantes identificados. Por tanto, sería recomendable estudiar a los padres del paciente, si fuese posible.

Esta enfermedad se transmite con un patrón autosómico recesivo. Los hermanos del paciente tienen un riesgo del 25% de ser también afectados, un 50% de ser portadores sanos y un 25% de ser sanos no portadores. El consultante puede transmitir la enfermedad a su descendencia si su pareja fuera también

El paciente debe recibir consejo genético en una consulta especializada.

La datos genéticos del paciente, obtenidos tras este estudio, serán almacenados en el Servicio de Genética del

INFORME MOLECULAR de Distrofia de Retina

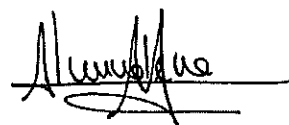
H.U. FJD con el fin de poder realizar en el futuro las consultas necesarias relativas a un diagnóstico clínico específico.



Dra. Rosa Riveiro Álvarez
Nº de Colegiada: 18617-M



Dra. Carmen Ayuso García
Nº de Colegiada: 22699



Dra. Almudena Ávila Fernández
Nº de Colegiada: 19280-M

Genes estudiados

<i>ABCA4</i>	<i>GUCY2D</i>	<i>PRPF8</i>
<i>ABHD12</i>	<i>IMPDH1</i>	<i>PRPH2</i>
<i>AIPL1</i>	<i>LCA5</i>	<i>RAB28</i>
<i>BEST1</i>	<i>LRAT</i>	<i>RDH12</i>
<i>CEP290</i>	<i>LRP5</i>	<i>RHO</i>
<i>CERKL</i>	<i>MERTK</i>	<i>RP1</i>
<i>CHM</i>	<i>MFRP</i>	<i>RP2</i>
<i>CNGA1</i>	<i>NDP</i>	<i>RPE65</i>
<i>CNGA3</i>	<i>NMNAT1</i>	<i>RPGR</i>
<i>CNGB3</i>	<i>NR2E3</i>	<i>RPGRIP1</i>
<i>CRB1</i>	<i>NRL</i>	<i>RS1</i>
<i>CRX</i>	<i>OPA1</i>	<i>SNRP200</i>
<i>EFEMP1</i>	<i>OPA3</i>	<i>SPATA7</i>
<i>ELOVL4</i>	<i>PDE6A</i>	<i>TIMP3</i>
<i>EYS</i>	<i>PDE6B</i>	<i>TMEM126A</i>
<i>FAM161A</i>	<i>PROM1</i>	<i>TULP1</i>
<i>FSCN2</i>	<i>PRPF3</i>	<i>USH2A</i>
<i>FZD4</i>	<i>PRPF31</i>	
<i>GUCA1A</i>	<i>PRPF6</i>	