



Simposio Internacional de **Genética Humana**

Simposio de Genómica y Medicina de Precisión en la
Región Andina: **"Laboratorio-Investigación-Clínica"**

13 al 15 de junio 2024 | Cali, Colombia



PRESENTACIÓN

La vibrante ciudad de Cali, Colombia, fue el escenario del *V Simposio Internacional de Genética Humana: Simposio de Genómica y Medicina de Precisión en la región Andina: "Laboratorio-Investigación-Clinica"*. Este evento reunió a 330 asistentes, congregando a expertos, profesionales y académicos con interés en el área de la genética humana, la genómica y la medicina de precisión.

A lo largo de tres días, los participantes tuvieron acceso a un programa académico y científico que incluyó conferencias magistrales con ponencias de renombrados investigadores, sesiones de debate, presentaciones orales y posters de investigaciones recientes.

El evento abarcó un enfoque integral, destacando la importancia de la traslación del conocimiento a la práctica clínica. Su propósito principal fue consolidar colaboraciones, proporcionar actualizaciones en temas relevantes de genética y genómica, y promover el desarrollo de la genética en la región.



MEMORIAS V SIMPOSIO INTERNACIONAL DE GENÉTICA HUMANA:
SIMPOSIO DE GENÓMICA Y MEDICINA DE PRECISIÓN EN LA REGIÓN
ANDINA: "LABORATORIO-INVESTIGACIÓN-CLÍNICA"

13 al 15 de junio de 2024

Hotel InterContinental - Cali, Colombia.

COMITÉ ORGANIZADOR

Dra. Marcela Gálvez

Dr. Julián Ramírez Cheyne

Dra. Dora Fonseca Mendoza

Dr. Harry Pachajoa Londoño

Dra. Silvia Maradei Anaya

COMITÉ CIENTÍFICO

Dr. Andrés Ordoñez Ugalde

Dra. Andrea Eslava Otálora

Dra. Heidi Mateus Arbeláez

Dr. Asid Rodríguez

Dra. Carolina Rivera Nieto

Dra. Lilian Torres Tobar

Dr. Enrique Pardo Pérez

Dra. Cladelis Rubio

Dra. Lisa Ximena Rodríguez

Dr. Harry Pachajoa Londoño

Dra. Diana Ramírez

Dra. Luz Karime Yunis

Dr. Jesús Alfredo Uribe

Dra. Diana Sánchez Peñarete

Dra. Marcela Gálvez

Dr. Juan José Yunis

Dra. Dora Fonseca Mendoza

Dra. Nelly Dayana Suárez

Dr. Julián Ramírez Cheyne

Dra. Estefanía Rodríguez

Dra. Silvia Maradei Anaya

Dr. Reggie García

Dra. Gloria Liliana Porras

** Se presentan acá únicamente los trabajos que consintieron ser publicados en las memorias del simposio, durante el proceso del sometimiento a evaluación.*



CONFERENCIAS MAGISTRALES

TERAPIAS DIRIGIDAS

Técnicas Moleculares aplicadas a la Terapia Génica: Dr. Andrés Felipe Zea

CAR-T Cells en el manejo oncológico: Experiencia en Colombia: Dr. Gustavo Salguero

Terapia génica en Colombia: ¿Qué tan lejos estamos?: Dr. Carlos Javier Alméciga

Dilemas a los que nos enfrentamos los médicos al momento de manejar a los pacientes con enfermedades poco frecuentes: Dr. Charles Lourenço

FARMACOGENÉTICA

Impacto de la ancestralidad en los estudios de farmacogenética: Dr. Jorge Duconge

Importancia e impacto de los estudios funcionales en farmacogenética: Dra. Dora Fonseca

Algoritmos de inteligencia artificial en farmacogenética: Dra. Eliana Garzón

Experiencia del proyecto MedA (Medicina Personalizada Aplicada) en España: Dr. Adrián Llerena

ONCOGENÉTICA

Terapias Dirigidas por biomarcadores genéticos en oncología: Dr. Ignacio Briceño

Biomarcadores moleculares en cáncer ginecológico para terapia dirigida: Dr. Asid Rodríguez

Pruebas Genómicas en Cáncer: ¿Qué tanto debe saber el genetista y qué tanto debe saber el oncólogo?: Dr. William Mantilla

Registro de cáncer hereditario en Latinoamérica: Dr. Benedito Rossi

TÉCNICAS MOLECULARES

Proyecto Mapa Genoma Brasil: Dr. Benedito Rossi

Análisis del transcriptoma mediante RNA-seq: Aplicaciones actuales y perspectivas: Dr. Oscar Ortega



Estudios de Scores de Riesgo Poligénico: Low-pass WGS vs Arrays de SNP: Proyecto IMPaCT: Dr. Pablo Lapunzina

Nuevas herramientas aplicadas en diagnóstico prenatal: El impacto del NIPT: Dr. Wilmar Saldarriaga

ENDOCRINO Y METABOLISMO ÓSEO

Más allá de la talla: Un viaje hacia el diagnóstico y el tratamiento temprano: Dra. Florencia Pabletich

Precision diagnosis in skeletal dysplasia: Dra. Denise Cavalcanti

Estado del arte en lipodistrofias y manejo actual: Dr. Carlos Estrada

Manejo de precisión en las dislipidemias hereditarias: Dr. Carlos Olimpo Mendivil

GENÉTICA FORENSE Y DE POBLACIONES

Application of NGS in Human Identification: Dra. Filipa Simão

ADN mitocondrial en genética Forense: Dra. Adriana Castillo

Pruebas genéticas en restos antiguos y otros difíciles: Dra. Andrea Casas

Determinación de ancestría en estudios genéticos: Dra. Yeny Posada

NEUROGENÉTICA

Changing history: New approaches to Duchenne Muscular Dystrophy: Dra. Carolina Fischinger Moura de Souza

Evolution and recent advances in the molecular diagnosis of Fragile X Syndrome: Dra. Flora Tassone

Fenilcetonuria: Experiencia en terapias dirigidas y nuevas terapias: Dra. María Amparo Acosta

Genética de los movimientos anormales: Dr. Charles Lourenço

CIENCIAS ÓMICAS

Metagenómica: ¿Más allá del microbioma?: Dra. Marina Muñoz

Metabolómica en cáncer: Aplicación en diagnóstico y tratamiento: Dr. Alejandro Ondo



Descifrando el rol del Microbioma Humano como marcador de salud y enfermedad: Dr. Andrés Pinzón

Métodos para la evaluación epigenómica y sus aplicaciones: (Dra. Leslie Kulikowski)

ENFERMEDADES METABÓLICAS Y DE DEPÓSITO

Experiencia en el diagnóstico y manejo de las MPS desde el consultorio: Acompañamiento de la infancia a la vida adulta: Dra. Sandra Ospina

Experiencia del manejo de las Mucopolisacaridososis en Colombia: El ejemplo en Morquio A: Dra. Liliana Porras

Porfiria aguda en Colombia: Registro nacional, genética y opciones terapéuticas: Dr. Julián Ramírez-Cheyne

Enfermedad de Fabry: ¿Qué estamos haciendo en Colombia?: Dr. Juan Carlos Prieto

ANÁLISIS BIOINFORMÁTICO EN MEDICINA DE PRECISIÓN

Descubrimiento de dianas terapéuticas y fármacos asociados a la medicina de precisión mediante integración multi-ómica e inteligencia artificial: Dr. Andrés López

¿Son confiables los algoritmos de clasificación de variantes?: Dra. Sandra Bello

Medicina personalizada, datos y promesas: Dr. Harvy Velasco

Desarrollo de herramientas bioinformáticas para análisis de datos de secuenciación de ADN de alto rendimiento: Dr. Jorge Duitama

PRESENTACIONES ORALES

TERAPIAS DIRIGIDAS

GANADOR MEJOR PRESENTACIÓN ORAL

Evaluación de la capacidad de infiltración de células mononucleares humanas en esferoides heterotípicos de adenocarcinoma de pulmón A549 y la respuesta inmune generada en condiciones de inflamación y tolerancia

RA Rosero ¹; LD Gutierrez ²; G Salguero ³



¹Estudiante de Maestría en Bioingeniería y Nanotecnología, Universidad Central y Fundación Universitaria de Ciencias de la salud – FUCS; ²Grupo de Ciencias Básicas en Salud-CBS, Fundación Universitaria de Ciencias de la salud-FUCS; ³Unidad de Terapias Avanzadas, Instituto Distrital de Ciencia, Biotecnología e Innovación en Salud – IDCIBIS

Resumen

El adenocarcinoma de pulmón es un problema de salud global importante. A pesar de los avances en inmunoterapia, persiste la resistencia al tratamiento, destacando la necesidad de comprender las interacciones entre el tumor y las células inmunitarias. Las células T juegan un papel crucial en la respuesta inmunitaria contra el tumor, los modelos 3D de esferoides celulares ofrecen una plataforma para investigar su papel en los tumores. El presente estudio investiga la capacidad de infiltración y diferenciación de células mononucleares de sangre periférica (PBMC) en un modelo de esferoides heterotípicos compuestos por adenocarcinoma de pulmón (A549) y fibroblastos de pulmón (MRC-5). Los esferoides se formaron en placas de ultra baja adherencia de 96 pozos durante 24 horas. Posteriormente, se agregaron PBMC activados y no activados y se incubaron durante 96 horas, con la adición de $IL1\alpha$, $IL1\beta$ y $TNF\alpha$ para inducir un ambiente inflamatorio. Se evaluó la capacidad de infiltración de PBMC,

Palabras clave: *Esferoides, cáncer, infiltración, PBMC, inmunomodulación.*

así como las subpoblaciones en los esferoides, por citometría de flujo. Finalmente se identificaron los factores de crecimiento y citoquinas de los sobrenadantes con un ensayo de ELISA de captura tipo sándwich. Bajo estímulo inflamatorio, los análisis de citometría de flujo y del secretoma identificaron patrones de expresión de subpoblaciones de PBMC asociados con la inducción de macrófagos y subconjuntos de células T diferenciadas que cuando se activaron condujeron rápidamente a la supresión inmune. El análisis del secretoma bajo estímulo inflamatorio permitió la identificación de citoquinas que se encuentran en estados inmunosupresores del cáncer. Este estudio permitió un acercamiento a las interacciones inmunológicas que se presentan en los tumores durante la supresión inmune e identifica vías inmunomoduladoras en un modelo celular tridimensional que sugiere una herramienta para estudiar la infiltración y diferenciación de PBMC y podría ser útil para evaluar inmunoterapias in vitro.

Seguimiento a 3 años en pacientes colombianos menores de 7 años con Distrofia Muscular de Duchenne tratados tempranamente con Ataluren



SJ Maradei-Anaya ^{1,2,3}; E Ruiz-Ospina ¹; SM Castellar-Leones ^{3,4}; LY Ladino-Cortes ¹; C Bolaños-Almeida ¹; E Bobadilla-Quesada ¹; C Toro-Navarrete ⁵; B Ortíz-Giraldo ⁶; MA Acosta Aragón ⁷; V Guerra-Araujo; A Álvarez- Montañez ⁸; C Silvera-Redondo ⁹; H Pachajoa ^{10,11}; I Londoño-Ossa ¹²; MJ Torres-Nieto; L Del Río-Ospina ¹³

¹ Junta de Enfermedades Neuromusculares, Fundación Hospital Pediátrico de la Misericordia HOMI, Bogotá D.C. ² Fundación Colombiana para Distrofia Muscular – Coldistrofias, Bogotá D.C. ³ Junta de Enfermedades Neurogenéticas y Neuromusculares, Biotecnología y Genética S.A.S. Biotecgen, Bogotá D.C. ⁴ Departamento de Medicina Física y Rehabilitación, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia Sede Bogotá, Bogotá D.C. ⁵ Comité de Rehabilitación de Antioquia, Medellín ⁶ Unidad de Neurología Pediátrica, Hospital San Vicente Fundación, Medellín ⁷ Hospital Universitario San José E.S.E, Popayán ⁸ Clínica General del Norte, Barranquilla ⁹ Universidad del Norte, Barranquilla ¹⁰ Centro de Investigaciones en Anomalías Congénitas y Enfermedades Raras, Universidad Icesi, Cali ¹¹ Servicio de Genética, Fundación Valle del Lili, Cali ¹² Fundación Clínica Infantil Club Noel, Cali ¹³ Unidad Materno-Infantil del Tolima, Ibagué

Resumen

Introducción: La Distrofia Muscular de Duchenne es una condición fatal que genera debilidad muscular progresiva. Estudios recientes indican que el tratamiento temprano contribuye a mayor preservación de la función motora; Ataluren es una terapia génica para pacientes con mutaciones nonsense (nmDMD) que ha probado retrasar la progresión de la enfermedad. **Descripción de los casos:** Presentamos el desenlace a 3 años de 20 pacientes con nmDMD quienes iniciaron tratamiento temprano con Ataluren, evaluados con el Test de Marcha en 6 Minutos (6MWD), la Evaluación de la Función Ambulatoria de North Star (NSAA) y pruebas cronometradas (TFTs). Los pacientes recibían corticoesteroides diariamente e iniciaron Ataluren a una mediana de edad de 5 años (2años 6años), la mediana de exposición a Ataluren fue 24 meses (5m-67m) al corte de

datos. **Resultados:** En nuestra cohorte el 6MWD mejoró durante los primeros 2 años y luego se estabilizó entre el segundo y el tercer año; se observó una mejoría en el NSAA durante el primer año, seguida por estabilización entre el primer y tercer año; en las TFTs, se observó un incremento en el tiempo para levantarse del suelo, el tiempo para caminar/correr 10metros disminuyó en el primer año y luego incrementó durante los años 1 y 3, y el tiempo para subir 4 escalones incrementó durante el primer año, seguido por un decremento significativo entre los años 1 y 3. **Conclusiones:** Al comparar nuestra cohorte con los estudios de historia natural de la enfermedad, observamos que las trayectorias de progresión de nuestros pacientes fueron menos severas. Dado que todos nuestros pacientes se encontraban en tratamiento con corticoesteroides,



especulamos que estos efectos positivos pueden deberse a la terapia con Ataluren. En nuestra experiencia, iniciar la terapia tempranamente con Ataluren en pacientes

con nmDMD ha probado retrasar la progresión de la enfermedad, permitiendo incluso ganancias funcionales importantes.

Palabras clave: *Distrofia muscular de Duchenne, desenlaces, terapia modificadora, Ataluren.*

FARMACOGENÉTICA

Variantes genéticas y niveles de metilación de genes asociados a respuesta metadona en adictos a heroína.

L Beltrán-Angarita ^{1,2}; C Isaza ²; O Castaño-Ramírez³; J Vélez ⁴; J Henao ²; J Sepúlveda-Arias ²

¹ Facultad Ciencias de la Salud, Unidad Central del Valle del Cauca, Tuluá, Colombia; ² Facultad Ciencias de la Salud, Universidad Tecnológica de Pereira, Pereira, Colombia; ³Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Caldas, Manizales, Colombia; ⁴ ESE Hospital Mental de Risaralda, Pereira, Colombia.

Resumen

Introducción: La terapia de mantenimiento con metadona (TMM) es la estrategia más para el manejo de adictos a heroína, sin embargo, tiene una alta tasa de fracaso y riesgo de cardiotoxicidad. **Objetivo:** Determinar la contribución de variables demográficas, clínicas y genéticas en la respuesta a metadona y en las concentraciones séricas de metadona en pacientes en TMM. **Metodología:** se incluyeron 80 adictos a heroína, de ambos sexos, Se registraron variables demográficas y clínicas y se realizaron test de identificación de heroína en orina. Se realizó genotipificación de SNPs de los genes CYP2B6, ABCB1, SLC6A3, ARRB2, GRIN1, OPRM1 y POR mediante PCR en tiempo real y niveles de metilación de 96 sitios CpG

asociados a estos genes, mediante un panel de Illumina. Enantiómeros de metadona se cuantificaron por HPLC-DAD. **Resultados y discusión:** La muestra incluida es una población joven de 23,5±5 años (el 86% varones), con 5,1±2,9 años de consumo de heroína y 5,3±4 meses de ingreso al TMM, con 41±12mg/día de metadona. Las concentraciones valle de RS-, R- y S-metadona fueron, respectivamente, 168±77, 84±40 y 84±42 ng/ml. Las dos pruebas de orina fueron negativas en el 61,3% (49/80); el descenso en el consumo de cocaína/basuco fue del 83% y el de marihuana, del 30%. Se hallaron asociaciones significativas entre los polimorfismos rs2301364 del gen GRIN1 y concentraciones sanguíneas de S-ime (CC+CT, 4,9±2,2 frente a TT, 3,8±2,2;



$p=0,043$), entre el rs3786047 del gen *ARRB2* y *R-imec* (TT, $5,5\pm 2$ frente a CC+CT, $3,9\pm 2$; $p=0,032$), entre el *CYP2B6* 516G>T y entre los niveles de metilación del gen *CYP2B6* y la respuesta ($0,695\pm 0,164$ vs $0,775\pm 0,137$; $p=0,047$); no obstante, tales asociaciones dejan
Palabras clave: *Metadona*, *cyp2b6*, *metilación*, *ABCB1*.

de ser significativas con la corrección de Bonferroni. **Conclusión:** Los resultados en conjunto sugieren que la enzima *CYP2B6* tiene gran relevancia clínica para establecer la dosis de forma individualizada para cada paciente.

Análisis genético poblacional de variantes moleculares de BCHE en el bloqueo neuromuscular prolongado y un reporte de caso.

S Villamil Cruz ¹; O Echeverría ¹, MP Patiño ¹; F Mendoza ¹; P Manrique ¹; LA Barrios ¹; S Villada ¹; N Contreras ¹; A Morel ¹; D Fonseca ¹

¹Centro de Investigación en Genética y Genómica - CIGGUR, GENIUIROS - Grupo de Investigación, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad Del Rosario, Bogotá, Colombia.

Resumen:

Introducción: La butirilcolinesterasa (BCHE) actúa en el metabolismo de medicamentos anestésicos, las variantes en el gen BCHE se han vinculado a reacciones adversas, incluido el bloqueo neuromuscular prolongado por succinilcolina. La secuenciación de próxima generación (NGS) permite un análisis genómico a gran escala y la identificación de variantes raras asociadas con estas reacciones adversas. **Objetivo:** Este estudio busca realizar un análisis genético poblacional de BCHE en una muestra de la población colombiana y describir el impacto de la NGS en la identificación de variantes raras asociadas con reacciones adversas a la succinilcolina junto con el análisis molecular de un caso de despertar prolongado. **Metodología:** Se realizó

un análisis molecular mediante NGS de un panel de genes asociados a la respuesta anestésica, en una paciente con bloqueo neuromuscular prolongado asociado al uso de succinilcolina. Adicionalmente usando análisis de exoma completo (WES), se identificaron variantes potencialmente patogénicas en BCHE, en 625 individuos sanos. Finalmente, se realizó un análisis estadístico para determinar la frecuencia de estas variantes en la población colombiana. **Resultados:** El análisis genético poblacional reveló que las variantes BCHE-K y BCHE-A, asociadas con una reducción en la actividad enzimática de BCHE, fueron las más frecuentes en la población colombiana (10.2% y 1.3% respectivamente). Se identificaron también



nueve variantes raras potencialmente patogénicas. En el caso clínico reportado, se encontraron dos variantes en el gen BCHE c.435_436insG y c.1699 G>A – Kalow (fenotipo de metabolizador lento), esta última, una variante rara, fue confirmada mediante secuenciación de Sanger.

Conclusiones: La NGS permitió confirmar la causa molecular de la reacción adversa en la

Palabras Clave: *Butirilcolinesterasa, succinilcolina, bloqueo neuromuscular, farmacogenómica, secuenciación de exoma completo.*

paciente. Nuestra perspectiva es validar funcionalmente la variante rara. Nuestro trabajo, resalta la importancia de los perfiles farmacogenómicos para identificar susceptibilidad a reacciones adversas en actos anestésicos. En la población colombiana, se observa una alta frecuencia de variantes asociadas con fenotipos metabolizadores anormales.

ONCOGENÉTICA

Análisis de expresión diferencial con datos de transcriptoma en muestras de pacientes colombianos con cáncer colorrectal

W Montero Ovalle¹; D Ballen Lozano¹; S Serrano Gómez¹

¹ Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia

Resumen

Introducción: En Colombia, el cáncer colorrectal (CCR) ocupa el tercer lugar en incidencia y se posiciona como la quinta causa de muerte por cáncer, convirtiendo el CCR como un problema de salud pública en el país. Diversas alteraciones moleculares y variables clínico-patológicas se han asociado al pronóstico de la enfermedad en distintas poblaciones; sin embargo, no tenemos conocimiento de si hay genes diferencialmente expresados propios de nuestra población que se asocien con el pronóstico del CCR. **Objetivo:** Realizar un

análisis de expresión diferencial a partir de datos de RNA-seq obtenidos de muestras de tejido embebidos en parafina y fijados con formalina (FFPE) de pacientes colombianos con CCR. **Metodología:** Se incluyeron 5 pacientes diagnosticados con CCR entre 2010-2014 en el Instituto Nacional de Cancerología. De cada uno se obtuvo tejido tumoral y tejido no tumoral para realizar RNA-seq a 100X de profundidad. El análisis bioinformático se realizó empleando fastqc, cutadapt, ribodetector y STAR en servidor Linux. El paquete de DESeq2 en RStudio fue utilizado



para realizar el análisis de expresión diferencial entre muestras tumorales vs. no tumorales. Se consideró una expresión diferencial significativa usando una p-ajustada por $FDR \leq 0,05$ y un log fold change de 2. **Resultados y discusión:** Se obtuvo una lista de genes diferencialmente expresados, de los cuales se destacan 5 expresados a la baja: B3GNT6 (LFC: -10,66; padj=0,0093), ITLN1 (LFC: -6,23; padj=0,0231), NR3C2 (LFC: -3,34; padj=0,0231), NLGN1 (LFC: -0,46; padj=0,0301), CEACAM7 (LFC: -5,91; padj=0,0301); y un gen sobreexpresado: RPL9 (LFC:5,44; padj=0,0267). Estos genes
Palabras clave: *Neoplasia colorrectal, expresión diferencial, bioinformática, muestras FFPE, RNA-seq.*

han sido previamente caracterizados y asociados al pronóstico de esta enfermedad en otras poblaciones. **Conclusiones:** Fueron hallados 6 genes diferencialmente expresados empleando RNA-seq en muestras FFPE. Estos genes han sido asociados a la progresión y pronóstico de CCR en estudios previos, pero no han sido evaluados en población colombiana. Como perspectivas planteamos continuar con los análisis aumentando el número de muestras y evaluando su asociación e impacto en el pronóstico de la enfermedad.

Mutación germinal en RET F555C asociada a carcinoma medular de tiroides y susceptibilidad a la enfermedad de Hirschsprung en una paciente colombiana: reporte de caso

LV Carvajal^{2,3}; S Bonilla^{2,3}; LE Prieto¹; JA Nastasi^{2,3}; LX Rodriguez^{2,3}

¹ Centro de investigaciones clínicas, Hospital Universitario Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia; ² Departamento de Genética humana, Hospital universitario Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia; ³ Facultad de Ciencias de la salud, Universidad Icesi, Cali, Colombia

Resumen

Introducción: El carcinoma medular de tiroides (CMT) es un tumor neuroendocrino poco común. La patogénesis del CMT hereditario está causada por mutaciones del protooncogén RET. Mutaciones específicas de la línea germinal están estrechamente asociadas con el genotipo-fenotipo, que afecta

el momento de aparición de la enfermedad y la agresividad del tumor. Algunas mutaciones en el gen RET afectan el desarrollo de las neuronas entéricas parasimpáticas, provocando aganglionosis intestinal con obstrucción intestinal y megacolon congénito (enfermedad de Hirschsprung); 30-70% de



los pacientes con esta enfermedad tienen mutaciones en RET. Descripción del caso clínico: Paciente femenina de 28 años con antecedente de megacolon aganglionar diagnosticado a los dos días de nacida y cáncer medular de tiroides a los 27 años, adicionalmente con antecedentes familiares de cáncer. Acude a cita de oncogenética de una institución de alta complejidad del suroccidente colombiano en la cual se solicitó panel multigen síndrome de predisposición cáncer hereditario, con reporte de variante sinónima en gen RET c.1664T>G; p. Phe555Cys en heterocigosis. Se reporta el primer caso colombiano con esta variante asociada con carcinoma medular de tiroides y susceptibilidad a la enfermedad de Hirschsprung. Resultados y discusión: Se presenta una nueva variante en el gen RET en una paciente Colombiana, asociada con Palabras clave: *Carcinoma medular de tiroides, RET, enfermedad de Hirschsprung, cáncer hereditario*

carcinoma medular de tiroides y susceptibilidad a la enfermedad de Hirschsprung en comparación a otro caso reportado en ClinVar de una familia con cinco individuos y criterios clínicos para MEN2 sin asociación con la enfermedad de Hirschsprung, con este reporte de caso damos sustento a la patogenicidad a nivel genómico de esta variante la cual ya fue reportada por nosotros en ClinVar y fue reclasificada a probablemente patogénica. Conclusiones: Reportamos una nueva variante en el gen RET relacionada con carcinoma medular de tiroides y susceptibilidad a la enfermedad de Hirschsprung. Se necesitan estudios adicionales para dilucidar la correlación entre la mutación F555C y los tumores específicos de neoplasia endocrina múltiple tipo 2.

TÉCNICAS MOLECULARES

Análisis genético para la estimación de ancestría utilizando un panel de diagnóstico clínico

YT Zambrano ¹; A Mejía-García ³, PD Morales ¹; CA Orozco ¹; JL Rodríguez-Castillo ^{1,2}; SJ Gómez-Serrano ¹

¹ Instituto Nacional de Cancerología – Bogotá Colombia; ² Fundación Santafé de Bogotá – Colombia; ³ Departamento de genética humana, Universidad de McGill, Montreal, QC – Canadá

Resumen

Introducción: La ancestría genética es un determinante biológico en las disparidades en

cáncer, un aspecto subestimado en el auto reporte de raza u origen étnico. La



investigación en cáncer orientada a la ancestría genética requiere métodos sólidos y replicables. Actualmente, técnicas como WES, RNA-seq se emplean para la inferencia de la ancestría. La reciente implementación de paneles de diagnóstico clínico junto con enfoques bioinformáticos emerge como una herramienta útil para esta estimación, mejorando la inclusión de poblaciones subrepresentadas promoviendo el avance en la comprensión del cáncer. **Objetivo:** Evaluar la utilidad de un panel de diagnóstico clínico para la estimación de ancestría genética. **Metodología:** Analizamos una cohorte de 116 pacientes con diagnóstico primario de cáncer de mama triple negativo y cáncer de ovario seroso de alto grado que acudieron al Instituto Nacional de Cancerología entre 2018 y el 2023. La inferencia de la ancestría genética se realizó a partir de archivos FASTq resultantes de la secuenciación de sangre periférica del para la evaluación del panel diagnóstico

Palabras clave: *Cáncer, ancestría genética, panel de diagnóstico, diversidad genética.*

TruSight™ Hereditary Cancer Panel con 106 genes asociados al riesgo genético de cáncer. En el análisis bioinformático se siguió el flujo de trabajo de GATK para el llamado de variantes, PLINK para el QC de los SNPs y ADMIXTURE usando k= 3 poblaciones de referencia para estimar la ancestría. **Resultados:** Un total de 1954 SNPs fueron identificados en las regiones secuenciadas con el panel y tuvieron una tasa de genotipado de 0,99. La estimación de la ancestría en los pacientes evaluados fue 47% EUROPEO, 45% INDIGENA y 3% AFRICANO, lo cual ha sido reportado previamente para la población colombiana. **Conclusión:** Nuestros hallazgos resaltan la utilidad del análisis bioinformático del panel de diagnóstico clínico en la estimación de la ancestría genética. Esto abre la puerta a la implementación de métodos disponibles clínicamente para abordar la ancestría genética

Caracterización clínica y molecular de pacientes con hipoacusia pre y postlingual en la clínica de otogenética del Hospital Universitario del Valle.

GJ Escobar-Barona ¹; V Montañez-Azcárate ¹; J. Ramírez-Cheyne ¹; FJ Gonzalez-Eslait ¹; D. González-Duque ¹

¹ Universidad del Valle

Resumen

Introducción: La pérdida auditiva congénita es común. Alrededor del 60% de los casos son

monogénicos, siendo GJB2 y SLC26A4 los genes más afectados. Sin embargo, no existen



estudios poblaciones que documenten la etiología molecular en Latinoamérica, por lo que se busca caracterizar la variabilidad genética en un grupo de pacientes atendidos en la consulta de otogenética de un centro de alta complejidad en Cali, Colombia. **Metodología:** Estudio descriptivo retrospectivo de corte transversal. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de hipoacusia pre o post lingual que asistieron a la consulta de otogenética en el Hospital Universitario del Valle (HUV) entre enero de 2020 a febrero 2024. Se recolectaron datos de

Palabras clave: *Hipoacusia, otogenética, MTRNR-1, GJB2*

historias clínicas. **Resultados y Discusión:** Se incluyeron 52 pacientes. Se encontró causa monogénica en 15 de ellos (28.8%) y solo dos pacientes con alteración del gen GJB2, siendo el principal el MTRNR1. Otros genes encontrados y/o trastornos monogénicos fueron GATA3, MYH14, enfermedad de Fabry y Síndrome de Stickler. **Conclusiones:** Este trabajo constituye la primera aproximación a la caracterización molecular de la etiología de la hipoacusia en esta zona del país. Se requieren más estudios con mayores tamaños de muestra.

ENDOCRINO Y METABOLISMO ÓSEO

Pseudohipoparatiroidismo, reporte de caso.

D Rodríguez ¹; JA Mosquera ¹; C Vernaza ²; AM Matallana ²; G Matta ⁴; J Ramírez ³

¹ Estudiante de medicina, Universidad del Valle, Cali, Colombiana; ² Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario del Valle, Cali, Colombia; ³ Docente, Universidad del Valle, Cali, Colombia; ⁴ Residente de pediatría, Universidad del Valle, Cali, Colombia.

Resumen

Introducción: El Pseudohipoparatiroidismo (PHP) es un grupo de endocrinopatías autosómicas dominantes caracterizadas por resistencia multihormonal, principalmente a PTH; clínicamente pueden presentar fenotipo de osteodistrofia de Albright (AHO) y en casos raros pueden coexistir con el Síndrome de Beckwith-Wiedemann (BWS). **Descripción del caso:** Paciente de 15 años valorado en Endocrinología y Genética del Hospital

Universitario de Valle. Al mes de vida presentó un cuadro gastrointestinal agudo asociado a hipocalemia e hipocalcemia; dos semanas después presentó crisis epilépticas con hallazgo de calcificaciones intracerebrales bilaterales, TSH elevada y T4 normal. Se diagnosticó hipotiroidismo primario subclínico. A los 2 meses de edad, por macroglosia, hernia umbilical e hipoglicemia se sospechó de BWS (Score 4).



Posteriormente por obesidad central, cara redonda, braquidactilia, discapacidad intelectual y talla baja, se evaluó metabolismo fosfocálcico encontrando hipocalcemia, hiperfosfatemia, PTH elevada y vitamina D baja, cariotipo 46, XY y FISH negativo para BWS. Se sospechó Pseudohipoparatiroidismo, se realizó secuenciación y MLPA del gen GNAS, encontrándose variante c.1087C>T; p. His363Tyr heterocigota, probablemente patogénica, compatible con PHP1a. Se instauró manejo. Resultados y discusión: El gen GNAS tiene impronta paterna en diversos tejidos, por lo que la pérdida de la copia heredada de la madre reduce la respuesta mediada por proteína G, dando como Palabras clave: *Pseudohipoparatiroidismo, hormona paratiroidea, resistencia multihormonal, autosómica dominante, GNAS*

resultado hipotiroidismo, hipogonadismo, hipocalcemia, hiperfosfatemia y rasgos AHO. El paciente reportado es compatible con PHP1a, con la variante heredada en el alelo materno. En la literatura se han descrito cuatro casos de PHP tipo 1b en asociación con BWS aun en ausencia de AHO. Conclusión: Se debe considerar el PHP1a dentro de los diagnósticos diferenciales de hipotiroidismo asociado a talla baja y braquidactilia. Por otro lado, aunque en este paciente no se confirmó molecularmente BWS, consideramos que es fundamental la realización temprana de estudios de metabolismo fosfocálcico en los niños con BWS.

Análisis del perfil genotípico y fenotípico de MODY en un centro de alta complejidad de Cali-Colombia.

SE Sinisterra-Díaz¹; E Gómez²; DM Vasquez-Forero¹, I Madariaga¹; H Pachajoa^{2,3}

¹ Facultad de Ciencias de la salud, Universidad Icesi, Cali-Colombia; ² Centro de Investigación en Anomalías Congénitas y Enfermedades Raras (CIACER), Universidad Icesi, Cali-Colombia; ³ Servicio de Genética clínica, Hospital universitario Fundación Valle del Lili, Cali-Colombia.

Resumen

Introducción: La diabetes juvenil de inicio en la madurez (MODY) representa hasta el 5% de casos de diabetes en el mundo. Es un grupo de trastornos hereditarios con heterogeneidad clínica y genética, generalmente de herencia autosómica

dominante, caracterizados por diabetes mellitus no autoinmune en individuos menores de 35 años con antecedentes familiares de diabetes. Objetivo: Determinar frecuencia y describir características sociodemográficas, clínicas y moleculares de



pacientes con MODY en una institución de referencia en Cali-Colombia entre 2012-2023.

Metodología: Estudio observacional transversal retrospectivo. Se incluyeron pacientes ambulatorios de cualquier edad derivados a consulta de genética bajo sospecha de diabetes monogénica. Se seleccionaron pacientes con diagnóstico clínico-molecular de MODY para quienes se calculó la probabilidad MODY. Se realizó análisis estadístico, incluido subgrupos, y evaluación del espectro molecular de las variantes encontradas. **Resultados y discusión:** Fueron evaluados 17 pacientes, 58.8% mujeres, mediana de edad al diagnóstico de 15 años con Hb1Ac de 6,5% y todos con antecedentes familiares. Sólo dos pacientes tuvieron complicaciones asociadas a diabetes. A nivel farmacológico, 2 recibían insulina y 10 exclusivamente

hipoglucemiantes orales. Al 64,7% (11) se les indicó exoma dirigido, el resto otro tipo de estudio. El principal gen afectado fue GCK (11), seguido de HNF1A (4) con variantes missense mayoritariamente, similar a lo reportado en la literatura. La mayoría de variantes en GCK están localizadas en el dominio large del exón 6; y en este subgrupo, sólo un paciente no obtuvo puntuación superior al 75,5% en la calculadora MODY. **Conclusiones:** Realizar estudios genéticos para establecer el diagnóstico de MODY representa una herramienta invaluable para personalizar el tratamiento clínico y detectar tempranamente a familiares afectados. Además, la aplicación de la calculadora MODY emerge como una herramienta útil en la evaluación de la probabilidad de MODY en pacientes con diabetes, contribuyendo así a una mejor gestión de la enfermedad.

Palabras clave: *Diabetes juvenil de inicio en la madurez; MODY; MODY relacionada con glucoquinasa, MODY 3; Diabetes monogénica.*

NEUROGENÉTICA

Síndrome de Lamb Shaffer: primer caso reportado con la variante c.567delA (p. Thr191Leufs*5) en el gen SOX5.

LV Silva ¹; D Contreras ¹; GA Contreras ²

1.Escuela de Medicina. Facultad de Salud. Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga, Colombia.

Resumen

Introducción: El síndrome de Lamb Shaffer (LSS), (OMIM #616803), es una alteración

genética del neurodesarrollo causada por la haploinsuficiencia del gen SOX5, ubicado en el



cromosoma 12p12.1. El LSS se caracteriza por presentar retraso global del neurodesarrollo, alteraciones del lenguaje, del comportamiento (espectro autista e hiperactividad) y rasgos faciales dismórficos. Este síndrome presenta expresividad variable y una prevalencia estimada de $<1/1.000.000$. Descripción del caso clínico: Paciente de 13 años de edad, sin consanguinidad parental, antecedente de tío paterno con epilepsia, tía materna con trastorno cognitivo y primo materno con autismo. Presentó retraso del neurodesarrollo y a la edad de 18 meses presentó evento caracterizado por cianosis peribucal y atonía. Fue valorada por Neuropediatría quien realiza electroencefalograma que reportó: epilepsia focal parietal derecha. Requirió manejo con ácido valproico. Posteriormente presentó alteraciones en el comportamiento, poco contacto visual. A los 7 años diagnosticaron trastorno cognitivo. Es remitida a Genética, se evidencian anomalías menores faciales sin criterios para algún síndrome y se decide Palabras clave: *Síndrome de Lamb Shaffer. Trastornos del neurodesarrollo. SOX5. Factores de transcripción SOXD.*

solicitar estudio exoma trío. Resultados y Discusión: se reportó la variante: c.567delA (p. Thr191Leufs*5) heterocigota en el gen SOX5 de novo. Las variantes localizadas en el dominio HMG son catalogadas como patogénicas debido a que esta es la porción funcional central del factor de transcripción (unión a ADN), por tanto, variantes que generen proteína truncada con compromiso de este dominio, han sido clasificadas como patogénicas. La variante de la paciente no ha sido reportada en la literatura, pero teniendo en cuenta los criterios ACMG se clasifica como patogénica. En una cohorte de pacientes descritos se encuentra un caso de variante nonsense cercana a la reportada en nuestra paciente con características fenotípicas similares. Conclusiones: Se reporta una nueva variante en el gen SOX5 causante del LSS. Es importante conocer esta condición para poder establecer pronóstico, manejo interdisciplinario y asesoría genética.

Transcriptómica aplicada a subtipos histológicos de cáncer cervical: Expresión diferencial de genes codificantes para subunidades β de canales de sodio dependientes de voltaje.

AL Cortés-Loaiza ¹; J Rojas-Díaz ²; GT Rodríguez-Rey ²

¹ Programa de Biología, Universidad de Caldas, Manizales, Colombia; ² Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Caldas, Manizales, Colombia

Resumen



Introducción: Los canales de sodio dependientes de voltaje (NaV) constan de una subunidad α asociada con una/dos subunidades β . Estudios recientes han relacionado diferencias de expresión de estas subunidades con características del cáncer. Por otro lado, el cáncer cervical (CaC) tiene una subclasificación histológica según la región del cérvix en la cual se desarrolla.

Objetivos: Determinar la expresión diferencial de los genes codificantes para las subunidades β de los canales NaV (NaV β s) en los subtipos histológicos más comunes del cáncer cervical: carcinoma de células escamosas (SCC) y adenocarcinoma (AC). **Metodología:** Se obtuvieron perfiles transcriptómicos RNA-seq de tumor primario de mujeres diagnosticadas con CaC y tejido normal del cérvix (no adyacente a tumores), de los repositorios GDC y GTEx. Se realizó el análisis de expresión diferencial mediante el método Limma, comparando la expresión de los subtipos histológicos con su respectivo tejido normal y entre los subtipos. **Resultados y**

Palabras clave: *Perfiles transcriptómicos, RNA-seq, cáncer cervicouterino, adenocarcinoma y carcinoma de células escamosas*

discusión: Se encontraron diferencias significativas en la expresión las NaV β s. Estos genes se encuentran subexpresados en AC y SCC con respecto al tejido normal, endocérvix y ectocérvix. Las NaV β s pueden actuar como moléculas de adhesión celular, por lo que su subexpresión podría favorecer la progresión del cáncer. Por otro lado, al comparar las NaV β s entre SCC y AC; se encontró que el SCC tiene niveles de expresión más altos para las subunidades NaV β 2, NaV β 3 y NaV β 4 y bajos para NaV β 1, que el AC. El abatimiento de NaV β 4 en líneas celulares de CaC, aumenta su capacidad invasiva; por otro lado, la subexpresión de NaV β 1 en CaC le otorga una mayor capacidad de migración a las células cancerosas. Estos resultados le conferirían a cada subtipo histológico unas características clínicas diferentes. **Conclusiones:** Los resultados encontrados aportan en la comprensión de las diferencias clínicas entre subtipos histológicos de CaC y en la subclasificación molecular de las pacientes.

Empleo de metabolómica no dirigida, permite diagnosticar deficiencia de Acil-CoA deshidrogenasa de cadena Media (MCAD) como segunda enfermedad metabólica, en adulta con diagnóstico previo de Maroteaux-Lamy.

LA Lizcano ¹

¹ Neurogenética y desórdenes metabólicos hereditarios. Genética Humana EU.



Resumen

Introducción: Es raro encontrar afectados simultáneamente por dos enfermedades metabólicas. Es frecuente que cuando ya existe un diagnóstico, otros eventos de salud erróneamente se asocien con éste. Presento el caso de una mujer de 20 años en tratamiento durante 11 años para mucopolisacaridosis tipo VI, quien presentaba crisis metabólicas atribuidas erróneamente a la enfermedad por depósito y a la terapia de remplazo enzimático. **Descripción del caso:** Paciente con episodios graves de hipoglicemia. Consideran que se trata de efectos adversos de la medicación y solicitan 2º concepto después de suspenderla. Se evaluaron más de 1000 folios. Hipoglicemia fue investigada entre otros, con resonancia de silla turca, cortisol, insulina, péptido C, TAC de abdomen y pelvis, ecografía abdominal, gammagrafía para reflujo gastroesofágico, sin encontrar alguna causa, concluyendo como evento adverso de la medicación. Nunca incluyeron cuerpos cetónicos ni amonio. En un evento realizaron parcial de orina que no evidencia cetonuria. Tiene estudio de ADN para desórdenes metabólicos normal. Para MPS no tiene confirmación molecular. **Resultados y discusión:** Postulo episodios de hipoglicemia
 Palabras clave: *Metabólica, MCAD, Maroteaux-Lamy, hipoglicemia, evento adverso.*

hipocetósica y coexistencia de dos enfermedades distintas. Por estudio de ADN normal, realicé metabólica no dirigida, demostrando compromiso de vías de cetogénesis y cetólisis, originadas en isoleucina, leucina y en el catabolismo de ácidos grasos.

Nuevo análisis de ADN demuestra:

En homocigosis variante probablemente patogénica ACADM c.683C>A.

En homocigosis variante patogénica ACADM c.1247T>C.

En homocigosis VUS ARSB c.683C>A

Confirmando diagnóstico de MCAD, por dos variantes deletéreas, ambas en homocigosis. MPS VI se puede atribuir a la variante ARSB, más actividad enzimática anormal en leucocitos. Se inició tratamiento de MCAD y se reinició terapia de remplazo enzimático. **Conclusiones:** En pacientes con enfermedades raras, existe el riesgo de atribuir equivocadamente eventos de salud al diagnóstico de base, ocasionando riesgos. Se resalta la importancia de investigar exhaustivamente todos los eventos clínicos.

OTROS



Variante en el DEAF1, asociada al síndrome de VULTO-VAN SILFHOUT DE VRIES.

NA Gaviria ¹; H Ostos ²; JJ Valencia ¹

¹ Estudiante de medicina, Universidad Surcolombiana. NEIVA-HUILA ² Médico Magíster en Genética Docente, Universidad Surcolombiana, Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo.

Resumen

Las variantes en el gen DEAF1 están asociadas con el síndrome de VULTO VAN SILFHOUT-DE VRIES, con un patrón de herencia autosómico dominante, y con trastorno del neurodesarrollo con hipotonía y deficiencia del lenguaje expresivo. Descrito por primera vez en 2014. Actualmente, se han revisado 27 casos en la literatura mundial. Presentación de caso clínico: Paciente masculino de 8 años, padres no consanguíneos. 39 semanas de gestación. Sedestación 6 años. a los 8 meses, marcha a los 7 años, no vocaliza muy bien. Examen físico: Talla 118 cm, perímetro cefálico de 52 cm. cabeza: cráneo dolicocefálico frente prominente, estrecha, orejas desplegadas, ojos epicantero bilateral, hipertelorismo, nariz pequeña respingada, puente bajo, retrognatia. genitales: masculinos, fimosis, extremidades: equinovaro bilateral, mayor lado derecho; manos tendencia flexión, especialmente en pulgares es mayor en mano derecha, tendencia a mover menos lado derecho, neurológico: pares bien, fuerza conservada, reflejo tendón hiperreflexia rotuliana +++/++++; piel: se evidencia xerosis en pies. RNM (2017) hipomielinización transitoria, hiperintensidades en t2 y falix supratentorial,

disgenesia de cuerpo calloso, agenesia septum pellucidum en lóbulos frontal izquierdo, nivel subcortical se observa alteración de formación de corteza y sustancia blanca. radiografías (2017); carpograma edad cronológica 9 meses, edad ósea un año. se observa acortamiento con ensanchamiento de falanges, en radiografía de fémur, tibias, perones se observa aumento de metáfisis están encopadas; en columna hay angulación cifótica en unión dorso lumbar. cariotipo 46, XY [25] normal. Hibridación genómica: arr (1-22) x2, (X, Y) x1 normal. Resultados y discusión: Exoma clínico: se encontró alteración en gen DEAF1 en ADN alteración: NM_021008.4 c.74T>G EN PROTEINA NP_066288.2 p. Val25Gly, heterocigota, de significado clínico incierto. Las variantes en este gen se han asociado al síndrome VULTO-VAN SILFHOUT -DE VRIES (MIM615828) con patrón de herencia autosómico dominante. Teniendo en cuenta la clínica, los resultados de los estudios moleculares, el inicio de la sintomatología, la edad de diagnóstico, y los síntomas más comunes dentro de este síndrome, encaja con lo que se encuentra reportado en la literatura. Las variantes probablemente patogénicas en el gen DEAF1



han sido asociadas con el síndrome de VULTO-VAN SILFOUT-DE VRIES de herencia autosómica dominante, lo cual concuerda con la variante detectada en el exoma clínico de nuestro paciente. **Conclusión:** Se encontró una variante de NOVO probablemente

Palabras clave: *VULTO-VAN SILFOUT-DE VRIES, DEAF1, trastorno del lenguaje.*

patogénica en heterocigosis en el gen DEAF1, asociada al síndrome de VULTO-VAN SILFOUT-DE VRIES, no descrita ni en la literatura científica ni en ninguna base de datos genómica.

Concomitancia de dos síndromes genéticos en un paciente colombiano: delección 9p21 y colestasis intrahepática familiar progresiva tipo 2.

LV Carvajal ^{2,3}; S Bonilla ^{2,3}; LE Prieto ¹; V Botero ⁵; LX Rodriguez ^{2,3}; H Pachajoa ^{2,3,4}

¹ Centro de investigaciones clínicas, Hospital universitario Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia; ² Departamento de Genética humana, Hospital universitario Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia; ³ Facultad de Ciencias de la salud, Universidad Icesi, Cali, Colombia. ⁵ Centro de Investigaciones en Anomalías Congénitas y Enfermedades Raras, Universidad Icesi, Cali, Colombia; ⁴ Departamento de Gastroenterología y Hepatología pediátrica, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia

Introducción: El síndrome por delección 9p, es una anomalía cromosómica infrecuente, caracterizada por ser polimalformativo y por retraso del desarrollo psicomotor. Por otro lado, la colestasis intrahepática familiar progresiva tipo 2 (CIFP2) es un trastorno autosómico recesivo poco común causado por mutaciones en el gen ABCB11, caracterizado por colestasis con gamma-glutamil transferasa (GGT) baja, hepatoesplenomegalia y prurito. **Descripción del caso:** Masculino producto de madre primigestante, de padres no consanguíneos, gestación sin complicaciones, al examen físico con hipotonía generalizada, sutura metópica, trigonocefalia, fisuras palpebrales inclinadas hacia arriba, pliegue del epicanto bilateral,

dorso nasal deprimido, nariz pequeña con narinas antevertidas, hipoplasia medio facial, filtrum largo, pabellones auriculares implantación baja con plegamiento del hélix, dedos de la mano y pies largos y delgados; se realiza cariotipo bandedo G en sangre periférica con reporte de 46,XY,del(9)(p21). A la semana del nacimiento, paciente con emesis recurrente, ictericia y falla en el crecimiento, estudios con bilirrubina directa y transaminasas elevadas, GGT en rangos normales, ecografía de hígado normal, biopsia hepática con hallazgos de patrón de ductopenia con proliferación ductular, transformación gigantocelular, colestasis hepatocitaria y fibrosis con algunos septos incompletos. Se solicita exoma individual con



reporte de dos variantes en gen ABCB11 c.251G>A, p. (Gly84Asp) y c.132_133 del, p. (Arg44SerfsTer14); clasificadas como variante de significado incierto y variante probablemente patogénica respectivamente. El análisis de CNVs reporta una deleción en heterocigosis (pérdida de 1 copia) de 17.240.380 Kb, con coordenadas genómicas chr9:154699-17395079 que incluye 70 genes OMIM Resultados y discusión: Se reporta el primer paciente con concomitancia de dos Palabras clave: *Deleción 9p, colestasis intrahepática familiar progresiva tipo 2, ABCB11, trigonocefalia*

síndromes genéticos de baja prevalencia, una deleción 9p diagnosticada por cariotipo bandeado G, y colestasis intrahepática familiar progresiva tipo2. Conclusiones: Se presenta un caso con dos condiciones genéticas infrecuentes, y se enfatiza la importancia de buscar un segundo síndrome genético en pacientes con fenotipo no compatible completamente con un primer síndrome genético

POSTERS

FARMACOGENÉTICA

GANADOR MEJOR POSTER

Importancia del perfil farmacogenético en un paciente con epilepsia e hiperamonemia.

LF Rodriguez ¹; DA Otero ¹

¹ Grupo GENuino. GencellPharma

Resumen

Introducción: Los desórdenes convulsivos asociados con SCN1A tienen un amplio espectro fenotípico convulsivo, que expresan marcada heterogeneidad genética; pero que no se han asociado con encefalopatía hiperamonémica como complicación relacionada. Presentación del caso: Paciente femenina de 12 años con diagnóstico de síndrome de Dravet, a quien se le realizó

estudio de array CGH identificando una deleción patogénica de 1.67 Mb en la región cromosómica 2q24.3, que explica su cuadro clínico de epilepsia en el extremo más severo del espectro fenotípico de epilepsia asociada con SCN1A, gen que está incluido en su totalidad en esta deleción. De manera llamativa, la paciente presentó tres episodios de hiperamonemia severa, presuntamente



asociados con el uso de ácido valproico. Conociendo que esta no es una manifestación propia del síndrome de Dravet asociado con SCN1A, se decidió la realización de estudio farmacogenético mediante NGS, cuyo resultado evidenció que la paciente es portadora homocigota del haplotipo CYP2B6*6 y del alelo UGT2B7*2 (rs7439366), que la condicionan como pobre metabolizadora para moléculas como el valproato. Resultados y discusión: Se ha descrito que los pacientes con este perfil farmacogenético son metabolizadores lentos de moléculas como el valproato, lo que puede generar una alteración en la farmacocinética del ácido valproico, llevando a un aumento de sus niveles plasmáticos al inhibir el N-acetil-
Palabras clave: *Farmacogenética, epilepsia, encefalopatía hiperamonémica, SCN1A, pobre metabolizador.*

glutamato y disminuyendo su glucuronidación, potenciando así los efectos adversos del medicamento, entre los que se ha reportado encefalopatía hiperamonémica. Conclusiones: Este caso demuestra la importancia de evaluar el contexto clínico y farmacológico de los pacientes con enfermedades complejas, en quienes independientemente de tener o no una etiología genética establecida, debe tenerse en cuenta que no todas las manifestaciones clínicas pueden estar asociadas con su diagnóstico principal y que el perfil farmacogenético es relevante en determinar potenciales respuestas a medicamentos y el riesgo de eventos adversos asociados con tratamiento.

Herramienta digital para soporte a la toma de decisiones en salud pública de precisión a través de la farmacogenómica poblacional, en Colombia.

AR Borbón-Orjuela ¹; JA Robles²; LF Fuentes ², AF Lugo², MP González ², A Matamoros-Palma ³, JC Briceño ⁴, A Valderrama-Aguirre ⁵, M Linares-Vásquez ⁶ & Consorcio CÓDIGO-Colombia ⁷

¹ M.Sc. Candidata a Doctora en Gestión de la Innovación Tecnológica. Universidad de Los Andes. Bogotá Colombia. ² Estudiante de Ingeniería de Sistemas y Computación. Universidad de Los Andes. Bogotá Colombia. ³ M.Sc. Grupo Instituto de Investigaciones Biomédicas. Facultad de Ciencias, Universidad de los Andes. Bogotá DC, Colombia. ⁴ M.Sc., Ph.D. Profesor Titular. Departamento de Ingeniería Biomédica. Director Programas en Gestión de la Innovación Tecnológica. Universidad de Los Andes. Bogotá Colombia. ⁵ M.Sc., Ph.D. Profesor Asistente. Departamento de Ciencias Biológicas, Facultad de Ciencias. Director grupo Instituto de Investigaciones Biomédicas. Universidad de Los Andes. Bogotá Colombia. ⁶ Ph.D. Profesor Asociado. Departamento de Ingeniería de Sistemas y Computación, Facultad de Ingeniería, Universidad de los Andes, Bogotá, Colombia. ⁷ Consorcio CÓDIGO-Colombia: codigo.biosci.gatech.edu/



Resumen

Introducción: La salud pública de precisión emplea datos poblacionales para conformar pequeños grupos objetivo de intervenciones en salud pública. La farmacogenómica estudia cómo la información genética afecta la respuesta a los medicamentos. En Colombia, el uso de esta información para mejorar las intervenciones terapéuticas en salud pública es clave debido a la diversidad genética producto del mestizaje. Sin embargo, su implementación se ve limitada por dificultades en almacenamiento, análisis y visualización de datos. **Objetivo:** Proporcionar a los tomadores de decisiones una herramienta tecnológica para soporte a la salud pública de precisión a través de la farmacogenómica poblacional. **Metodología:** Se seleccionó la base de datos PharmGKB y se identificó la información categorizada como 1A, es decir con mayor nivel de evidencia científica de la relación variantes-medicamentos. Se contó con la información de proyectos genéticos aportada por el director del Consorcio CÓDIGO-Colombia. Mediante un proceso de desarrollo iterativo, se diseñó y construyó un sistema web que permite acceder a la información farmacogenómica y generar análisis a nivel

poblacional. **Resultados y discusión:** La herramienta Predicción-Colombia está alojada en la URL <https://prediccioncolombia.virtual.uniandes.edu.co/>. Permite identificar frecuencias genotípicas específicas por departamento, facilitando la obtención de datos sobre la diversidad genética en diferentes regiones del país; también proporciona gráficos de ancestría según variantes genéticas, mostrando la composición genética del departamento; y permite la búsqueda de información por medicamento, facilitando la identificación de genes asociados, variantes genéticas y recomendaciones de tratamiento para diferentes genotipos. Además, la herramienta tiene las siguientes funcionalidades: (i) acceso a través de cuenta autorizada; (ii); cargue de información poblacional a través de archivos VCF (iii); validación de información cargada y (iv); administración de usuarios. **Conclusiones:** Hemos desarrollado Predicción-Colombia, herramienta piloto para tomar decisiones farmacogenómicas a nivel poblacional en Colombia, que puede usarse para apoyar decisiones en salud pública de precisión.

Palabras clave: *Farmacogenómica, farmacogenética poblacional, salud pública de precisión, medicina de precisión, genética*



Frecuencias alélicas y genotípicas de 8 variantes farmacogenéticamente relevantes en tres muestras de población colombiana.

LF Rodríguez ¹; LK Yunis ²; A Linares ³; JJ Yunis ⁴

¹ Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia, Instituto de genética; ² Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia, Servicios Médicos Yunis Turbay y Cía SAS; ³ Universidad Nacional de Colombia, Grupo Oncohematología pediátrica; Fundación HOMI Hospital de la Misericordia, Hematología/Oncología; Clínica Infantil Colsubsidio; ⁴ Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia, Instituto de Genética; Servicios Médicos Yunis Turbay y Cía. SAS Instituto de Genética

Resumen

Antecedentes: Colombia es un país multiétnico donde predomina la población con mezcla europea; sin embargo, el 6.8% de la población es afrodescendientes y el 4.4% son amerindios. Este nivel de mezcla puede tener una influencia en el perfil farmacogenético tanto de la población colombiana como de las subpoblaciones que aquí habitan. **Objetivo:** Se determinó la distribución de las frecuencias alélicas y genotípicas de las variantes rs1045642 (3435C>T), rs1128503 (1236G>A) y rs2032582 (2677G>T/A) en ABCB1; rs2072671 (79A>C) y rs532545 (451C>T) en CDA y rs2306744 (-201C>A) en DCK, y la presencia o ausencia de los alelos GSTT1 y GSTM1, que se han asociado con respuesta a medicamentos. **Métodos:** Se realizó un ensayo de SNaPshot y se determinó la presencia o ausencia de los alelos GSTT1 y GSTM1

mediante PCR convencional, en una muestra de 150 individuos de cada población, colombiana mezclada, afrodescendientes y amerindios. **Resultados y discusión:** Tras el análisis estadístico de frecuencias alélicas y genotípicas, desviación del HWE y análisis pareado de Fst, no se encontró subestructura genética en los grupos analizados y se encontraron diferencias estadísticas entre las frecuencias alélicas y genotípicas en los tres grupos de población. **Conclusiones:** Se evidenció una clara diferencia en las frecuencias de todos los parámetros, entre todos los grupos de población en Colombia y al compararlos con poblaciones de referencia, mostrado que el nivel de mezcla poblacional puede determinar el perfil farmacogenético y sugiere la necesidad de países como Colombia de caracterizar su población como un mejor acercamiento a la medicina personalizada.

Palabras clave: *Farmacogenética, Citarabina, Antraciclinas, población colombiana.*

ONCOGENÉTICA



Patrón compartido de expresión génica en los subtipos de cáncer de mama y su implicación pronóstica en pacientes colombianas.

L Rey ^{1,2}; LM Bejarano ¹; DF Ballen ³; SJ Serrano ¹

¹ Grupo de Investigación en Biología del Cáncer, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia ² Facultad de Ciencias, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia ³ Unidad de Oncología Clínica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia

Resumen

Introducción: La actual clasificación molecular del cáncer de mama ha mostrado una mejora significativa en el direccionamiento del tratamiento y el pronóstico de la enfermedad. No obstante, la heterogeneidad entre los subtipos también representa una limitante al momento de plantear nuevos blancos que integren procesos biológicos comunes, dificultando su aplicabilidad para todo el espectro de la enfermedad. **Objetivo:** Este estudio plantea la identificación de genes, procesos biológicos y vías moleculares compartidas entre los diferentes subtipos de cáncer de mama, con potencial valor pronóstico en las pacientes colombianas. **Metodología:** Para cada uno de los subtipos intrínsecos (Luminal A=44, Luminal B=85, Luminal B/HER2+=37, HER2-enriquecido=18 y Triple Negativo=12) se realizó un análisis comparativo de los genes diferencialmente expresados (DEG) entre el tejido tumoral y su tejido adyacente no tumoral correspondiente, a partir de secuenciación de RNA (RNA-seq). Se analizó el enriquecimiento de genes y vías moleculares compartidas entre los subtipos, así como la asociación de los DEG comunes

con variables clínicas de valor pronóstico. **Resultados:** La comparación de los DEG entre los 5 subtipos no mostró genes en común. No obstante, entre los subtipos no-luminales (HER2-enriquecido y Triple Negativo) si se observaron DEG en común: 19 sobre-expresados y 3 sub-expresados. Entre estos 2 subtipos también se observó enriquecimiento común de la vía de señalización de la IL-17. Dentro de los principales DEG compartidos entre al menos dos subtipos, se identificaron los genes COL4A6 y ADAMTS18 con mayor expresión en tumores mejor diferenciados (Bloom-Richardson: I); el gen CYP4Z1 con mayor expresión en tumores con bajo %Ki67 ($\leq 20\%$) y en pacientes diagnosticadas en edades tardías (≥ 50 años); y el gen RET con mayor expresión en tumores de mayor tamaño (≥ 50 mm) y en pacientes diagnosticadas en edades tempranas (< 50 años). **Conclusiones:** a pesar del alto grado de heterogeneidad molecular del cáncer de mama, es posible la identificación de DEG compartidos con implicaciones pronosticas, especialmente entre subtipos no-luminales.



Palabras clave: *Cáncer de mama; Heterogeneidad; Pronóstico, Subtipos moleculares*

Perfiles moleculares del cáncer de mama triple negativo en pacientes colombianas y su asociación con el pronóstico y el infiltrado inmune.

CA Huertas ¹; L López ²; DF Ballen ³; JC Mejía⁴; LF Sua ⁴; A Cock ⁵; J Zabaleta ⁶; SJ Serrano ¹

¹ Grupo de investigación en biología del cáncer, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia; ² Departamento de Estadística, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia; ³ Grupo de oncología, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia; ⁴ Departamento de patología, Fundación Valle de Lili, Cali, Colombia; ⁵ Departamento de Cirugía Oncológica de Mama y Mastología, Instituto de Cancerología Las Américas, Medellín, Colombia; ⁶ Departments of Integrative Oncology and Pediatrics, Stanley S. Scott Cancer Center, Louisiana State University Health Sciences Center, New Orleans, LA 70112, United States of America

Resumen

Introducción: El cáncer de mama triple negativo (TNBC) es un subtipo del cáncer de mama altamente heterogéneo, inter e intra tumoral. **Objetivo:** Analizar los perfiles moleculares del cáncer de mama triple negativo en mujeres colombianas de acuerdo a su expresión génica y asociarlos con el pronóstico y el infiltrado inmune. **Metodología:** Planteamos un estudio retrospectivo en 84 muestras de tumores libre de tratamiento de pacientes diagnosticadas con TNBC en 3 instituciones de salud de Colombia. La generación de los perfiles de expresión génica se realizó en 48 muestras, mediante un análisis de clúster jerárquico no supervisado. Las diferencias en la supervivencia global (SG) de acuerdo con los perfiles de expresión (PE) del TNBC se analizaron mediante curvas de Kaplan-Meier y la prueba de log-rank. Se estimaron las poblaciones inmunes mediante CIBERSORT X.

Resultados: Se identifican 3 subtipos de TNBC con base a los resultados de expresión génica. El perfil-1 caracterizado por la supresión de la actividad metabólica y aumento de componentes del estrés oxidativo, el perfil-2 por la sobreexpresión de genes involucrado en la alteración en la regulación del flujo iónico y la respuesta a estímulos externos. El perfil-3 caracterizado por la señalización de rutas metabólicas hormonales (receptor de andrógenos). Mediante un modelo de predicción de *random forest* se asignaron las 36 muestras no empleadas en la generación de los PE. Al comparar los 3 PE, se observó diferencias en su distribución de acuerdo con la edad ($p=0.013$). El perfil-2 presento mayor infiltración de células NK agotadas, monocitos y macrófagos M2 ($p=0.01$, $p=0.005$, $p=0.0042$, respectivamente) y menores tiempos de SG comparado a los demás perfiles ($p=0.022$). **Conclusiones:** Los datos



presentados sugieren una nueva clasificación de acuerdo a perfiles de expresión génica del TNBC realizado en mujeres colombianas, que
Palabras clave: *Neoplasias de la mama triple negativa, Perfilación de la expresión génica, expresión génica, pronóstico*

contribuye a la selección de biomarcadores y el desarrollo de terapias dirigidas.

Evaluación de la inestabilidad cromosómica y heterogeneidad tumoral en Cáncer de Seno HER2+ y triple negativo mediante secuenciación de ARN de células individuales.

MP Melendez ¹; OJ Recalde ¹; SM Rondon ²

¹ Universidad Nacional de Colombia, Bogotá; ² Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia, Tunja

Resumen

Introducción: El cáncer de seno (CS) es la neoplasia más frecuentemente diagnosticada y una de las principales causas de muerte por cáncer en mujeres a nivel mundial. A nivel intratumoral esta enfermedad se caracteriza por una alta heterogeneidad, con diversas poblaciones celulares que pueden exhibir distintas alteraciones cromosómicas numéricas y estructurales, un fenómeno conocido como inestabilidad cromosómica (IC). Dada la importancia de la IC y heterogeneidad tumoral (HT) en el pronóstico y respuesta al tratamiento, se han desarrollado diversas técnicas para su evaluación. Sin embargo, estas técnicas presentan limitaciones significativas cuando se intenta analizar la heterogeneidad celular a nivel individual. **Objetivo:** Cuantificar los niveles de IC y HT en muestras de pacientes con CS HER2+ y triple negativo (TNBC), mediante datos de secuenciación de ARN de

células individuales (scRNA-seq) y establecer su correlación con características clínico-patológicas. **Metodología:** Los datos obtenidos de repositorios públicos fueron procesados mediante diferentes herramientas bioinformáticas con el fin de caracterizar las poblaciones celulares y determinar la heterogeneidad en la expresión de genes asociados con IC. Fueron incluidos 70 genes que componen la firma CIN70, así como 17 genes adicionales considerados en la determinación de la IC. Finalmente, se establecerán correlaciones entre los niveles de IC y las características clínico-patológicas. **Resultados preliminares:** Se caracterizaron y determinaron patrones de IC y HT en diferentes poblaciones celulares en muestras control, HER2+ y TNBC. **Conclusión:** Un análisis detallado del papel de la IC y la HT a nivel de células individuales en pacientes con CS HER2+ y TNBC, contribuirá a mejorar la



comprensión de los mecanismos y vías de señalización posiblemente involucrados en la fisiopatología de esta enfermedad. Este

enfoque permitirá una mejor orientación de estrategias terapéuticas para abordar las complejidades clínicas asociadas con CS.

Palabras clave: *Cáncer de seno, inestabilidad cromosómica, heterogeneidad tumoral, scRNA-seq.*

Liposarcoma desdiferenciado en paciente con Neurofibromatosis tipo 1: Reporte de caso.

LA Melo Porras ¹; LA Trujillo Moreno ¹; G Contreras García ^{2,3}; CI Vargas Castellanos ²

¹ Miembro del Semillero de Investigación en Genética Humana, Estudiante escuela de Medicina, Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga, Colombia. ² Docente del Departamento de Ciencias Básicas, escuela de Medicina, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia. ³ Hospital Universitario de Santander. Bucaramanga, Colombia.

Resumen

Introducción: La neurofibromatosis tipo 1 (NF1) es un trastorno neurocutáneo autosómico dominante generado por una variante patogénica en el gen NF1 que codifica para la proteína neurofibromina, la cual ejerce una función supresora tumoral. El liposarcoma es de las neoplasias menos reportadas en asociación a la neurofibromatosis. **Descripción del caso clínico:** Paciente femenina de 33 años con antecedente de hipotiroidismo y liposarcoma desdiferenciado (DDLPS) en región inguinal izquierda, remitida a valoración genética por máculas. La paciente cumple criterios clínicos para confirmación de NF1. Se realiza panel de genes ampliado dado el antecedente de liposarcoma y antecedentes familiares para descartar variantes asociadas a cáncer hereditario. **Resultados y Discusión:** El estudio de inmunohistoquímica realizado al tejido

tumoral reportó reactividad parcial para MDM2, CDK4, DESMINA y P16 con negatividad para CK, CD34, STAT6, receptor de progestágenos y SOX10, compatible con el DDLPS. ¿Se identificó variante patogénica c.7970+1G>A p.? en el gen NF1. Se han reportado 13 pacientes con NF1 y liposarcoma en el mundo. La edad media de presentación del DDLPS es de 66 años, mientras que en personas con NF1 es de 39 años. Este subtipo presenta alta recidiva siendo resistente a quimioterapia y radioterapia. Se diagnostica al evidenciar características histopatológicas no lipogénicas y amplificación de los genes MDM2 y CDK4. La diferenciación liposarcomatosa del tumor maligno de la vaina del nervio periférico (MPNST) es un diagnóstico diferencial. El tratamiento implica la resección del tumor con radioterapia y quimioterapia. **Conclusiones:** Este es el



primer caso reportado en Latinoamérica. Teniendo en cuenta esta asociación, aunque es de baja frecuencia, se sugiere en todo paciente con NF1 que presente lesión de rápido crecimiento el estudio oportuno. Se
Palabras claves: *Neurofibromatosis 1; Liposarcoma desdiferenciado; Diagnóstico*

recomienda el uso de FISH para confirmar diagnóstico de DDLPS. Debe vigilarse estrechamente la evolución de la paciente, debido a la conocida recidiva.

Asociación entre el polimorfismo CD28 c. 534 + 17 T>C y cáncer colorrectal en una muestra de afectados del Hospital Universitario Mayor Méderi.

JF Sánchez-Almánzar ¹; S Orjuela-Amarillo ¹, M Angulo-Aguado ¹; N Avila-Nieto ¹; MG Suárez-Matamoros ¹; S Navas-Peñaranda ¹; J Valentina Rodríguez ¹; C Figueroa ²; NC Contreras Bravo ¹; DN Sierra-Diaz ¹; A Morel¹; DJ Fonseca-Mendoza ¹

¹ Centro de investigación en genética y genómica—CIGGUR, GENIUROS grupo de investigación, escuela de medicina y ciencias de la salud, Universidad Del Rosario, Bogotá, Colombia; ² Departamento de coloproctología, escuela de medicina y ciencias de la salud, Hospital Universitario Mayor-Méderi,

Introducción: El cáncer colorrectal (CCR) es una patología de etiología multifactorial, dentro de sus hallmarks se ha descrito la evasión inmune tumoral. El gen CD28 codifica para una molécula co estimuladora de linfocitos T, importante en la vigilancia inmunológica sobre células tumorales; variantes moleculares en este gen se han asociado a CCR. **Objetivo general:** Determinar la asociación de la variante CD28 c.534+17 T>C y el riesgo de desarrollar CCR. **Metodología:** Se realizó un estudio observacional analítico tipo casos y controles que incluyó 97 pacientes con CCR atendidos en Méderi y 625 controles de población colombiana sin evidencia clínica de CCR. Se identificó el polimorfismo mediante

secuenciación de Sanger; y se establecieron las frecuencias alélicas, genotípicas y la asociación con CCR (OR, IC95%). **Resultados:** Se determinó que los portadores de la variante CD28 c.534+17 T>C tienen mayor susceptibilidad para desarrollar CCR. Se identificó una diferencia estadísticamente significativa de la frecuencia alélica entre casos y controles (31.96% vs 14.04%) (OR=2.86, IC95%, 1.76-4.64, p=1.01 x 10⁻⁵). **Discusión:** Se estima que la variante CD28 c.534+17 T>C, localizada en una región proximal al sitio aceptor de empalme, afecta el splicing. Potencialmente se puede alterar la señalización de CD28, la activación de linfocitos T lo que confiere susceptibilidad a desarrollar CCR. **Conclusiones:** Se identificó



una asociación positiva entre el CCR y la variante CD28 c.534+17 T>C en la población de estudio, lo que permite considerarla como factor de riesgo. Estimamos necesario la
Palabras clave: *CD28, cáncer colorrectal, variantes intrónicas, susceptibilidad, inmunovigilancia.*

realización de una validación funcional mediante minigenes que permita identificar potenciales transcritos aberrantes.

Expresión diferencial de Micro-ARNs en pacientes con cáncer de mama no metastásico.

L Cifuentes ¹; X Castro-Flórez ^{2,3}; Z Corredor ⁴; A Sánchez-Gómez ^{2,3}; HA García-Perdomo ^{2,3}

¹ Facultad de Medicina, Universidad Cooperativa de Colombia, Pasto, Colombia. ² Escuela de Medicina, Universidad del Valle, Cali, Colombia. ³ Departamento de Ciencias Fisiológicas, Escuela de Ciencias Básicas, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali-, Colombia; ⁴ Grupo GIOD, Universidad Cooperativa de Colombia, Pasto, Colombia.

Introducción: En Colombia, el cáncer de mama (CM) es la principal causa de muerte por cáncer en mujeres. Las probabilidades de supervivencia de las pacientes con CM aumentan significativamente cuando es detectado en etapa temprana. Los estudios de perfiles de expresión de micro-ARNs (miRNAs) han demostrado su potencial como biomarcadores para el diagnóstico y pronóstico en cáncer. Actualmente, se investiga la relación entre subtipo molecular de CM y miRNAs, esta asociación tendría importantes implicaciones para el diagnóstico, pronóstico y tratamiento del CM. **Objetivo:** Determinar los miRNAs circulantes asociados con la presencia de CM y su potencial uso comobiomarcadores de detección **Materiales y métodos:** Se llevó a cabo una revisión sistemática con el propósito de identificar los miRNAs relacionados con la presencia de CM a nivel circulante y de tumor. La revisión se hizo de acuerdo con las recomendaciones de

Cochrane, siguiendo la Declaración PRISMA, usando las bases de datos: MEDLINE, EMBASE, LILACS y CENTRAL. **Resultados y discusión:** En total se identificaron 175 miRNAs diferencialmente expresados en pacientes con CM. 13 miRNAs fueron detectados tanto en tejido circulante como en tejido tumoral de mama, 4 de ellos sobreexpresados en ambos tejidos y 2 subexpresados. En cuanto a los miRNAs circulantes, se encontraron 13 miRNAs sobreexpresados comunes para los 4 subtipos de CM y 3 miRNA subexpresados; para el subtipo triple negativo se encuentra miRNAs expresados diferencialmente 2 sobreexpresados y 1 subexpresado. Adicionalmente, se identificaron en tejido tumoral 2 miRNAs sobreexpresados comunes para los 4 subtipos de CM y 1 miRNA subexpresado. **Conclusión:** Los resultados preliminares indican que los miRNAs circulantes podrían ser prometedores como



biomarcadores para diagnóstico temprano de cáncer de mama. La identificación de perfiles específicos de miRNAs en muestras

sanguíneas podría proporcionar una herramienta no invasiva y de fácil acceso para la detección temprana de la enfermedad

Palabras Claves: *Cáncer de mama, miRNAs, subtipo molecular, biomarcadores.*

TÉCNICAS MOLECULARES

Frecuencia de variantes patogénicas en el gen *TTR*, mediante evaluación de exoma clínico y completo en el laboratorio Clínica Colsanitas.

JJ López ¹; C Rucinski ¹; T Castro ¹; O Londoño ¹; C Estrada ¹; P Rueda ²; L Ríos ²; D Rodríguez ²; J Lamilla ²

¹ Grupo genética Clínica Colombia Keralty ² Grupo Bioinformática, Laboratorio Clínico Especializado Colsanitas.

Introducción: La amiloidosis corresponde a un grupo de enfermedades en las que se acumula proteínas anormales en los tejidos y órganos del cuerpo, formando estructuras llamadas amiloides. La Amiloidosis hereditaria por Transtirretina (ATTRv), es una forma de amiloidosis que se produce por la mutación en el gen *TTR*. Este gen codifica una proteína llamada transtirretina (*TTR*), la cual se produce principalmente en el hígado y normalmente ayuda a transportar la hormona tiroxina y la vitamina A en la sangre. Las mutaciones en el gen *TTR* producen una desestabilización del tetrámero *TTR*, con la consecuente disociación en monómeros, lo que conduce a la agregación de los mismos y acúmulo como amiloide en tejidos y órganos. Aunque la ATTRv es globalmente la forma más frecuente de amiloidosis familiar, es un trastorno poco común, con una prevalencia mundial muy variable. **Objetivo:** Determinar

la frecuencia de las variantes patogénicas del gen *TTR*, en la base de datos de exomas clínicos y completos del laboratorio de Clínica Colsanitas. **Metodología:** Se realizó la revisión de 5416 exomas; de ellos 3091 exomas completos individuales y en trio, y 2325 exomas clínicos dirigidos que se realizaron entre los años 2021 y 2023. **Resultados y discusión:** Los pacientes analizados comprendían entre 1 a 90 años. Se identificaron un total de 23 pacientes con variantes patogénicas en el gen *TTR*; de ellos 2 casos con la variante c.148G>A p. Val50Met y 21 casos con la variante c.424G>A p. Val142Ile. El 70% de los casos se presentaron en personas entre los 0 a 25 años. El 44% de los pacientes provienen de Bogotá, municipios de Cundinamarca y Meta, el 30% de los pacientes son de la Costa Atlántica y 13% de los pacientes provienen de la Costa Pacífica y de Santander. Solo 2 pacientes tenían clínica



de amiloidosis, los otros 21 pacientes tenían clínica altamente heterogénea, aunque es claro que la mayoría de estos casos se presentan en pacientes muy jóvenes, y es probable que no hayan empezado a desarrollar la enfermedad. Conclusiones: La frecuencia de las variantes patogénicas o probablemente patogénicas en el gen *TTR* en la base de datos de exomas clínicos y completos del laboratorio de Clínica

Colsanitas es de 1 en 235. La estrategia de búsqueda de variantes genéticas usando la data bioinformática, de los exomas completos y paneles, ubicada en el biobanco, es muy eficiente. La búsqueda activa de pacientes permite identificar variantes genéticas asociadas a amiloidosis, incluso en pacientes con otras patologías o condiciones, entendiendo que esta patología es altamente heterogénea en su presentación clínica.

Palabras clave: *Amiloidosis hereditaria, TTR, exoma clínicos y completos*

Exploring Clinical Significance: Genomic Screening by array in Patients with Pigmentary Mosaicism and Global Developmental Delay.

YG Oliveira ¹; MM Montenegro ¹; VT Almeida ¹; EA Moura ¹; AM Nascimento ¹; GFS Carvalho ¹; BM Wolff ¹; LL Vieira ¹; MR Costa ¹; RS Mendes ¹; MFF Chagas ¹; LD Kulikowski ¹

¹Laboratorio de Citogenómica, Departamento de Patología, Faculdade de Medicina FMUSP, Universidade de Sao Paulo, Sao Paulo, SP, BR

Abstract

Mosaicism is a common phenomenon in the general population; however, its identification is challenging due to difficulties in cytogenetic and molecular characterization across different cell populations. Applying cytogenomic techniques for detecting genomic alterations in various tissues can provide crucial insights into the relationship between genomic architecture and its phenotypic effects, contributing to diagnostic conclusions in patients with global developmental delay and pigmentary mosaicism. This study investigated DNA samples from 13 patients

with global developmental delay and pigmentary mosaicism (9 females and 4 males) via G-banding and a genomic array (Illumina CytoSNP-850K). The results revealed pathogenic or probably pathogenic variants, enabling the diagnosis of 13 patients studied. The importance of a genomic array for the unequivocal molecular characterization of each cell population was highlighted, because of the ease of obtaining DNA from various sample types. Furthermore, the genomic array enabled the diagnosis of patients and the detection of



mosaicism at different levels. This study emphasized the indispensability of the genotype-phenotype association, considering different tissues, for the diagnostic routine of patients with global developmental delay and

Key words: Pigmentary mosaicism, phenotypic consequence, genomic diagnosis, cytogenomic techniques.

pigmentary mosaicism. Additionally, this study contributes to improving the understanding of the role of gene dosage, both inter and intratissue, and its relationship with clinical manifestation.

Nueva variante en el gen WDR26 asociada a Síndrome de Skaraban-Deardoff en paciente pediátrica del Suroccidente Colombiano.

C Zambrano ^{1,4}; M Ardila ^{1,4}; JD Fandiño ^{2,4}; JM Satizabal ^{3,4}; D Arturo ^{3,4}

¹ Pregrado Medicina, Universidad Santiago de Cali, Colombia; ² Pregrado Medicina, Universidad del Quindío, Colombia; ³ Posgrado en Ciencias Biomédicas, Universidad del Valle, Colombia; ⁴ Semillero de Investigación - Enfermedades Congénitas del Metabolismo, Colombia

Resumen

El síndrome de Skaraban-Deardoff (SKDEAS) es un trastorno autosómico dominante del desarrollo neurológico recientemente descrito que se caracteriza por retraso psicomotor con discapacidad intelectual variable, marcha anormal, convulsiones de inicio temprano, múltiples anomalías estructurales y rasgos faciales dismórficos. Es causado por variantes patogénicas que conducen a la haploinsuficiencia del gen WDR26, ubicado en el cromosoma 11q42.12 y que codifica a al dominio de repetición WD26. Se reporta el caso de paciente pediátrica de 10 años 11 meses, con historia de retraso del neurodesarrollo, parálisis cerebral infantil e hidrocefalia derivada a los 3 meses con válvula de Hakim. Al examen físico con facies

dismórfica, sinofridia, estrabismo convergente de predominio derecho, miopía y astigmatismo, dorso nasal cóncavo con punta bulbosa, dientes espaciados y bruxismo, retraso del neurodesarrollo, hemiparesia izquierda con pie equino varo, hiperreflexia y pobre desarrollo del lenguaje. La telemetría 12 horas vigilia y sueño indicativa de encefalopatía y epilepsia multifocal con registro de crisis focal con componente motor mioclónico, sin inicio ictal por EEG, además de electrocardiograma sin alteraciones. Por la complejidad del cuadro clínico se le realizó un estudio molecular mediante secuenciación del exoma completo para determinar componentes genéticos, identificándose la variante heterocigota en el gen WRD26



(c.6G>T; p. Gln2His). Los softwares bioinformáticos como SIFT, PolyPhen, MutationAssessor, CADD PHRED v1.6 y REVEL v4.3 reportan un efecto patogénico. El fenotipo clínico descrito tiene congruencia parcial a los casos reportados en la literatura mundial del SKDEAS hasta la fecha; sin embargo, este sería el primer caso que describe la variante encontrada en una Palabras clave: *Síndrome de Skaraban-Deardoff, WDR26, Retraso del neurodesarrollo, Estudios moleculares, Bioinformática.*

paciente. Teniendo en cuenta el bajo registro de esta enfermedad, su identificación oportuna por medio de técnicas moleculares para reconocimiento de variantes y su análisis por medio de softwares bioinformáticos permitirán ampliar su conocimiento, además de tener un papel importante en el manejo y seguimiento de los pacientes que la padecen.

ENDOCRINO Y METABOLISMO ÓSEO

Caracterización genética de un grupo de pacientes colombianos con sospecha de displasias esqueléticas.

YC Suárez ¹; C Baquero ^{1,2}; G Gordillo ³; JA Rojas ⁴

¹ Gencell- Genuino Research Group. ² Fundación Universitaria Juan N. Corpas. ³ Servicio De Genética Sociedad de Cirujanos y pediatras, Barranquilla. ⁴ Servicio de Genética, Hospital Universitario San Ignacio - Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá.

Resumen

Introducción: Las displasias esqueléticas constituyen un grupo heterogéneo de trastornos genéticos, con una prevalencia de 2.4 casos/10.000 nacimientos. En Colombia, no se conocen estudios de caracterización genotípica, lo cual es fundamental para identificar las necesidades de diagnóstico y atención integral en la población afectada. **Objetivos:** Describir la prevalencia de variantes genéticas patogénicas (P) y probablemente patogénicas (Pp) causantes de displasias esqueléticas, y evaluar el

rendimiento diagnóstico de los paneles de secuenciación de siguiente generación (NGS), en un grupo de pacientes con sospecha clínica de estas patologías. **Metodología:** Estudio observacional de corte transversal que incluye pacientes con panel de NGS dirigido a genes causales de displasias esqueléticas. **Resultados:** Se incluyeron 60 sujetos, con una mediana de edad de 7 años (RIC: 2-19.5), siendo 56.67% de sexo masculino, y provenientes de cuatro regiones del país, principalmente la región Andina (88.33%). La



talla baja posnatal es la característica clínica más común (88.33%), seguida del dimorfismo facial (40%) y otras de alteraciones esqueléticas de la columna vertebral y/o extremidades. Asimismo, el 53.33% de los sujetos presentaron hallazgos radiológicos positivos y el 28.33% reportan estudios moleculares o citogenéticos previos no diagnósticos. El panel de NGS reveló un rendimiento diagnóstico del 30%, siendo el gen SLC26A2 el más frecuentemente afectado (33.33%), seguido por FGFR3, MMP13, TRPV4 (11,1% cada uno) y ANO5, COL2A1, Palabras clave: *Displasias esqueléticas, talla baja, secuenciación de siguiente generación, pruebas genéticas.*

COMP, CUL7, FGFR2, PEX7 (5.55% cada uno). El 77.27% de las variantes identificadas eran de tipo missense, 13.63% nonsense, y 4.54% splicing e inframe, cada una. Conclusiones: Se detectaron variantes P o Pp asociadas al diagnóstico de displasias esqueléticas en el 30% de los casos, identificándose la variante c.835C>T; p. Arg279Trp en el gen SLC26A2 en el 33.33% de los pacientes diagnosticados. Este es el primer estudio en hacer una caracterización genética de las displasias esqueléticas en la población colombiana.

Paciente con hipercalcemia hipocalciúrica familiar tipo III.

G Mantilla ¹; AM Navarro ¹; MA Perdomo ²; A Suarez ³

¹ Médica, Residente de genética médica. Fundación Universitaria de Ciencias de Salud (FUCS). Sociedad de Cirugía de Bogotá Hospital San José. Bogotá, Colombia; ² Médica, Residente de pediatría. Fundación Universitaria de Ciencias de Salud (FUCS). Sociedad de Cirugía de Bogotá Hospital San José. Bogotá, Colombia; ³ Médico, Genetista. Profesor Asociado Fundación Universitaria de Ciencias De Salud (FUCS). Servicio de genética médica. Hospital Infantil Universitario De San José. Bogotá, Colombia.

Resumen

Introducción: El síndrome de hipercalcemia hipocalciúrica familiar (HHF) se caracteriza por hipercalcemia persistente asintomática desde una edad temprana, asociado a hiperplasia paratiroidea con concentraciones normales o elevadas de PTH, hipermagnesemia, hipocalciuria y función renal normal. La nefrolitiasis es inusual. Su

etiología se relaciona con variantes inactivadoras del gen del receptor sensor de calcio (CASR) 65% o variantes en los genes GNA11 o AP2S1 35%, relacionados con el control o la expresión de CASR. La prevalencia de esta es de 1/78.000 pero debería ser mayor debido a su carácter subclínico y difícil diagnóstico. Descripción del



caso clínico: Femenina en tratamiento con hormona de crecimiento por talla baja, en quien a los 13 años en exámenes de control se evidenció hipercalcemia dependiente de PTH con PTH persistentemente elevada, calcio iónico aumentado y calcio sérico normal, sin hipercalciuria. Dentro de su fenotipo adicionalmente destaca braquidactilia en ambas manos y sindactilia entre el primer y el segundo y el segundo y el tercer artejo bilateral. Se consideró paciente con hiperparatiroidismo primario. Resultados y discusión: Se realizó panel para hiperparatiroidismo e hipercalcemia (AIRE, AP2S1, CASR, CDC73, CDKN1A, CDKN1B, CDKN2B, CDKN2C, GCM2, GNA11, MEN1, PTH, RET y TRPV6) identificándose una
Palabras clave: *Hipercalcemia, hipocalciuria, hiperparatiroidismo, gen AP2S1*

variante patogénica en el gen AP2S1 c.44G>T, p. (Arg15Leu) en estado heterocigoto. Conclusiones: Se confirmó el diagnóstico de hipercalcemia hipocalciúrica familiar tipo III (HHC3) autosómica dominante (OMIM: 600740) por variante patogénica heterocigota en el gen AP2S1. Este gen se ubica en 19q13.32, codifica el componente del complejo de proteína adaptadora 2 (AP-2), cuya función es el transporte de proteínas a través de vesículas en diferentes vías de tráfico de membrana. A nivel de la homeostasis del calcio extracelular, induce la endocitosis del receptor sensor de calcio CASR y la señalización intracelular. En la HHC3 hay una disminución en la sensibilidad de las células que expresan CASR al calcio extracelular.

Disgenesia gonadal 46 XY secundario a variante patogénica en el gen NR5A1.

G Mantilla ¹; AM Navarro ¹; MA Perdomo ²; S Awadalla ³

¹ Médica, Residente de genética médica. Fundación Universitaria de Ciencias de Salud (FUCS). Sociedad de Cirugía de Bogotá Hospital San José. Bogotá, Colombia; ² Médica, Residente de pediatría. Fundación Universitaria de Ciencias de Salud (FUCS). Sociedad de Cirugía de Bogotá Hospital San José. Bogotá, Colombia; ³ Profesor de endocrinología pediátrica. Fundación Universitaria de Ciencias De Salud (FUCS). Hospital Infantil De San José. Bogotá, Colombia.

Resumen

Introducción: La disgenesia gonadal 46 XY es el desarrollo anormal de la gónada fetal y de los genitales internos y externos. Se puede clasificar como completa cuando se asocia con genitales externos femeninos, estructuras de Müller intactas y gónadas estriadas; o parcial,

cuando se presenta infertilidad, genitales atípicos y subvirilización, esta última representa la segunda causa de genitales ambiguos en neonatos (después de la hiperplasia adrenal congénita), y se caracteriza *adicionalmente por presentar



baja talla, amenorrea primaria y alto riesgo de malignización de las gónadas (gonadoblastoma). Descripción del caso clínico: Paciente de 15 años con clínica desde su nacimiento dada por genitales indiferenciados con asignación de sexo femenino. A los 3 meses de vida realizan cariotipo con reporte 46, XY. Deciden continuar su seguimiento y crecimiento asignada al rol femenino. Consulta por disforia de género con reporte de biopsia de testículos con falla gonadal que descartó malignidad, gonadotropinas elevadas (FSH 67.9, LH 24.2), cortisol basal normal, estradiol 5.7, Testosterona 3.9. Al examen físico con genitales indiferenciados sin desarrollo mamario. Resultados y discusión: Se realizó panel de 21 genes para trastornos del desarrollo sexual identificando variante probablemente patogénica en el gen NR5A1 c.250C>T (p.Arg84Cys) en estado

Palabras clave: *Disgenesia gonadal, 46XY, disforia de género, gen NR5A1*

heterocigoto Este gen se ubica en 9q33.3, es un factor de transcripción que pertenece a la superfamilia de receptores nucleares, codifica el factor esteroideogénico (SF1), que regula muchos genes de la esteroideogénesis y en la gónada bipotencial para la diferenciación sexual, como el SHOX9 determinante testicular y el factor anti mülleriano. Conclusiones: Se confirmó el diagnóstico de disgenesia gonadal parcial sin insuficiencia suprarrenal (OMIM: 612965), autosómica dominante, secundaria a variante patogénica en el gen NR5A1. Se han reportado casos con insuficiencia suprarrenal, hipospadias, genitales externos ambiguos con escroto bipartito y/o micropene, genitales externos completamente femeninos o disgenesia testicular pero el paciente presenta una clínica leve con una difícil correlación fenotipo-genotipo

Paciente con sospecha clínica de hiperplasia suprarrenal congénita no clásica portadora heterocigota de una variante patogénica en el gen CYP21A2.

AM Cabrera Lasso ¹; OD Gomez Gomez ¹; WJ Morales Camacho ²; A Suárez Camacho ³; AF Palacios Martínez ⁴

¹ Residente de Genética Médica. Fundación Universitaria de Ciencias de Salud (FUCS). Servicio de genética médica. Sociedad de Cirugía de Bogotá Hospital San José. Bogotá, Colombia. ² Médico Pediatra, Fellow Endocrinología Pediátrica. Fundación Ciencias De Salud (FUCS). Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Infantil Universitario De San José. Bogotá, Colombia. ³ Médico Genetista. Profesor Asociado de la Fundación Universitaria de Ciencias De la Salud (FUCS). Servicio de genética médica. Hospital Infantil Universitario De San José. Bogotá, Colombia. ⁴ Médico,



Residente de Pediatría. Fundación Ciencias De Salud (FUCS). Servicio de Pediatría. Hospital Infantil Universitario De San José. Bogotá, Colombia.

Resumen

Introducción: La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) es una afección autosómica recesiva causada por una deficiencia de alguna de las enzimas implicadas en la vía esteroidogénica que genera una disminución en la síntesis de cortisol y aldosterona. Dicha disminución lleva a una sobreproducción de ACTH y posterior estimulación suprarrenal que provoca hiperplasia. La más común es la deficiencia de 21- hidroxilasa que es causada por mutaciones en el gen CYP21A2 (95% de los casos). Las formas clásicas de deficiencia de 21-hidroxilasa ocurren en 1 de cada 10.000 a 20.000 recién nacidos mientras que las formas no clásicas se describen en 1 de cada 1.000 personas. La pubertad precoz hace referencia a la aparición de caracteres sexuales secundarios antes de los 8 años en niñas y antes de los 9 años en los niños.

Descripción del caso clínico: Paciente femenina de 10 años, sin antecedentes previos o tener una actividad enzimática residual baja relacionada con su estado heterocigoto. Se

de importancia, hija de padres no consanguíneos, en seguimiento y manejo por servicio de endocrinología por aparición de vello púbico y botón mamario a los 7 años de vida. En manejo con hidrocortisona por aparente cuadro de hiperplasia suprarrenal congénita forma no clásica. Menarquia a los 10 años.

Resultados y discusión: Secuenciación + CNVs mediante NGS de 6 genes relacionados con HSC con variante patogénica en el gen CYP21A2: c.844G>T; p. Val282Leu; missense en heterocigosis.

Conclusión: Paciente femenina con antecedentes de pubertad precoz y perfil hormonal con sospecha de HSC, manejada con corticoides, portadora de una variante genética patogénica en el gen CYP21A2. La HSC es una enfermedad autosómica recesiva que requiere dos mutaciones en los dos alelos del gen. En este caso, puede tener otra mutación no captada por el estudio molecular recomienda seguimiento y control por endocrinología y genética.

Palabras Clave: *Gen CYP21A2, pubertad precoz, hiperplasia suprarrenal congénita.*

Paciente con pubertad precoz por testotoxicosis secundaria a variante en el gen LHCGR.

AM Navarro ¹; G Mantilla¹; DD Obando ¹; AM Forero ¹; MA Perdomo ²; A Suárez ³

¹ Médica, Residente de genética médica. Fundación Universitaria de Ciencias de Salud (FUCS). Servicio de genética médica. Sociedad de Cirugía de Bogotá Hospital San José. Bogotá, Colombia; ² Médica, Residente de pediatría.



Fundación Universitaria de Ciencias de Salud (FUCS). Sociedad de Cirugía de Bogotá Hospital San José. Bogotá, Colombia; ³ Médico, Genetista. Profesor Asociado Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS). Servicio de genética médica. Hospital Infantil Universitario De San José. Bogotá, Colombia.

Resumen

Introducción: La pubertad precoz es la aparición de caracteres sexuales secundarios antes de la edad de referencia. En niñas aparición del botón mamario antes de los 8 años y en niños aumento de volumen testicular antes de los 9 años. Según su dependencia o no a la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) se clasifica en pubertad precoz central (activación prematura de la GnRH) y periférica mediada por la secreción autónoma de esteroides sexuales que puede ser de origen adrenal (hiperplasia adrenal congénita, tumores), gonadal (tumor de ovario o testicular) o variantes patogénicas relacionadas en genes controladores del proceso de desarrollo sexual. **Descripción del caso clínico:** Masculino con clínica de inicio a los 5 años de pubarquia, adrenarquia y progresión de tanner 5. Talla: 1.49 cm, peso: 40.5 kilos. Presenta LH suprimida y testosterona elevada por lo que se descartó patología tumoral gonadal y de glándula adrenal. Se consideró diagnóstico de pubertad precoz periférica. Recibió manejo

Palabras clave: *Pubertad precoz, testotoxicosis, Gen LHCGR.*

con agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (triptorelina) sin lograr freno puberal. **Resultados y discusión:** Se realizó secuenciación + CNVs de los genes *KISS1*, *KISS1R*, *LHCGR*, *MKRN3*, relacionados con pubertad precoz, identificándose variante de significado clínico incierto en el gen *LHCGR* c. 1762_1764 del (p. Phe588del) en estado heterocigoto. **Conclusiones:** La mayoría de los casos la pubertad precoz es de causa desconocida. En este caso dada la clínica y paraclínica se confirmó diagnóstico de pubertad precoz masculina familiar de tipo testotoxicosis secundaria a variante en el gen *LHCGR* (OMIM:176410), autosómico dominante. Este gen se ubica en 2p16.3, codifica el receptor de hormona luteinizante, miembro de una subfamilia de receptores acoplados a proteína G. Es un trastorno independiente de gonadotropinas donde los varones afectados presentan signos de pubertad a los 4 años de edad, es una enfermedad muy rara con una prevalencia menor a 1/1.000.000.

Un caso de Diabetes Mellitus tipo 2 secundario a mutación del gen ABCC8

DC Roldán ¹; D Montenegro ¹; V Bonilla ¹; JA Cheyne ¹; DA Ramirez ^{1,2}



¹ Universidad del Valle, Cali, Colombia; ² Hospital Universitario del Valle Evaristo García, Cali, Colombia

Resumen

La Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2) causa 1,5 millones de muertes por año. Existen formas monogénicas de esta enfermedad. Mujer de 49 años con DM2 de inicio a los 37 años. Padre, madre y hermanos con diabetes. Se consideró cuadro altamente sugestivo de diabetes monogénica, se realizó exoma-trío (paciente, hermano afectado, hermano sano) que mostró variante heterocigota probablemente patogénica, de cambio de sentido, en ABCC8, con lo cual se confirmó DM2 monogénica y se realizó recomendación específica de manejo con altas dosis de sulfonilureas. La forma más común de diabetes monogénica no sindrómica es la tipo MODY, caracterizada por secreción de insulina defectuosa, progresión lenta, inicio entre 9-25 años, sin obesidad, herencia autosómica dominante (AD) y alta heterogeneidad genética. Algunos genes asociados a MODY se consideran accionables, Palabras clave: *Diabetes Mellitus, ABCC8.*

lo que permite intervenciones específicas. Las características de la paciente aquí reportada coinciden con MODY a excepción de la edad de inicio. Sin embargo, debido a la cantidad de casos de diabetes monogénicas de inicio por encima de 25 años, se ha sugerido cambiar el nombre de MODY a diabetes mellitus tipo 2 autosómica dominante. A la paciente se le realizó un exoma trío, que identificó una variante heterocigota probablemente patogénica en el gen ABCC8, que codifica la proteína SUR1 del receptor de sulfonilurea 1, una proteína de transporte que regula la secreción de insulina a través del canal KATP ubicado en las membranas plasmáticas de las células pancreáticas. Se reporta un caso de un paciente con DM2 AD con la variante ABCC8: c.398C>G; p. Pro133Arg. En este caso particular, el hallazgo de la variante en ABCC8 permitió hacer un ajuste específico al manejo.

Características clínicas y frecuencia de Hipertrigliceridemia Monogénica en un grupo de pacientes con triglicéridos mayores a 500 mg/dl en un hospital nivel III de Cali en el periodo 2018-2020

DC Palomino ¹; I Ramos ¹, JA Cheyne ¹; ME Sarmiento ¹; M Murillo ¹

¹ Universidad del Valle, Cali, Colombia

Resumen



Introducción: Las hipertrigliceridemias son una causa importante de morbimortalidad en el mundo. Pueden ser de causa genética (primarias) o asociadas a otras patologías (secundarias). **Objetivos:** Caracterizar clínicamente y estimar la frecuencia de hipertrigliceridemias monogénicas en pacientes con triglicéridos >500 mg/dl en una institución nivel III en Cali-Colombia.

Metodología: Se identificaron los pacientes con hipertrigliceridemia >500 mg/dl registrados en el laboratorio clínico institucional. Se revisaron retrospectivamente sus historias clínicas, encontrando 178 casos. A aquellos con criterios sugestivos de hipertrigliceridemia primaria se les realizó panel genético, previo consentimiento informado. Se realizó un análisis descriptivo de los datos. **Resultados y discusión:** Se encontraron 178 pacientes con hipertrigliceridemia >500 mg/dl (rango: 504-3730, promedio 829); 65% fueron masculinos, 35% femeninos; promedio de edad 44 años (rango: 1- 99). Se buscaron patologías y fármacos que explicaran su

Palabras clave: *Hipertrigliceridemia primaria, hipertrigliceridemia secundaria, genética.*

hipertrigliceridemia, encontrando con mayor frecuencia eventos cardiovasculares (30,3%), diabetes mellitus (24,1%) y obesidad (16,8%). Se encontraron fármacos causantes en 26,6% de los casos. Sólo 3,37% no presentaban hipertrigliceridemia secundaria, y a estos se les realizó panel genético para hipertrigliceridemia monogénica, encontrando una variante en heterocigosis en el gen LMF1(c.1477G>A; p. Glu493Lys) en un paciente (0,56%). La enfermedad asociada a este gen, deficiencia de lipasa combinada, se ha descrito como de herencia autosómica recesiva, aunque hay casos reportados de herencia autosómica dominante, como el encontrado aquí. **Conclusiones:** En este grupo de pacientes la mayoría de hipertrigliceridemias fueron secundarias. Solamente se encontraron hallazgos clínicos sugestivos de causa monogénica en 3,37% de los casos y únicamente se logró encontrar una probable alteración genética explicativa del fenotipo de hipertrigliceridemia en el 0,56% de los pacientes.

NEUROGENÉTICA

Deleción 18p11 y trisomía 21 parciales asociadas a un fenotipo complejo: un reporte de caso.

IT Bernal ¹

¹ Gencell - Genuino Research Group

Resumen



Introducción: Las variantes cromosómicas en el número de copias (CNVs) son una causa frecuente de trastornos del neurodesarrollo asociados a cuadro clínicos complejos y heterogéneos. La variabilidad fenotípica se asocia principalmente a su carga mutacional, lo que las hace individualmente raras y esencialmente privadas. **Descripción del caso clínico:** Paciente femenina de 20 meses con hipotonía congénita, retraso del neurodesarrollo, fallo en el medro y facies particular dada por fisuras palpebrales inclinadas hacia arriba, telecanto, hipoplasia mediofacial, filtrum largo, mal oclusión, microrretrognatia y cuello corto. Mediante estudio de Hibridación Genómica Comparada array (aCGH) se identificó una microdeleción 18p11 de 11.2Mb y una microduplicación 21q22 de 8.5Mb; esta última, distal a la región crítica altamente conservada del síndrome Down (HR-DSCR). **Resultados y discusión:** La microdeleción 18q11 ha sido relacionada con un compromiso neurológico variable dado por hipotonía congénita, retraso del neurodesarrollo, epilepsia, déficit cognitivo,

así como malformaciones multisistémicas, sin un fenotipo facial establecido. La microduplicación 21q22 o trisomía parcial del cromosoma 21 (TP21), puede o no relacionarse con el síndrome Down (SD), descrito como déficit cognitivo y facies características. En los casos de TP21 con SD se observa la duplicación de la HC-DSCR. Esta paciente cursa con un trastorno del neurodesarrollo que puede relacionarse con la microdeleción 18p11, sin embargo, su fenotipo facial es sugestivo de la TP21 asociada a SD, a pesar de no comprometer los genes clásicamente descritos en la HC-DSCR. **Conclusiones:** Este es el primer reporte conocido de una TP21 asociada con una microdeleción 18p11, en un paciente con fallo en el medro, trastorno del neurodesarrollo y facies sugestivas de síndrome Down, sin compromiso de los genes clásicamente involucrados en el desarrollo de este síndrome. Este caso resalta la complejidad fenotípica y la dificultad de la asociación genotipo-fenotipo en presencia de múltiples CNVs deletéreas en un mismo individuo.

Palabras clave: *Reordenamiento, trisomía parcial, síndrome Down, microdeleción.*

Reporte de caso: Madre portadora de una variante probablemente patogénica en el gen UBE3A e hijo con Síndrome de Angelman.

A Cabrera ¹; O Gómez ¹; W Morales ², A Suárez ³

¹ Médico, Residente de genética médica. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS). Servicio de genética médica. Sociedad de Cirugía de Bogotá Hospital San José. Hospital Infantil Universitario de San José, Bogotá, Colombia;

² Médico Pediatra, Fellow Endocrinología Pediátrica. Fundación Universitaria de Ciencias De la Salud (FUCS). Servicio



de Endocrinología Pediátrica. Hospital Infantil Universitario De San José. Bogotá, Colombia; ³ Médico, Genetista. Profesor Asociado de la Fundación Universitaria de Ciencias De la Salud (FUCS). Servicio de Genética. Hospital Infantil Universitario De San José. Bogotá, Colombia

Resumen

Introducción: El síndrome de Angelman (SA) es un trastorno neurogenético con discapacidad intelectual grave y rasgos dismórficos. Los niños afectados parecen normales al nacer, pero pueden tener dificultades para alimentarse e hipotonía en los primeros 6 meses. A partir del primer año, muestran síntomas típicos como ausencia de habla, risa incontrolada, microcefalia y problemas neurológicos como alteraciones de la marcha, ataxia y crisis epilépticas. Presentamos un caso con un mecanismo genético poco frecuente. **Descripción del caso clínico:** Masculino de 4 años en seguimiento por retraso del neurodesarrollo, marcha en puntas, estrabismo y criptorquidia, leucomalacia periventricular con reporte de Electroencefalograma anormal compatible con epilepsia de puntas centro temporales. **Resultados y discusión:** Se realizó Exoma en Trio, identificándose una variante probablemente patogénica (PP) en el gen UBE3A: c.2123dup; p. Glu709GlyfsTer8 en heterocigosis, presente tanto en el paciente

como en la madre. **Conclusión:** Por la clínica y resultado de NGS se confirmó el diagnóstico de SA (MIM # 105830). La causa es una variante PP en el gen UBE3A (corresponde al 10% de los casos de SA) de herencia autosómica dominante, localizado en 15q11.2; este gen está sujeto a impronta genómica, con expresión preferencial específica de la madre en el cerebro y más específicamente, en las neuronas. Este síndrome también puede estar causado por otros mecanismos genéticos, como la delección en la región crítica 15q11.2-q13 (60 al 75%), la disomía uniparental paterna (2 al 5%) y defectos de impronta (2 al 5%). Es llamativo en este caso la baja frecuencia del SA causado por variantes en el gen UBE3A y a pesar de ser portadora de una variante en este gen, la madre no presenta el fenotipo de SA, mientras que su hijo sí lo manifiesta, esto debido al mecanismo de impronta genómica, contando con una probabilidad de recurrencia de SA para la descendencia tanto para la madre como para el paciente del 50%.

Palabras Clave: *Gen UBE3A, Síndrome de Angelman, epilepsia, disomía uniparental, defectos de impronta.*

Reporte de caso: Encefalopatía epiléptica infantil precoz por variante patogénica en el gen PCDH19 en una paciente de 2 años.



A Cabrera ¹; O Gómez ¹, D Obando¹; A Forero ¹; A Navarro ¹; G Mantilla ¹; A Valderrama ²; A Suárez ³

¹ Médico, Residente de genética médica. Fundación Universitaria de Ciencias de Salud (FUCS). Servicio de genética médica. Sociedad de Cirugía de Bogotá Hospital San José. Bogotá, Colombia; ² Médico, Neurólogo Pediatra. Fundación Ciencias De Salud (FUCS). Servicio de Neurología Pediátrica. Hospital Infantil De San José. Bogotá, Colombia; ³ Médico, Genetista. Fundación Ciencias De Salud (FUCS). Servicio de genética médica. Hospital Infantil De San José. Bogotá, Colombia.

Resumen

Introducción: El síndrome Dravet-like es un trastorno neurológico que cumple similitudes clínicas con el síndrome de Dravet (SD), sin embargo, no cumple con todos los criterios diagnósticos de este último. El SD es una epilepsia genéticamente determinada grave que constituye una de las formas de epilepsia infantil más refractarias al tratamiento farmacológico. En aproximadamente el 80% de los pacientes afectados se ha identificado una variante en el gen *SCN1A*. **Descripción del caso clínico:** Femenina de 2 años con clínica de epilepsia generalizada de inicio desconocido, con antecedente de crisis febriles de alta frecuencia y de difícil manejo, retardo del neurodesarrollo y sospecha de canalopatía. **Resultados y discusión:** Se realizó secuenciación + CNVs mediante NGS de 194 genes relacionados con epilepsia; identificándose una variante patogénica en el gen *PCDH19*: c.498C>A; p. Tyr166Ter en heterocigosis. **Conclusión:** Por la clínica y

Palabras Clave: *Gen PCDH19, Síndrome de Dravet, epilepsia, Dravet-like, enfermedad rara.*

resultado de NGS se confirmó el diagnóstico de encefalopatía del desarrollo y epiléptica 9 (MIM#300088) Dravet-like. Esta se caracteriza por crisis febriles y/o afebriles que comienzan en los primeros años de vida y afecta exclusivamente a las mujeres, los portadores masculinos no se ven afectados, a pesar de tratarse de un trastorno de herencia ligada al cromosoma X. La causa es una variante patogénica en el gen *PCDH19*, localizado en Xq22.1; Donde se sabe que las variantes de pérdida de función en este gen son patogénicas. Este gen codifica para protocadherina-19, una proteína transmembrana de la familia de moléculas de adhesión celular dependientes de calcio, importantes en la migración neuronal y formación de conexiones sinápticas durante el desarrollo cerebral. Se han descrito variantes patogénicas asociadas a este gen, en aproximadamente un 10- 20% de los pacientes con SD de sexo femenino.

Síndrome AAMR reporte de un caso



G Mantilla ¹; AM Navarro ¹; DD Obando ¹; AM Forero ¹; A Suarez ²

¹Médica, Residente de genética médica. Fundación Universitaria de Ciencias de Salud (FUCS). Servicio de genética médica. Sociedad de Cirugía de Bogotá Hospital San José. Bogotá, Colombia; ² Médico, Genetista. Profesor Asociado de la Fundación Universitaria de Ciencias De Salud (FUCS). Servicio de genética médica. Hospital Infantil Universitario De San José. Bogotá, Colombia.

Resumen

Introducción: El síndrome de Alacrimia, Acalasia y Deterioro del desarrollo intelectual (AAMR), es un trastorno autosómico recesivo caracterizado por la aparición de estas tres características principales al nacer o en la primera infancia. Se puede asociar a hipotonía, anomalías de la marcha, anisocoria y déficit visual o auditivo. Tiene similitud con el síndrome triple A (insuficiencia adrenal congénita debida a resistencia a la hormona adrenocorticotrópica (ACTH), acalasia de los cardias y alacrimia), con la diferencia de que los pacientes con AAMR no presentan insuficiencia adrenal. Se han reportado únicamente 22 casos en la literatura de síndrome AAMR se describen en pacientes padres consanguíneos de Pakistán, Turquía, Palestina, Marruecos, México y Guatemala.

Descripción del caso clínico: Masculino de 9 años con déficit cognitivo grave asociado a compromiso del neurodesarrollo global (ausencia de lenguaje expresivo, hitos motores gruesos y finos, sin interacción con su entorno), microcefalia (perímetro cefálico 46.5 cm), orejas en pantalla, hipoacusia neurosensorial moderada bilateral, talla baja

patológica (102 cm) y desnutrición crónica (peso 15 Kg) con atrofia muscular generalizada y pobre panículo adiposo.

Resultados y discusión: Ante la heterogeneidad fenotípica se realizó exoma clínico identificándose variante de significado incierto (VUS) en el gen GMPPA c.1063 G>A (p. Gly355Ser) en estado homocigoto. **Conclusiones:** Por la clínica y el estudio molecular se confirma el raro diagnóstico de Síndrome AAMR (OMIM: 615495) autosómico recesivo, secundario a variante en el gen GMPPA. Este gen se ubica en 2q35, es homólogo de GDP-manosa pirofosforilasa B. Cataliza la síntesis de GDP-manosa a partir de manosa-1-fosfato y GTP. GMPPA y GMPPB están presentes en cantidades aproximadamente iguales en la pirofosforilasa GDP-manosa nativa, pero solo GMPPB exhibe actividad enzimática. La GMPPA puede desempeñar una función reguladora para la GMPPB. Las características clínicas de los pacientes con mutaciones indicaron que GMPPA es importante en las neuronas y fibras nerviosas autónomas que inervan el esfínter esofágico distal o la glándula lagrimal.

Palabras clave: *Síndrome AAMR, alacrima, acalasia, deterioro del desarrollo intelectual*



Síndrome de Helsmoortel-Van der Aa: Nueva variante patogénica en el gen ADNP.

PA Espíndola ¹; M Machado ¹; A Castillo ²; GA Contreras ^{2,3}

¹ Miembro del Semillero de Investigación en Genética Humana. Estudiante de Medicina. Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia. ² Docente del Departamento de Ciencias Básicas. Escuela de Medicina. Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga, Colombia. ³ Médico genetista. Hospital Universitario de Santander. Bucaramanga, Colombia.

Resumen

Introducción: El síndrome de Helsmoortel-Van der Aa (HVDAS) (OMIM #615873) es una patología infrecuente, con una prevalencia de 1 a 9 casos por cada 100.000 nacidos vivos, caracterizado por retraso del neurodesarrollo, discapacidad intelectual, trastorno del espectro autista (TEA), dismorfismo facial, hipotonía, anomalías cardíacas y urinarias congénitas. El gen afectado es el ADNP, comúnmente asociado al TEA, pues su expresión es crucial para la diferenciación neuronal. Su diagnóstico se realiza al identificar una variante heterocigota patogénica o una alteración epigenética detectada mediante análisis de metilación.

Reporte de caso: Paciente femenina de 13 años, con antecedente familiar de dos primos maternos con TEA, remitida desde neuropediatría por discapacidad intelectual moderada, trastorno del desarrollo del lenguaje y alteración del comportamiento. En examen físico y estudios de extensión se encontraron endotropía, anomalías menores faciales, hipotonía, hipotiroidismo, manos y pies pequeños, y un doble sistema colector. Se

descartaron anomalías cromosómicas y estructurales, y por ello se solicita un exoma trío. **Resultados y discusión:** Se identificó una variante de novo c.896_897insTA (p. Ser300Asnfs*6) heterocigota en el gen ADNP. Hasta la fecha, esta variante no se ha reportado en la literatura; sin embargo, cumple con criterios para clasificarla como patogénica. La paciente presenta discapacidad intelectual reportada en todos los casos, y diagnóstico de TEA atípico. En el 97% de los casos se han reportado anomalías menores faciales, pero en este caso no se hallaron varios rasgos detallados, salvo una línea del cabello anterior alta. La erupción dentaria fue temprana de inicio a los cuatro meses, rasgo ya descrito y también presentó anomalías urinarias. **Conclusión:** Se reporta nueva variante causante del HVDAS y se presentan anomalías menores adicionales no descritas en pacientes previos. Al enfrentarse a un paciente con discapacidad cognitiva o TEA, es importante incluir este síndrome como una posible causa, dada su estrecha asociación.



Palabras clave: *Síndrome de Helsmoortel-Van der Aa, Síndrome ADNP, Discapacidad Intelectual, Anomalías Urogenitales, Trastorno del Espectro Autista.*

Enfoque diagnóstico de la distrofia muscular relacionada con ANO5 en una familia en Colombia: una perspectiva interdisciplinaria.

SJ Maradei-Anaya ¹, AP Calderon-Castro ¹, C Correa-Arrieta ¹, PE Rodríguez-Alvarino ¹, DA Saldaña-Peñalosa ¹, SM Castellar-Leones ¹

¹ Junta de Enfermedades Neurogenéticas y Neuromusculares, Biotecnología y Genética S.A.S., Bogotá D.C.

Resumen

Introducción: La distrofia muscular relacionada con anoctamina 5 (ANO5) es una condición importante, genéticamente compleja, con presentaciones clínicas variables. Las mutaciones en el gen ANO5 se han relacionado con diversos trastornos musculares, dentro de los que se incluyen a una distrofia muscular de cinturas (LGMD2L), a la distrofia muscular de Miyoshi tipo 3 (MMD3), la miopatía metabólica (pseudometabólica) y la hiperCKemia asintomática. Sin embargo, la fisiopatología subyacente aún no se comprende completamente, lo que plantea desafíos para el diagnóstico y los tratamientos efectivos. **Objetivo:** Este trabajo describe el enfoque diagnóstico en una serie de pacientes femeninas de la misma familia, con presentaciones clínicas heterogéneas, en quienes una estrategia interdisciplinaria llevó a la confirmación de la distrofia muscular relacionada con ANO5. **Presentación del caso:** La paciente índice, una mujer de 55 años, se

presentó a la consulta de genética clínica por historia de mialgias resistentes al tratamiento analgésico, artralgias y pérdida auditiva leve. Informó dolor en el talón, molestias en las extremidades inferiores y dolor que se irradiaba hacia la parte superior del cuerpo. La prueba genética identificó dos variantes en heterocigosis en el gen ANO5: una de clasificación patogénica, c.1119+1G>T, y una con significado clínico incierto, c.2609T>G. La evaluación clínica mostró una elevación de la creatina quinasa e infiltración grasa de los músculos gastrocnemios mediales en la resonancia magnética, a pesar de una electromiografía normal. Las mismas variantes fueron estudiadas en otros miembros de la familia, encontrándose únicamente en dos hermanas también sintomáticas; las hermanas asintomáticas musculares y sin clínica miopática tuvieron estudios genéticos negativos. Una de las variantes fue heredada de la madre, y la otra se asume heredada del padre fallecido, dado



que se verificó su estado en heterocigosis compuesta. Después de una revisión interdisciplinaria a través de una Junta especializada en Enfermedades neuromusculares, se estableció el diagnóstico de distrofia muscular relacionada con ANO5 en esta familia. **Discusión:** La distrofia muscular relacionada con ANO5 generalmente se presenta con síntomas relativamente leves en mujeres afectadas, con inicio en la edad adulta temprana o media (media de 32-42 años). Las mutaciones en ANO5 se han asociado con un espectro de fenotipos, que incluyen la conversión de

presentaciones de hiperCKemia asintomática o miopatía metabólica a las formas más clásicas de distrofia muscular de cinturas o Miyoshi. Las características clínicas en esta serie de casos se alinearon con este espectro de enfermedades conocido. **Conclusión:** Un enfoque interdisciplinario que integra datos clínicos, genéticos y antecedentes familiares confirmó el diagnóstico de distrofia muscular relacionada con ANO5 en esta familia. Se proporcionó asesoramiento genético, con seguimiento médico a individuos afectados y pruebas de portadores a familiares asintomáticos

Palabras clave: ANO5, miopatía, distrofia muscular.

Miotonía agravada por potasio, descripción de caso clínico y revisión de la literatura.

HA Acosta ¹; LM Forero ¹; LA Lizcano ²

¹ Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia; ² Neurogenética y desórdenes metabólicos hereditarios, Genética Humana EU, Bogotá, DC.

Resumen

Introducción: Los trastornos miotónicos son un grupo heterogéneo de patologías neuromusculares infrecuentes. La aproximación diagnóstica debe realizarse a partir de las manifestaciones clínicas y neurofisiológicas, delimitando el espectro diagnóstico a entidades con pronóstico y tratamientos específicos. **Descripción del caso:**

Mujer de 26 años, consulta por miotonía y disartria progresiva que inicia a nivel de miembros superiores a los 22 años, con hallazgos clínicos y electrofisiológicos compatibles con miotonía en 4 extremidades. Adicionalmente, presenta paramiotonía por exposición al frío. No hay antecedentes familiares relevantes. Se había documentado



hipercalemia en una oportunidad. Con sospecha de canalopatía, se solicitó panel multigénico (NGS+MLPAs) para enfermedades neuromusculares. Resultados y discusión: Se documenta en heterocigosis la variante probablemente patogénica SCN4A c.2812G>A, que cuenta con frecuencia alélica extremadamente baja, sin reportes en la literatura respecto a fenotipo. No obstante, por el cuadro clínico y electrofisiológico, se realiza diagnóstico canalopatía SCN4A, con fenotipo miotonía agravada por potasio. Sus familiares no presentan la variante. Se inicia manejo con diurético tiazídico y se considera el uso de acetazolamida, con enfoque en el

Palabras clave: *Neuromuscular, miotonía, canalopatía, miopatía.*

control de la sintomatología y la prevención de complicaciones, como el riesgo anestésico incrementado. Hubo mejoría significativa al iniciar hidroclorotiazida con normalización subsecuente del potasio. Conclusiones: Se resalta la importancia de la integración del abordaje a partir de la semiología neurológica y la aproximación genética en la práctica clínica, especialmente en el diagnóstico y manejo de enfermedades neuromusculares infrecuentes. El abordaje interdisciplinario y la atención individualizada son fundamentales para mejorar la calidad de vida y optimizar el pronóstico.

Gen *SGCE* y mioclonías no epilépticas (Mioclonus-Distonía). Un reto diagnóstico

L A Lizcano ¹

¹ Neurogenética y desórdenes metabólicos hereditarios. Genética Humana EU. Bogotá, DC.

Resumen

Introducción: Mioclonías son un signo clínico consistente en contracción o sacudida repentina e involuntaria de un músculo o grupo de músculos que no pueden ser detenidos o controlados voluntariamente. Existen mioclonías fisiológicas, sin embargo, estos movimientos se presentan en diferentes desórdenes neurológicos y generan mucha preocupación, pues con frecuencia son una manifestación de condiciones neurogenéticas complejas. Se presenta el caso de una familia

afectada por movimientos anormales con predominio de mioclonías, en la que se logró confirmar el diagnóstico de Mioclonus-Distonía asociado al gen *SGCE* (Distonía tipo 11). Descripción del caso: Mujer de 20 años, desde los 4 presenta movimientos anormales de predominio cefálico, clasificados por neuropediatría y posteriormente neurología como distonía con tics simples motores. Interrogan posible epilepsia. Ha recibido múltiples medicamentos diferentes sin



ninguna mejoría. Neurología describe examen normal del padre, pero encontramos que tiene manifestaciones similares, e hipertrofia asimétrica de musculatura cervical, laterocolis, maniobra de Froment positiva y los movimientos de MMSSs inducen distonía cervical y tremor cefálico. Ambos describen mejoría notoria con el consumo de alcohol. Estudios hormonales, bioquímicos, videotelemedicina y resonancia cerebral eran normales. Consideramos que se trata de paciente con mioclonías, temblor distónico no progresivo, y tremor postural con compromiso predominante de cuello y miembros superiores, sin otros hallazgos asociados. Se hace diagnóstico clínico de

Palabras clave: Neurogenética, distonía, mioclonías, SGCE, expresión variable.

distonía tipo 11. Resultados y discusión: Análisis de ADN revela en la propósa y su padre la variante patogénica SGCE c.109+1G>A (Splice donor), confirmando el diagnóstico. En la familia, una hermana de 15 años también es portadora y solamente presenta hiperreflexia simétrica en 4 extremidades. Conclusiones: El examen neurológico detallado, junto con la adecuada descripción del cuadro clínico, permiten orientar con precisión el diagnóstico de una condición poco frecuente con patrón de herencia autosómico dominante, caracterizada por expresión muy variable. La clínica sigue siendo muy importante.

Diagnóstico erróneo de desorden neuromuscular, en paciente con enfermedad de Van Neck-Odelberg.

L A Lizcano ¹

¹ Neurogenética y desórdenes metabólicos hereditarios. Genética Humana EU. Bogotá, DC.

Resumen

Introducción: Los desórdenes neuromusculares de causa genética son un grupo amplio y heterogéneo de enfermedades, que se caracterizan por daño muscular progresivo y debilidad. Los músculos se ven afectados directamente por mutaciones en diversos genes, o de manera secundaria por mutaciones que afectan a los nervios. La correcta orientación diagnóstica, parte de una

adecuada anamnesis, un buen examen neurológico y una buena comprensión de los estudios electrofisiológicos. Presento el caso de un paciente con diagnóstico de enfermedad neuromuscular, en quien solicitaron múltiples estudios para una condición que nunca tuvo. Descripción del caso: Varón de 11 años, remitido para pertinencia de múltiples estudios solicitados por genética en otra IPS.



Cuadro de 11 meses caracterizado por dolor fluctuante en miembro inferior derecho, ocasionalmente acompañado de manifestaciones sensitivas. No es permanente, puede ser intenso y limitar actividad física. Solicitan exámenes interpretados como normales: Resonancia magnética con contraste de cráneo y columna. Enzimas musculares. Rx de MMII. Electrofisiología: "Radiculopatía derecha S1". Diagnostican probable desorden neuromuscular con diversas etiologías posibles, prohíben actividad física, y para "evitar la odisea diagnóstica", solicitan simultáneamente estudios para errores innatos del metabolismo, enfermedad mitocondrial, desórdenes cromosómicos (microarreglos), y exoma completo más análisis de genoma mitocondrial. Resultados y discusión: Examen neurológico normal. Gran Palabras clave: *Neurogenética, enfermedad neuromuscular, semiología, encarnizamiento diagnóstico.*

afectación emocional de la familia por diagnóstico asignado. Rx de MMII: observo en región isquiopúbica derecha, área radiolúcida bien definida, redondeada con esclerosis en su interior. Diagnostico osteocondritis isquiopúbica y solicito resonancia de cadera: osteocondritis isquiopubiana con edema muscular que ocasiona pinzamiento isquiofemoral. Se conirma osteocondritis de la sincondrosis isquiopubiana (Enfermedad de Van Neck-Odelberg). Conclusiones: Pretender diagnosticar desórdenes neurológicos a partir de múltiples exámenes que no son orientados por la clínica, como forma de compensar el limitado entrenamiento clínico, es causa importante de la denominada "odisea diagnóstica". Se resalta la importancia de una adecuada valoración clínica.

Deficiencia idiopática de tiamina como causa de tremor ortostático, en paciente con diagnóstico mal asignado de enfermedad neuromuscular y de ataxia.

L A Lizcano ¹

¹ Neurogenética y desórdenes metabólicos hereditarios. Genética Humana EU. Bogotá, DC.

Resumen

Introducción: Desórdenes genéticos pueden causar trastornos del movimiento o ataxia. Actualmente existen diversas herramientas de diagnóstico molecular, que cada vez con

mayor frecuencia se solicitan sin orientación apropiada a partir de la clínica. Se populariza la idea de realizar múltiples estudios "para ver si sale algo". Presento el caso de una paciente



con movimientos anormales inadecuadamente clasificados, quien fue innecesariamente víctima de encarnizamiento diagnóstico. Descripción del caso: Mujer de 34 años, con cuadro de 10 meses de evolución, consistente en dolor asimétricos en miembros inferiores, disminución subjetiva de la fuerza, temblor y marcha que clasifican como atáxica. Requiere caminador, ha presentado varias caídas. Con hipótesis diagnósticas de desorden neuromuscular y de ataxia, realizaron múltiples estudios, todos con resultados normales (bioquímicos, electrofisiológicos, diversas neuroimágenes, potenciales evocados y exoma). Al examen presenta obesidad, fuerza discretamente disminuida en flexores de cadera, normal en los otros segmentos. Al pararse se desencadena tremor intenso de MMII que ocasiona sensación de inestabilidad, gran inseguridad. Mejora, pero no desaparece al apoyarse en el caminador, es de alta frecuencia y amplitud, desaparece iniciar

Palabras clave: *Neurogenética, movimientos anormales, tiamina, semiología, encarnizamiento diagnóstico.*

marcha, también al sentarse. Cuando se exagera puede incluir a los MMSSs. Con base en el examen neurológico establezco diagnóstico de tremor ortostático, solicito estudios de vitaminas, y para desórdenes metabólicos primarios. Resultados y discusión: Como único hallazgo anormal se encuentra deficiencia grave de vitamina B1 (1.2 nmol/L, Ref. 8 – 30). Se realiza estudio de ADN para desórdenes genéticos del transporte y metabolismo de tiamina y para desórdenes neurometabólicos y desórdenes de neurotransmisores, con resultado negativo. Se inicia manejo con suplencia de tiamina. Conclusiones: Pretender diagnosticar desórdenes neurológicos a partir de múltiples exámenes que no son orientados por la clínica, como forma de compensar el limitado entrenamiento clínico, es causa importante de la denominada “odisea diagnóstica”. Se resalta la importancia de una adecuada valoración clínica.

Variantes en estado de heterocigosis del gen MAT1A que condicionan deficiencia sintomática de metionina adenosiltransferasa I-III

LSilva-Igua¹; LA Lizcano Gil²

¹ Médico, MSc Epidemiología, maestrante Genética Humana, Universidad Nacional de Colombia; ² Neurogenética y desordenes metabólicos hereditarios. Genética Humana EU.

Resumen



Introducción: El gen *MAT1A* codifica para dos isoenzimas de metionina adenosiltransferasa (MAT) I/III. Variantes patogénicas causan un desorden metabólico que condiciona acúmulo de metionina y disminución de S-adenosilmetionina. Puede heredarse con patrón autosómico y dominante o recesivo. Aunque la mayoría de los casos son asintomáticos, ciertas variantes patogénicas graves se han asociado con manifestaciones en el sistema nervioso central, principalmente cambios de la sustancia blanca. **Descripción del caso:** Mujer de 6 años con retraso psicomotor leve, principalmente del componente expresivo del lenguaje, sin estancamientos o retrocesos, ni eventos convulsivos. Al examen físico presenta macrocráneo. Resonancia cerebral evidencia compromiso global de sustancia blanca, cuerpo calloso delgado y algunos cambios sutiles de arquitectura cortical. Sospechamos inicialmente enfermedad de Alexander, y se realizó panel multigénico (NGS + MLPAs) para leucodistrofia y leucoencefalopatía. **Resultados y discusión:** Se evidencian en gen *MAT1A*, dos variantes en Palabras clave: *Hipermetioninemia, S-adenosilmetionina, retraso del neurodesarrollo, sustancia blanca, neurogenética.*

condición de heterocigosis: c.772del (p.Asp258Metfs*33) y c.395C>A (p.Ala132Glu) que se clasifican como patogénica y probablemente patogénica respectivamente, y condicionan deficiencia de MAT, caracterizada por acumulación de metionina y disminución en la síntesis de S-adenosil-metionina. Aunque la mayoría de los casos son asintomáticos, la paciente tiene variantes graves como las que solamente en algunos pacientes se asocian con manifestaciones neurológicas, en este caso trastorno en el desarrollo del lenguaje y de la mielinización. **Conclusiones:** Las alteraciones del desarrollo neurológico y de la mielinización en esta paciente están relacionadas con el déficit de metionina adenosiltransferasa I-III. Actualmente se discute si el cuadro clínico radica más en la deficiencia de SAM que en la hipermetioninemia, por lo que teóricamente (no hay evidencia objetiva) la restricción de metionina podría agravar más el defecto, si no existe la posibilidad de la suplementación con SAM.

Variante no reportada que causa Síndrome MED13L sin cardiopatía.

M F Guerrero Criollo ¹ LA Lizcano Gil ²

¹ Universidad Nacional de Colombia. Genética Humana EU. ² Neurogenética y desordenes metabólicos hereditarios. Genética Humana EU.



Resumen

Introducción: La proteína MED13L, similar a la subunidad 13 del complejo mediador asociado a CDK8, participa en la regulación transcripcional por medio de factores de transcripción de unión al ADN y a la ARN polimerasa II. Su alteración se ha relacionado con trastornos del desarrollo neurológico y cardiopatías congénitas. Sin embargo, recientemente se han descrito fenotipos que carecen de malformaciones cardíacas congénitas complejas, más asociados a una forma sindrómica de discapacidad intelectual (DI) caracterizada por dismorfismo facial, trastorno del lenguaje, retraso en el desarrollo psicomotor y dificultades de conducta. Las variantes heterocigotas del gen *MED13L* causan esta condición con patrón de herencia autosómico y dominante. **Descripción del caso:** Mujer de 7 años, con pie equino varo deformativo bilateral, trastorno generalizado del desarrollo, trastorno de conducta y déficit cognitivo moderado. No ha presentado estancamientos, retrocesos, ni eventos convulsivos. Posee dismorfismo facial sutil y macrocráneo. Resonancia cerebral muestra algunas hiperintensidades inespecíficas de sustancia blanca profunda. Por macrocráneo

asociado con autismo se panel multigénico (NGS + MLPAs) para trastornos del desarrollo. **Resultados y discusión:** Estudio revela en condición de heterocigosis la variante patogénica *MED13L* c.4715del (p.Asn1572Ilefs*28), que asociamos con el síndrome MED13L, condición para la que todos los casos conocidos son mutaciones *de novo*. Ecocardiograma fue normal. Se presenta una nueva variante causante del síndrome MED13L sin cardiopatía. **Conclusiones:** El gen *MED13L*, está relacionado con la patogénesis de formas cianóticas graves de cardiopatías congénitas, incluida dextropatía y transposición de grandes arterias. Sin embargo, se ha evidenciado un fenotipo carente de malformaciones cardíacas tan complejas, que representa una forma sindrómica de déficit intelectual (DI) con dismorfismo facial, macrocráneo, deformidades en pies, discapacidad cognitiva y trastorno del espectro autista, coincidentes con los hallazgos en esta paciente. La haploinsuficiencia del gen *MED13L* condiciona expresión variable que se refleja en ausencia de anomalías cardíacas.

Palabras clave: Macrocráneo, discapacidad cognitiva, autismo, haploinsuficiencia, Neurogenética.

Reclasificación de gliomas difusos basada en la presencia de la mutación IDH y su impacto en la sobrevida global.



LA Arias-Navarro ¹; LD Gutiérrez-Castañeda ²; C Siabato ³; F Rodríguez ⁴; R Parra ⁵; EG Ordoñez-Rubiano ⁵

¹ Semillero de Ciencias Básicas en Salud, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud- FUCS, Bogotá, Colombia; ² Instituto de Investigación, Grupo de Investigación Ciencias Básicas en Salud, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud-FUCS, Bogotá, Colombia; ³ Grupo de Investigación Ciencias Básicas en Salud, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud-FUCS, Bogotá, Colombia; ⁴ Residente de Patología, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud-FUCS, Bogotá, Colombia; ⁵ Instituto de Investigación, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud-FUCS, Bogotá, Colombia

Resumen

Introducción: Los gliomas son tumores del sistema nervioso central, que varían en grado y características. Este tumor se clasificaba de acuerdo con sus características histológicas (II al IV) y de acuerdo al tejido de origen en: astrocitoma, oligodendroglioma y oligoastrocitoma mixto. En el año 2016, la OMS propone una clasificación basada en la presencia de mutación en el gen Isocitrato deshidrogenasa (IDH). **Objetivo:** Evaluar la relación de la supervivencia global (SG) en pacientes con diagnóstico de Glioma y la presencia de la mutación en el gen IDH. **Metodología:** Previa aprobación del estudio por el comité de ética en seres humanos del Hospital de San José, se realizó revisión de las historias clínicas de pacientes sometidos a cirugía en el mismo hospital entre 2015 y 2023 y se incluyeron en los análisis aquellos en los cuales se tenía resultado para IDH. Se agruparon en variables numéricas, categóricas binarias y nominales, se analizaron las medias con la prueba de Kruskal-Wallis. Se evaluó la supervivencia

global (SG) mediante la prueba de Kaplan-Meier (RStudio v06.1) **Resultados y discusión:** El 31% (86/272) de los pacientes atendidos en este periodo tenían resultado de para IDH y con el cual se clasificó en Astrocitoma, Glioma no especificado, Glioblastoma y Oligodendroglioma. El análisis de la SG usando la clasificación histológica no muestra diferencias significativas con presencia o ausencia de mutación en IDH ($p=0,84$). La reclasificación muestra 6 pacientes con Glioblastoma, 4 con oligodendroglioma, 5 con astrocitoma, y 3 glioma no especificado con positividad para IDH. El análisis de la SG cuando se tiene en cuenta esta clasificación muestra diferencias significativas ($p=0,0041$) **Conclusiones:** La mutación IDH ayuda a reclasificar los gliomas e impactar en la SG de estos pacientes. Es necesario aplicar la clasificación molecular para el diagnóstico de los gliomas para mejorar la precisión diagnóstica y el tratamiento.

Palabras clave: *Gliomas difusos, marcadores moleculares, Kaplan-Meier.*



Síndrome de NESCAV reporte de un caso

AM Forero ¹; DD Obando ¹; A Suárez ²; A Valderrama ³

¹ Médica, Residente de genética médica. Fundación Universitaria de Ciencias de Salud (FUCS). Servicio de genética médica. Sociedad de Cirugía de Bogotá Hospital San José. Bogotá, Colombia. ² Médico, Genetista. Profesor Asociado de la Fundación Universitaria de Ciencias De Salud (FUCS). ³ Servicio de genética médica. Hospital Infantil Universitario De San José. Bogotá, Colombia.

Resumen

Introducción: trastorno neurodegenerativo que aparece en la infancia o primera infancia. Las personas afectadas, muestran un retraso global en el desarrollo o en la marcha a la espasticidad progresiva que afecta principalmente las extremidades inferiores y que a menudo conduce a la pérdida de la deambulación independiente. Hay un deterioro variable del desarrollo intelectual, retraso del habla, discapacidades de aprendizaje y/o anomalías del comportamiento. Pueden incluir insuficiencia visual cortical, atrofia óptica, neuropatía periférica axonal, convulsiones, disautonomía, ataxia y distonía. Las imágenes cerebrales muestran atrofia cerebelosa progresiva y cuerpo calloso delgado. Algunos, pueden mostrar regresión del desarrollo, particularmente de las habilidades motoras. El fenotipo y la presentación son muy variables. **Descripción del caso clínico:** Paciente femenina de 7 años, padres no consanguíneos, retardo del neurodesarrollo (No habla, no camina, no se sienta, no control de esfínteres), parálisis cerebral con déficit

cognitivo severo y retardo global del neurodesarrollo, neuroregresión, desconexión con el medio y catarata congénita bilateral corregida quirúrgicamente. Antecedente de epilepsia refractaria y distonías en manejo con oxcarbazepina. **Resultados y discusión:** Ante la heterogeneidad fenotípica, se realizó Neuroimagen con hipoplasia pontocerebelosa con atrofia cortical. Cariotipo 46, XX sin alteraciones cromosómicas, electroencefalograma epilepsia multifocal y Exoma en trio: variante genética en gen KIF1A: c. 296C>T (p. Thr99Met) exón 4, en heterocigosis, ausente en la madre y el padre considerada patogénica y relacionada con el síndrome de NESCAV (OMIM 614255), lo que nos confirma una mutación de novo. **Conclusiones:** Por clínica y estudio molecular se confirma diagnóstico de Síndrome de NESCAV (OMIM 614255), autosómica dominante, secundario a variante en gen KIF1A ubicado en el cromosoma 2q37,3, codifica una proteína motora perteneciente a la familia de la kinesina-3 involucrada en el transporte anterógrado de precursores de



vesículas sinápticas (SV) a lo largo de los axones. Su carga incluye un subconjunto de

precursores para las vesículas sinápticas: sinaptofisina, sinaptotagmina y Rab3A.

Palabras clave: *Síndrome de NESCAV, atrofia óptica, neuropatía periférica axonal, atrofia cerebelosa progresiva, retardo global en el desarrollo.*

Primer caso en Colombia de Ataxia cerebelosa hereditaria asociada a deficiencia primaria de coenzima Q10 en el gen COQ8A en una mujer adulta: características clínicas y terapéuticas.

S Bonilla ^{2,3}; LE Prieto ¹, LV Carvajal ^{2,3}; JA Nastasi ²; LX Rodriguez ²

¹ Centro de investigaciones clínicas, Hospital universitario Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia; ² Servicio de Genética clínica, Hospital universitario Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia; ³ Facultad de ciencia de la salud, Universidad Icesi, Cali, Colombia

Resumen

Introducción: COQ8A-ataxia es una rara forma recesiva de ataxia multisistémica, secundaria a una disfunción en la cadena respiratoria mitocondrial, por pérdida de la función del gen COQ8A, clínicamente caracterizada por una ataxia lentamente progresiva de aparición temprana. Entidad clínica heterogénea que puede estar asociada con otras manifestaciones neurológicas como; intolerancia al ejercicio, epilepsia, discapacidad intelectual y distonía, esto puede variar en relación a la variante genética, lo que la hace todo un reto diagnóstico.

Descripción del caso clínico: Paciente femenina de 67 años, producto de padres consanguíneos, inicio de síntomas desde la infancia por caídas ocasionales, con progresión lenta y síntomas significativos entre la cuarta y quinta década de la vida, principalmente por marcada inestabilidad

para la marcha, disartria y ptosis palpebral. Acude a consulta de genética médica con resonancia cerebral con evidencia de atrofia cerebelosa y al examen físico con marcha atáxica, signos cerebelosos, disartria y ptosis palpebral bilateral. Se solicitó panel de ataxias que incluía análisis de expansión de tripletas, CNVs y NGS, que reveló una variante patogénica en homocigosis en COQ8A c.1358del (p.Leu453Argfs*24), por lo que se inició coenzima Q10 vía oral con franca mejoría. **Resultados y discusión:** Presentamos el primer caso reportado en Colombia, con un variante tipo truncante ya conocida en el gen COQ8A, forma más común de deficiencias primarias de CoQ10. Por su variabilidad fenotípica y solapamiento, se considera todo un reto diagnóstico en el ámbito de la neurogenética y por tanto el conocimiento frente a la misma permitirá una medicina



personalizada. **Conclusión:** Se presenta el primer caso en Colombia de una enfermedad neurogenética rara que permitirá ampliar conocimientos frente a la caracterización

Palabras clave: *Ataxia, deficiencia primaria de coenzima Q10, enfermedad neurogenética, enfermedad mitocondrial*

clínica de las ataxias cerebelosas, su relación frente a la variante genética y el potencial frente a intervenciones terapéuticas, como la suplementación con coenzima Q10.

Correlación Genotipo-Fenotipo de Canalopatías de Sodio en un centro de alta complejidad en Cali, Colombia.

DM Vásquez-Forero ¹; SE Sinisterra-Díaz ¹, I Madariaga ¹; H Pachajoa ^{2,3}

¹ Facultad de Ciencias de la salud, Universidad Icesi, Cali-Colombia; ² Departamento de Genética clínica, Hospital universitario Fundación Valle del Lili, Cali-Colombia; ³ Centro de Investigación en anomalías congénitas y enfermedades raras, Universidad Icesi, Cali - Colombia

Resumen

Introducción: Los canales de sodio dependientes de voltaje (VGSC) desempeñan un papel crucial en la generación de potenciales de acción. Las variantes patogénicas en los cinco genes VGSC expresados en el cerebro humano: SCN1A, SCN2A, SCN3A, SCN8A y SCN1B, se han asociado con un espectro fenotípico de epilepsia. Conocer el efecto funcional de una variante permite comprender la fisiopatología subyacente, y orientar las decisiones terapéuticas, sin embargo, predecir el impacto de una variante en la cinética del canal sin una caracterización funcional previa es sumamente complejo, por lo que el establecimiento de correlaciones genotipo-fenotipo es un reto. **Objetivo:** Describir fenotípica y genotípicamente pacientes con

variantes patogénicas en genes relacionados con canales de sodio, y predecir su efecto funcional según bases de datos. **Metodología:** Serie de casos. **Resultados:** Se encontraron 9 pacientes con variantes en genes codificantes para canales de sodio dependientes de voltaje. Edad promedio 6 años y la mayoría mujeres. Clínicamente, promedio de inicio de convulsiones 346 días. 66,6% presentó algún trastorno del neurodesarrollo, siendo el retraso global el más frecuente (44,4%). La resonancia cerebral fue normal en 77,7%. En promedio usaron 2 anticonvulsivantes, y sólo el 33,3% tuvo control total. Se encontraron variantes en los genes: SCN1A (6, 60%); SCN2A y SCN8A (2, 20% cada uno). Las variantes fueron de tipo missense con efecto de ganancia de función. **Conclusiones:** Las



variantes patogénicas en genes relacionados con canales de sodio dependientes de voltaje se asocian con un espectro fenotípico amplio,
Palabras claves: *Canal de sodio, canalopatías, epilepsia, canal de iones.*

lo que destaca la importancia de un enfoque multidisciplinario en su manejo clínico.

Caracterización de variantes en el exón 28 del gen *VWF* y su correlación genotipo-fenotipo en una muestra de pacientes con enfermedad de Von Willebrand tipo 2.

LK Parada-Ferro ¹; CP Casas_Patarroyo ²; A Linares-Ballesteros ²; A Rodríguez Fiquitiva ²; C Suarez-Molano ²; LK Yunis ³; JJ Yunis ^{3,4}

¹ Maestría en Genética Humana, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, D.C. Colombia; ² Programa de Hemofilia, Clínica Infantil Colsubsidio, Bogotá, D.C. Colombia; ³ Servicios Médicos Yunis Turbay y Cia SAS, Instituto de Genética. Bogotá, D.C. Colombia; ⁴ Departamento de Patología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, D.C. Colombia

Resumen

Objetivo: Caracterizar las variantes en el exón 28 del gen *VWF* y realizar la correlación genotipo-fenotipo en una muestra de pacientes con Enfermedad de Von Willebrand (EvW) tipo 2 en una institución de la ciudad de Bogotá D.C., Colombia. **Metodología:** Se analizaron 20 muestras de pacientes previamente diagnosticados con Enfermedad de Von Willebrand tipo 2, 17 de ellos no relacionados, que asisten al programa de Hemofilia de la Clínica Infantil Colsubsidio. Se realizó análisis del Exón 28 del gen *VWF*, mediante amplificación por PCR y secuenciación Sanger con el Kit Big Dye Terminator V3.1 en un analizador genético ABI 3500. **Resultados y Conclusiones:** Se identificó la variante patogénica en 15 de los 17 (88.2%) pacientes no relacionados

analizados. En total, se identificaron 9 variantes patogénicas en la cohorte de pacientes analizados. La variante p.Gly1609Arg fue identificada en el 52.9% de los pacientes analizados (n=9) sola o en combinación, seguido en frecuencia por p.Ile1425Phe (n=3), y p.Ala1437Thr (n=3) sola o en combinación, 1 paciente con p.Arg1597Trp y otro con p.Arg1334Trp. Adicionalmente, en el 31.6% (n=6) de los pacientes se identificaron dos variantes patogénicas (2 pacientes con p.Gly1609Arg/p.Ala1437Thr; 1 paciente p.Gly1609Arg/p.Ser1506Leu; 1 paciente p.Gly1609Arg/p.Arg1597Trp; 1 paciente p.Gly1609Arg/p.Val1279Phe; y 1 paciente p.Ile1628Thr/p.Ser1325Phe). No se identificó variante en 2 pacientes (11.8%). Se pudo



reclasificar el subtipo EvW tipo 2 en el 40% (n=8) de pacientes. En el 15% (n=3) no tenían estudios de laboratorio como el análisis de múltiplos para su correcta correlación. Este es el primer estudio realizado en el país, el cual permitió identificar la causa genética de EvW por

Palabras Clave: *VWF, VWD, coagulación, secuencia, diagnóstico*

primera vez en Colombia mediante la secuenciación de exones específicos en una cohorte de seguimiento, realizar una correlación genotipo-fenotipo y brindar asesoramiento genético a los pacientes y sus familias.

Nueva variante patogénica en el gen *GLI3* en primer paciente colombiano asociada a Síndrome de Pallister Hall: Relación genotipo – fenotipo

S Bonilla Navarrete ^{2,3}; LE Prieto ¹; LV Carvajal Del Castillo ^{2,3}; JA Nastasi Catanese ²; LX Rodriguez Rojas ²

¹ Centro de investigaciones clínicas, Hospital universitario Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia; ² Departamento de Genética humana, Hospital universitario Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia; ³ Facultad de Ciencias de la salud, Universidad Icesi, Cali, Colombia

Resumen

Introducción: El síndrome de Pallister-Hall (PHS) es un trastorno genético poco frecuente que se caracteriza por ser un síndrome polimalformativo que genera malformaciones craneofaciales, del sistema nervioso central, extremidades, alteraciones endocrinológicas, entre otros; comportándose como un tipo de ciliopatía, ya que se relaciona con la pérdida de función del gen *GLI3*, factor de transcripción importante en las vías de señalización Sonic Hedgehog del cilio primario. Cuenta con una amplia heterogeneidad clínica relacionada al tipo de variante genética, lo que hace esta entidad clínica todo un reto diagnóstico. Descripción

del caso clínico: Paciente masculino de 23 años, producto de padres no consanguíneos, parto pretermino por antecedente de RCIU. Presentó polidactilia postaxial en ambas manos y pie derecho, adicionalmente con crisis gelásticas refractarias; con posterior retraso en el neurodesarrollo y crecimiento. Acude a consulta de genética médica por diagnóstico de hamartoma hipotalámico y antecedentes descritos, al examen físico con dismorfias craneofaciales, malformaciones en extremidades corregidas y percentiles adecuados para la edad. Cuenta con Cariotipo bandeado G, 46, XY, resonancia cerebral simple con evidencia de hamartoma hipotalámico y



pruebas neuropsicológicas con evidencia de déficit cognitivo leve. Se solicitó un exoma único que reveló una variante patogénica de novo heterocigota en GLI3: c.2151del; p.(Gln71HisfsTer16) la cual fue confirmada por secuenciación Sanger, padres y hermana sin fenotipo. Resultados y discusión: Presentamos el primer caso reportado en Colombia con una variante genética tipo truncante no reportada previamente, con enfoque en correlación clínico-molecular de

un adulto joven de 23 años de edad en el que el diagnóstico de PHS se retrasó hasta la edad adulta, después de un diagnóstico de hamartoma hipotalámico, crisis ictales gelásticas refractarias, polidactilia y déficit cognitivo leve. Conclusión: Un enfoque sistemático en cuanto a la relación genotipo-fenotipo ayudará a diagnosticar y brindar un tratamiento oportuno, principalmente a nivel neurológico, malformaciones renales y déficits hormonales.

Palabras clave: *Hamartoma, polidactilia, relación genotipo-fenotipo, variante genética nueva*

CIENCIAS ÓMICAS

Identificación de polimorfismos en los genes *ACE* y *ACTN3* en dos grupos de deportistas del Pacífico colombiano.

B Fontecha ¹; J Leyva ¹; J Yosa ¹; Y Mina ²

¹ Facultad de Ciencias Básicas y Biomédicas, Laboratorio de Simulación Molecular y Bioinformática, Universidad Simón Bolívar, Barranquilla, Colombia; ² Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Libre Seccional Cali, Cali, Colombia

Resumen

“Sportomics” u ómica del deporte es un enfoque interdisciplinario que amalgama genómica, proteómica y metabolómica en las ciencias deportivas, buscando revelar los mecanismos moleculares del rendimiento deportivo a través de biomarcadores. Múltiples polimorfismos han sido reportados en genes que influyen en el rendimiento de deportistas de resistencia y fuerza. Si bien la

investigación en genética deportiva en Colombia es limitada, el presente estudio determinó los polimorfismos en genes claves como la enzima convertidora de angiotensina-1 (*ACE-1*) y la proteína estructural α -actinina-3 (*ACTN3*), relacionados con la regulación de la presión arterial y la contracción muscular respectivamente. El objetivo de este estudio



fue determinar los polimorfismos en los genes *ACE-1* y *ACTN3* en dos grupos de deportistas de alto rendimiento del pacifico colombiano: halterofilistas y ciclistas. Mediante la secuenciación genómica por Next Generation Sequencing (NGS) de 19 deportistas (11 halterofilistas y 8 ciclistas) y herramientas de bioinformática para el estudio de homología de secuencias, se determinó la presencia de polimorfismos de un solo nucleótido en las secuencias genéticas de los genes *ACE-1* y *ACTN3*. El 54,5% de la población de los halterofilistas presento el SNP C > T en el gen *ACTN3*, mientras que en el gen *ACE* se presentó el SNP G > A en un 72,7%. En el grupo de los ciclistas el 62,5% presento el SNP C > T en el gen *ACTN3*, mientras que en

Palabras claves: *Sportomics, polimorfismos, ACE, ACTN3, deportistas.*

el gen *ACE* el SNP G > A se presentó en un 75,0%. Aunque los deportistas practicaban actividades con diferentes demandas metabólicas (aeróbicas para ciclistas, anaeróbicas para halterofilistas), no se encontró un solo tipo de polimorfismo en cada grupo estudiado. Esto indica que las variantes genéticas no están fuertemente ligadas a la elección deportiva ni al metabolismo específico. Otros factores influyen en la adaptación y rendimiento, tales como la nutrición y las ayudas ergogénicas, sugiriendo la necesidad de investigar más genes relacionados con el metabolismo y considerar la interacción gen-ambiente en las respuestas al ejercicio.

Análisis de retención de intrones y de la expresión de isoformas de p53 en fibroblastos de pacientes con Síndrome de Wiedemann-Rautenstrauch

PV Gaete ^{1,3}; DF Santos ¹; H Arboleda ^{1,2}; G Arboleda ^{1,3}

¹ Grupos de Neurociencias y Muerte Celular, Universidad Nacional de Colombia ² Departamento de Pediatría, Universidad Nacional de Colombia ³ Departamento de Patología, Facultad de Medicina e Instituto de Genética, Universidad Nacional de Colombia

Resumen

Introducción: El síndrome de Wiedemann-Rautenstrauch (WRS) es un síndrome progeroide neonatal para el cual recientemente se han descrito variantes patogénicas bialélicas en la subunidad A de la

ARN polimerasa III (POLR3A). POLR3 es un complejo proteico de 17 subunidades responsable del control transcripcional de los ARN cortos, incluidos todos los ARN de transferencia (ARNt), la subunidad 5S del



ARN ribosómico, el ARN nuclear corto U6, entre otros ARN reguladores. **Objetivo:** Evaluar el impacto de variantes patogénicas específicas de POLR3A en la expresión relativa del ARN nuclear corto U6, en el perfil de retención de intrones y en la expresión de isoformas p53 en fibroblastos derivados de pacientes con WRS y fibroblastos de control. **Metodología:** El ARN se extrajo mediante el método TRIzol; el análisis de retención de intrones se realizó utilizando IRFinder desde una plataforma de secuenciación de ARNm (RNA-Seq), las isoformas de p53 fueron evaluadas mediante RT-PCR y electroforesis, la expresión del ARN nuclear corto U6 y otros genes adicionales relacionados con la senescencia celular fueron medidos mediante PCR cuantitativa. **Resultados:** No se encontraron diferencias significativas en el porcentaje de retención de intrones (control: 7,8%, WRS1: 6,3% y WRS2: 8,14%). Los genes que mostraron un mayor perfil de retención de intrones en ambos grupos estaban relacionados principalmente con las

Palabras clave: *Síndromes progeroides, envejecimiento, empalme, intrones y p53.*

vías de unión del ARN, la regulación del ciclo celular, la regulación positiva de la transcripción, la regulación positiva de las vías inflamatorias, la regulación negativa de la apoptosis, la transcripción del ARN, las mitocondrias y la regulación del inicio de la traducción. En los fibroblastos WRS los genes con mayor retención de intrones fueron los relacionados con la respuesta inmune y la función mitocondrial; mientras que en el control aquellos relacionados con la respuesta al estrés oxidativo tuvieron la mayor cantidad de intrones retenidos. WRS1 mostró una mayor expresión de ARN nuclear corto U6 en comparación con el control y WRS2; mientras que ambas células WRS expresan una mayor expresión de p53b y un menor porcentaje de D133p53a, lo que coincide con una mayor expresión de los marcadores de senescencia celular p16 y p21. **Conclusiones:** Estos resultados demuestran el importante papel de POLR3A en el mantenimiento de la homeostasis celular y resaltan su papel potencial en la senescencia celular en WRS.

OTROS

Síndrome de Basilea-Vanagait-Smirin-Yosef asociado a mutación de *MED25*: Primer caso en Colombia

CA Yidi ¹; A Rodríguez ²

¹ Médico interno. ² Médico genetista Universidad del Norte, Barranquilla, Colombia

Resumen



Introducción: El síndrome de Basilea-Vanagait-Smirin-Yosef constituye una entidad clínica poco frecuente, descrita inicialmente en el 2015, caracterizada por retardo en el neurodesarrollo severo, rasgos dismórficos típicos, afectación ocular y alteraciones en neuroimágenes, epilepsia, entre otras manifestaciones. Este síndrome se ha atribuido a variantes patogénicas del gen *MED25*, el cual codifica para una proteína perteneciente al complejo mediador.

Descripción: En este reporte, se describe el caso de una paciente femenina de 9 años que fue referida a consulta de genética clínica debido a retardo en el neurodesarrollo generalizado, cataratas congénitas, agenesia de cuerpo calloso, epilepsia, pie equino varo, displasia de cadera bilateral y rasgos dismórficos (prominencia frontal en línea media, orejas pequeñas y facies triangulares).

Resultados y discusión: Se ordenó una secuenciación de exoma completo en trio. Se identificaron tres variantes en el gen *MED25*: c.1366C>T (p.Gln456*), probablemente patogénica, heredada de la madre; c.1396C>T (p.Arg466Trp), variante de significado

incierto, también heredada de la madre y c.430C>T (p.Leu144Phe), variante de significado incierto, heredada del padre. Teniendo en cuenta que se trata de una patología autosómica recesiva, se considera que la variante nonsense heredada de la madre y la variante missense heredada del padre podrían estar asociadas al fenotipo de la paciente. Las variantes patogénicas en el gen *MED25* han sido vinculadas con el síndrome de Basilea-Vanagait-Smirin-Yosef. A nivel global, solo se han descrito 22 pacientes con esta condición, ninguno de ellos procedente de Colombia. Es relevante destacar que las variantes causales mencionadas anteriormente no han sido reportadas previamente en la literatura científica.

Conclusión: Debido a que algunas manifestaciones clínicas del síndrome de Basilea Vanagait-Smirin-Yosef podrían llegar a solaparse con las de otros síndromes cerebro oculares similares, resulta importante caracterizar adecuadamente esta patología con miras a mejorar su abordaje clínico y terapéutico.

Palabras clave: *Síndrome de Basilea-Vanagait-Smirin-Yosef, MED25, retardo en neurodesarrollo, mutación, dismorfia*

Comunidades genéticas imaginadas: Ancestralidad biogeográfica de un grupo afrodescendiente de El Hormiguero (Cali, Colombia). El caso de la identidad, la etnicidad y la territorialidad en el contexto de la interculturalidad



F Moreno-Gómez ¹

¹ Pontificia Universidad Javeriana Cali, Cali, Colombia. Universidad del Valle, Cali, Colombia

Resumen

Introducción: Las comunidades genéticas imaginadas son elaboraciones socioculturales que permiten la configuración identitaria, genética, étnica y territorial, de lo que una comunidad considera fundamental para definir su identidad y construir su etnicidad y territorialidad. **Objetivos:** Estimar la ancestralidad biogeográfica de un grupo de afrodescendientes de El Hormiguero (Cali, Colombia) a través de 46 AIMS-InDels para estimar las contribuciones genéticas europea, africana y nativa americana e integrarlas a la identidad, etnicidad y territorialidad. **Metodología:** Se estimó la ancestría biogeográfica de 34 individuos (20 mujeres y 14 hombres) autorreconocidos como afrodescendientes habitantes de El Hormiguero. A partir de muestras de saliva se aplicó el protocolo para la extracción de ADN y análisis de AIMS-InDels del Laboratorio de Medicina Genómica de la Universidad ICESI (Cali, Colombia). **Resultados y Discusión:** El análisis de AIMS-InDels permitió estimar la proporción de las contribuciones genéticas ancestrales, siendo 59% africana, 27% europea y 14% nativa americana. Resulta

fundamental integrar, desde la interculturalidad, la información de los AIMS-InDels con las características identitarias con las que se define la comunidad. La noción de comunidad genética imaginada les permite a los habitantes de El Hormiguero vincular la ascendencia africana con: 1. Diáspora transatlántica africana y la esclavización como productora de racialización, exclusión, marginación, minimización e invisibilización; 2. Disrupciones y continuidades de la reconstrucción del sujeto histórico; 3. Proceso etnohistórico del El Hormiguero desde la Hacienda de Cañasgordas; y 4. Continuas disputas en contra de la colonialidad que ponen en riesgo su autonomía en torno a las construcciones identitarias, étnicas y territoriales. **Conclusiones:** Integrar la información obtenida con la historia cultural, la etnografía y la antropología, entre otras disciplinas, permite establecer una conexión entre los AIMS-InDels, la memoria colectiva, los procesos etnohistóricos y la cultura para crear una comunidad genética imaginada construida socialmente en torno a la identidad, etnicidad y territorialidad.



Palabras clave: *Ancestralidad biogeográfica, marcadores informativos de ancestría (AIMs) tipo inserción/delección (InDels), afrodescendientes, El Hormiguero (Cali, Colombia), comunidad genética imaginada.*

Espectro fenotípico de los desórdenes asociados a *KAT6B*. Reporte de caso.

NA Matallana ¹; FJ González ^{1,2}; JA Ramírez-Cheyne ¹

¹ Universidad del Valle, Cali, Colombia; ² Hospital Universitario del Valle, Cali, Colombia

Resumen

Introducción: Los fenotipos asociados a *KAT6B* incluyen síndrome genitopatelar (GPS), síndrome Say-Barber-Biesecker-Young-Simpson (SBBYSS), ambos con herencia autosómica dominante y prevalencia menor a 1/1.000.000, y múltiples fenotipos intermedios. **Descripción del caso:** Masculino de 4 años enviado a la consulta de Genética por retraso del desarrollo psicomotor síndrónico. En la valoración se encontró también sutura metópica prominente, ptosis palpebral, epicanto, estrabismo, filtrum plano, fisuras palpebrales inclinadas hacia arriba, labio superior delgado, lóbulos de las orejas pequeños, erupción dental retardada, hipotiroidismo, hipoacusia neurosensorial leve bilateral, disfagia oral moderada, edad ósea retrasada y escroto en chal. Además, RMN cerebral con escasas hiperintensidades periventriculares y subcorticales, en probable relación a secuelas de encefalopatía hipoxicoisquémica, cariotipo normal, ecocardiograma normal, ecografía de vías urinarias normal, otoemisiones acústicas

sugestivas de alteración bilateral del funcionamiento de las células ciliadas externas. Se solicitó exoma que reportó la variante probablemente patogénica heterocigota *KAT6B:c.3172C>T;p.Arg1058Ter*. **Resultados y discusión:** Se realizó un análisis de las características fenotípicas del caso y de las asociadas a alteraciones de *KAT6B*, encontrando que de las manifestaciones presentes en el GPS, el paciente presenta retraso psicomotor, hipotonía, pelo esparcido, fascias particulares, hipoacusia neurosensorial bilateral, nariz ancha, erupción dental retardada, alteración de la deglución, anomalías genitales (escroto en chal); de las manifestaciones presentes en SBBYSS, el paciente presenta retraso psicomotor, retraso del lenguaje, nariz bulbosa, hipotonía, hipotiroidismo; y del espectro de fenotipos intermedios entre ambos síndromes, el paciente presenta anomalías dentales (erupción dental retardada). Por lo anterior, este caso se clasificó como un "Desórdenes asociados al gen *KAT6B*", término utilizado en



la literatura actualmente, debido al solapamiento entre GPS, SBBYSS y los intermedios. **Conclusión:** Se aporta a la literatura un caso incluido dentro del espectro
Palabras clave: *Síndrome genitopatelar; Síndrome Say-Barber-Biesecker-Young-Simpson; KAT6B; Acetyltransferase; Enfermedades Raras.*

fenotípico de los desórdenes asociados a KAT6B con la variante KAT6B:c.3172C>T;p.Arg1058Ter.

Una familia con Síndrome de Alport ligado al cromosoma X. Reporte de caso.

LV Grajales-Girón ¹; JS Muñoz-Adrada ¹; K Álvarez-Mosquera ¹; F González ²; J Ramírez-Cheyne ^{1,2}

Resumen

Introducción: El Síndrome de Alport es una condición genética causada por variantes patogénicas en los genes que codifican para las cadenas alfa de colágeno tipo IV. Se presenta en formas monogénicas ligadas al X, autosómicas dominantes y autosómicas recesivas. Se caracteriza por una triada fenotípica de manifestaciones renales, cocleares y oculares. **Descripción del caso:** Masculino de 25 años con hematuria persistente desde los 18 meses y proteinuria intermitente desde los 7 años. Se le realizó una biopsia renal en la que se evidenciaron depósitos mesangiales de IgA e IgM y membrana basal capilar irregular con zonas de adelgazamiento en especial en la lámina densa. El resultado de la prueba genética reportó una variante intrónica patogénica en hemicigosis en el gen *COL4A5*. Durante la anamnesis se encontró que la madre tuvo dos trasplantes renales por falla renal con

glomeruloesclerosis focal y segmentaria, con lo cual se realizó diagnóstico clínico de la misma condición que posteriormente se confirmó con prueba molecular. **Resultados y discusión:** Se estima que todos los hombres con SA ligado al X desarrollan síndrome nefrótico, hasta el 90% presentan sordera neurosensorial bilateral a los 40 años, el 30% presenta maculopatía y 20% lenticono anterior. El paciente aquí reportado se encuentra en proceso para realización de trasplante renal, tiene audiometría normal y presenta lattice con pequeños agujeros atróficos en periferia de retina inferior y temporal. Finalmente, la madre del paciente tiene como única manifestación la falla renal de inicio temprano, que en las mujeres suele ser infrecuente y tardía. **Conclusiones:** Se resalta la importancia de considerar el SA no solo en casos con manifestaciones extrarrenales, sino también en aquellos con



hematuria glomerular persistente aislada. Un diagnóstico temprano permite, la vigilancia de la progresión renal, la terapia para retrasar la

falla renal terminal y la identificación de otros familiares afectados.

Palabras claves: *Nefritis hereditaria; Hematuria; COL4A5; Colágeno Tipo IV; Enfermedades Raras (DeCS).*

Determinación de las necesidades de la calidad de atención en salud de pacientes con enfermedades raras en Norte de Santander

MC Gómez Morales ¹; JP Morales Velandia ²

¹ Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia; ² Universidad de Pamplona, Colombia

Resumen

Introducción: Las enfermedades raras (ER), son patologías de baja prevalencia, potencialmente mortales, heterogéneas y crónicas. Los pacientes y familiares enfrentan múltiples problemas sociales, económicos y con el manejo de la enfermedad en el sistema sanitario que no han sido estudiados en la región. El objetivo del estudio fue determinar las necesidades de calidad de atención de los pacientes con ER en Norte de Santander. **Metodología:** Una investigación mixta con predominio cuantitativo, diseño de campo no experimental con apoyo bibliográfico, se usó muestreo no probabilístico por conveniencia, se diseñó y validó un instrumento para pacientes y cuidadores, quienes lo diligenciaron en línea. Se aplicaron cuestionarios estructurados a fundaciones de pacientes y empresas aseguradoras de salud.

Resultados: Participaron 18 pacientes. La edad promedio fue 21 años, 72% estrato socioeconómico bajo, las enfermedades reportadas fueron espondilitis anquilosante (16,7%), mucopolisacaridosis tipo IV, fibrosis quística y trisomía 18, (cada una 11,1). Un 66% de pacientes son atendidos en domicilio 24 horas por cuidadores mujeres, y un 77,7% usa recursos propios para atender la enfermedad. El 83% refiere haber recibido y comprender información de su enfermedad. La oportunidad para la primera consulta fue de 1 a 3 meses (44%), el cumplimiento de tratamientos fue calificado bueno por el 33%, un 11% refirió no estar recibiendo tratamiento, el acceso a tratamiento especializado fue bueno (61%). El tiempo para el diagnóstico fue un año para el 55%. Las fundaciones confirmaron las necesidades



de apoyo de los pacientes en asuntos legales, sociales, manejo de la enfermedad y educación. Las aseguradoras refirieron dificultades en oportunidad de consultas y diagnósticos. Conclusiones: Los pacientes con

ER enfrentan necesidades de atención en salud, son apoyados por sus familiares y fundaciones de pacientes. La calidad de atención por el sistema sanitario debe ser mejorada.

Palabras clave: *Enfermedades raras, necesidades en servicios de salud, garantía de la calidad de atención en salud.*

Diseño y validación por jueces de un instrumento para valoración de las necesidades de apoyo social de los padres o cuidadores de personas con enfermedades raras en Colombia

MC Gómez Morales ¹

¹Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia

Resumen

Introducción: Las enfermedades raras (ER) se caracterizan por ser debilitantes, graves, crónicas y que amenazan la vida de los pacientes, siendo un problema que afecta a sus familias y cuidadores como se ha demostrado en múltiples estudios, entre estos el estudio de Necesidades Sociosanitarias en Pacientes con Enfermedades Raras, desarrollado inicialmente en España y aplicado en una primera versión a nivel de Colombia, donde se puede analizar como estas enfermedades afectan la calidad de vida de las familias; a nivel mundial existen dos herramientas que permiten la evaluar necesidades de apoyo social, una de estas en Australia de padres de niños y otra en Brasil para identificación de las mismas en estos

pacientes. El objetivo de la presente investigación es validar por jueces un instrumento para valorar las necesidades de apoyo social de los padres o cuidadores de personas con enfermedades raras en Colombia. Metodología: Se realizará validación de prueba diagnóstica, con revisión de evidencia científica de las principales necesidades que vivencian estas personas será utilizada como criterio externo para diseñar el instrumento. Se determinarán la validez aparente y de contenido por panel de expertos para evaluar la claridad, comprensión y precisión de los ítems, así como su contenido y relevancia. Después se hará análisis cuantitativo para determinar el índice de validez del instrumento; además se analizarán



las observaciones de los expertos, para obtener un instrumento que pueda usarse para estudiar el apoyo social de los afectados por ER. Resultados preliminares: Se trata de una investigación en curso en donde se han establecido como población objetivo cuidadores con cualquier tipo de filiación al

paciente de cualquier edad en concordancia al comportamiento observado a nivel familiar y los tiempos diagnósticos promedio en nuestro país, se han establecido las dimensiones a evaluar: necesidades sociales, de información, emocionales/psicológicas, instrumentales, físicas y espirituales.

Palabras clave: *Enfermedades raras, apoyo social, evaluación de necesidades, estudio de validación*

Variante en el gen DEAF1: Síndrome de VULTO-VAN SILFHOUT DE VRIES a propósito de un caso.

NA Gaviria ¹, H Ostos ², JJ Valencia ¹

¹ Estudiante de medicina, Universidad Surcolombiana. ² Médico magister en genética docente, Universidad Surcolombiana, Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo.

Resumen

El síndrome de VULTO-VAN SILFHOUT-DE VRIES es un trastorno del desarrollo intelectual caracterizado por retraso en el desarrollo psicomotor, habla expresiva deficiente y anomalías del comportamiento, es causado por una mutación heterocigótica en el gen DEAF1. Fue descrito por primera vez en 2014. Actualmente, se han revisado 27 casos en la literatura mundial. Presentación de caso clínico: Paciente femenina de 7 años, tercera hija de padres no consanguíneos. Nació a las 37 semanas de gestación, al nacimiento cianosis y sialorrea. Con antecedentes familiares en línea materna de cuarto grado con retraso y trastorno del lenguaje.

Sedestación a los 8 meses, marcha a los 17 meses, no habla actualmente. Examen físico: Talla 113 cm, peso 19,6 kg, perímetro cefálico de 51 cm. Estudios realizados: potenciales evocados auditivos (2019) normal. Resonancia magnética cerebral simple (2020) leve hiperintensidad en T2 y flair a nivel supratentorial bilateral de aspecto inespecífico, considerar gliosis por microangiopatía o metabólicos, Quiste aracnoideo en fosa posterior. EEG (2021) normal. Cariotipo (46, XX). Resultados y discusión: Exoma clínico: variante heterocigota en el gen DEAF1 c.881T>G/p.Val294Gly; de significado clínico



probablemente patogénica, asociada con el SÍNDROME VULTO-VAN SILFOUT-DE VRIES (MIM#615828) de herencia autosómica dominante. También se relaciona con el trastorno de neurodesarrollo con hipotonía (MIM#617171) de herencia autosómica recesiva. Exoma en padres negativo.

-El inicio de la sintomatología y la edad de diagnóstico de nuestro caso, concuerda con el rango de edad de diagnóstico reportado en la literatura, que es en menores de 19 años (81%).

-Los síntomas más frecuentes de este síndrome son el retraso en el desarrollo psicomotor (100%), el autismo (96%) y los trastornos del lenguaje (94%) como se evidencia en la clínica de nuestro paciente.

-Las variantes probablemente patogénicas/patogénicas en el gen DEAF1 han sido asociadas con el síndrome de VULTO-VAN SILFOUT-DE VRIES de herencia autosómica dominante, lo cual concuerda con la variante detectada en el exoma clínico del paciente; que se caracteriza por ser heterocigota. Conclusión: En el presente caso clínico se identificó una variante probablemente patogénica en heterocigosis en el gen DEAF1. Se trata de una variante de Novo, responsable del desarrollo del síndrome de VULTO-VAN SILFOUT DE VRIES. Esta variante no está descrita ni en la literatura científica ni en ninguna base de datos genómica.

Palabras clave: *Síndrome VULTO-VAN, DEAF1, trastorno del lenguaje.*

Displasia inmunoósea de Schimke y linfocitosis hemofagocítica. Reporte de caso y revisión de literatura.

M Aguirre ^{1,2}; L X Rodríguez-Rojas ^{1,2}; F Ruiz ^{1,2}; J Nastasi ^{1,2}; L A Urcuqui ^{2,3}; M X Castro ^{2,3}; P Rodríguez ^{2,3}; V Lotero ^{2,3}; D Medina ^{2,3}; A A Franco ^{2,3}; V A Ochoa Jiménez ^{2,4}; M Olaya ^{2,5}; P Pérez ^{2,6}; J Patiño ^{2,6}; H Pachajoa ^{1,2}

¹ Departamento de Genética, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia ² Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Icesi, Cali Colombia ³ Departamento de Oncohematología Pediátrica, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia ⁴ Departamento de Nefrología Pediátrica, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia ⁵ Departamento de Alergología e Inmunología Pediátrica, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia ⁶ Departamento de Infectología Pediátrica, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia

Resumen



Introducción: La displasia inmunoósea de Schimke (SIOD) es una enfermedad huérfana hereditaria poco frecuente a nivel mundial, causada por variantes bialélicas en el gen *SMARCAL1* que se caracteriza por presentar displasia ósea espondiloepifisiaria, inmunodeficiencia de células T, pancitopenia, predisposición a infecciones recurrentes y síndrome nefrótico resistente a los esteroides. Adicionalmente, pacientes con esta condición pueden desarrollar enfermedad autoinmune. Se presenta el primer caso reportado de linfocitosis hemofagocítica (HLH) en un paciente con SIOD. **Descripción del caso:** paciente masculino quien desde el nacimiento presenta talla y peso bajo para la edad con progresión postnatal a falla de medro, a los 6 años presenta síndrome nefrótico resistente a esteroides con posterior evento cerebrovascular isquémico y desarrollo de HLH. Adicionalmente, presento múltiples infecciones durante la hospitalización de las cuales la meningoencefalitis por herpes virus tipo 8 y citomegalovirus desencadenan su deceso. **Resultados y Discusión:** Se identificó variante homocigota patogénica c.1933C>T

p.Arg645Cys en el gen *SMARCAL1* importante para la remodelación de la cromatina durante la regulación génica, replicación y reparación del ADN. Su pérdida de función causa inestabilidad en la replicación del ADN creando defectos en la proliferación celular y apoptosis, dando lugar al fenotipo SIOD. Adicionalmente, se ha encontrado en esta condición deficiencia de células T, que se evidenció en el paciente. Él tuvo pancitopenia con linfopenia severa e importante compromiso de células T, B y NK, inmunoglobulina M baja y E elevada. Además, se ha reportado en SIOD inmunidad celular defectuosas que podría postular el desarrollo de HLH en el paciente y que su tratamiento fuera difícil debido a la resistencia a esteroides y alta hipersensibilidad ante medicamentos genotóxicos presentada en SIOD. **Conclusiones:** SIOD es una enfermedad multisistémica que causa defectos en la inmunidad celular y humoral, infecciones recurrentes, enfermedad cerebrovascular, displasia esquelética y anomalías renales como hematológicos de mal pronóstico.

Palabras clave: *Displasia inmunoósea de Schimke, SMARCAL1, Síndrome hemofagocítico, linfocitosis hemofagocítica, inmunodeficiencia primaria.*

Síndrome de sobrecrecimiento asociado a *PIK3CA*: Correlación clínica y molecular de dos casos



M Suarez ¹; S Bello ¹; G Contreras ²; D Sánchez ³

¹ Gencell - Genuino Research Group, Bogotá, Colombia; ² Escuela de Medicina Universidad Industrial de Santander - Hospital Universitario de Santander, Bucaramanga, Colombia; ³ Hospital Universitario San Ignacio - PTC Therapeutics, Bogotá, Colombia.

Resumen

Introducción: Los trastornos de sobrecrecimiento relacionados con *PIK3CA* son un grupo heterogéneo de desórdenes relacionados con sobrecrecimiento focal o segmentario congénito o de inicio temprano. Su causa son mutaciones del gen *PIK3CA*, codificante para la subunidad catalítica p110 α de la fosfoinositida-3-quinasa (PI3K), cuya función como enzima señalizadora del crecimiento y el metabolismo se encuentra en la mayoría de las células. El diagnóstico se confirma con la identificación de una variante patogénica frecuentemente somática en mosaico y de manera excepcional una variante germinal. Descripción de los casos: Se describen dos pacientes pediátricos con fenotipo de sobrecrecimiento. El primero, un varón con macrocefalia, hipotonía, retraso del neurodesarrollo, epilepsia focal, retraso en el patrón de sulcación y mielinización e hidrocefalia. Se identificó la variante patogénica *de novo PIK3CA*: c.3131A>G; p.Asn1044Ser. El segundo, una femenina con hipertrofia y sobrecrecimiento focal, sin compromiso de sistema nervioso central. La variante patogénica somática identificada en

una muestra de tejido óseo, corresponde a *PIK3CA*: c.1835G>A; p.Arg612Gln, la cual no ha sido reportada previamente. **Resultados y discusión:** En estos pacientes se identificaron variantes causales en mosaicismo, mediante secuenciación NGS, una en línea germinal y otra somática. Los síndromes de sobrecrecimiento asociados a *PIK3CA* representan un reto diagnóstico por ser secundarios a mutaciones post-cigóticas, lo que requiere técnicas de secuenciación sensibles para identificar mosaicismos. La orientación clínica es fundamental, considerando la heterogeneidad fenotípica, evidenciada en estos casos. Las actuales técnicas de secuenciación mejoran el diagnóstico de esta enfermedad compleja para la que se dispone de terapia específica. **Conclusiones:** Estudios previos han documentado la importancia de la NGS en el diagnóstico molecular de los trastornos relacionados con *PIK3CA*. Se presentan dos casos de estos síndromes, causados por mutación somática en un caso y germinal en el otro, donde resalta el papel de la NGS en la identificación de variantes en mosaico.

Palabras clave: *Secuenciación NGS, sobrecrecimiento, mosaicismo.*



Diagnóstico prenatal de deleción parcial del brazo largo del cromosoma 13: Reporte de caso

LV Carvajal ¹; S Bonilla ¹; M Aguirre ¹; LX Rodríguez ^{1,2}; JA Nastasi ^{1,2}

¹ Facultad de ciencias de la salud, Universidad Icesi, Cali, Colombia ² Departamento de Genética humana, Hospital universitario Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia.

Resumen

Introducción: Deleción parcial del brazo largo del cromosoma 13 es poco frecuente con baja viabilidad y presenta un amplio espectro fenotípico que, según el tamaño y la ubicación de la región delecionada, puede causar déficit intelectual, retraso del crecimiento, dismorfias craneofaciales, dificultades para la alimentación y mayor riesgo de retinoblastoma si incluye 13q14.2. **Caso clínico y Resultados:** Femenina producto de segunda gestación de madre de 39 años, ecografía prenatal evidencia higroma quístico, ventriculomegalia bilateral e hipoplasia esplénica. Cariotipo de líquido amniótico reporta deleción intersticial parcial 13q: 46, XX,del(13)(q12q22), confirmada postnatal con cariotipo bandeado G en sangre periférica. ArrayCGH reporta pérdida de número de copia intersticial en 13q14.11q31.1 de aproximadamente 41,8 Mb, (arr[GRCh38] 13q14.11q31.1(40430302_82273423)x1) clasificada como patogénica. Al nacimiento se observó disgenesia de cuerpo caloso en tomografía de cráneo simple. Examen físico tiene trigonocefalia, sutura metópica y sagital

prominentes con un fenotipo peculiar. A los 2 años y 8 meses, presentó retinoblastoma bilateral, reflujo gastroesofágico severo, panhipopituitarismo e insuficiencia suprarrenal. **Discusión:** Deleciones parciales 13q son poco frecuentes y los fenotipos varían según el tamaño y la posición de la región delecionada, siendo algunos inviables. Reportamos una paciente con supervivencia mayor a 2 años con diagnóstico prenatal de una deleción parcial 13q que involucra el gen *RB1*, la cual no se ha documentado en la literatura hasta el momento. El gen *RB1* es uno de los genes críticos, asociado a retinoblastoma, lo que explica la presentación de retinoblastoma bilateral en nuestra paciente. La mayor sobrevida en esta paciente podría estar relacionada a que no hay compromiso de la banda 13q32 descrita como la región de mayor letalidad. **Conclusión:** El diagnóstico prenatal mediante cariotipo bandeado G en líquido amniótico es importante. Además, se reporta una nueva deleción intersticial parcial del cromosoma 13 con sobrevida mayor a los 2 años.



Palabras clave: *Deleción 13q, monosomía parcial del cromosoma 13, RB1, cariotipo en líquido amniótico.*

ENFERMEDADES METABÓLICAS Y DE DEPÓSITO

Errores innatos del metabolismo en la adolescencia, un desafío médico- psicosocial: reporte de un caso de hipoglicemia severa en paciente con deficiencia de fructosa 1,6 bifosfatasa, asociado a consumo de alcohol.

AL Vargas ¹; NA Cerón ¹; AM Cabrera ¹; OD Gómez ¹; R González ¹; MA Vallejo ¹

¹ Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud

Resumen

Introducción: La deficiencia de fructosa 1,6 bifosfatasa (FBP) es un trastorno del metabolismo de la fructosa, caracterizado por episodios recurrentes de hipoglicemia en ayunas y acidosis metabólica. Es un trastorno de carácter autosómico recesivo con prevalencia desconocida. **Descripción del caso clínico:** Paciente femenina de 17 años, hija de padres consanguíneos, con antecedente familiar y personal de hipoglicemia, con sospecha de EIM tipo déficit energético, sin confirmación. Ingresó al servicio de urgencias por cuadro de 24 horas de evolución consistente en episodios eméticos #10, cefalea occipital 6/10, somnolencia progresiva e hiperventilación. Glucometría de ingreso de 12 mg/dl. Cuadro inicia luego de ingesta de alcohol (5 copas de whisky y dos cervezas). Paciente con paraclínicos iniciales que mostraban acidosis metabólica severa, hiperlactatemia, con deterioro del estado de

conciencia, Glasgow 3/15, trasladada a UCIP. TAC cerebral con evidencia de edema cerebral importante, hipodensidad difusa del parénquima supra e infratentorial, obliteración de las cisternas de la base por herniación de las amígdalas cerebelosas, valorada por el servicio de genética con sospecha diagnóstica de acidemia orgánica Vs trastorno de déficit energético, con toma de exoma clínico prioritario. **Resultados:** Se realizó Exoma clínico; identificándose una variante patogénica (P) en el gen FBP1:c.960_961insG; p.Ser321fsTer13 en homocigosis. **Conclusiones:** Por la clínica y resultado de NGS se confirmó el diagnóstico de FBP (MIM # 229700). La causa es una variante P en el gen FBP1. El cuadro clínico fue exacerbado por factores ambientales como el consumo de alcohol que llevaron a una acidosis metabólica severa, por lo que queda demostrada la importancia de un correcto



diagnóstico y seguimiento de las enfermedades metabólicas, pudiendo prevenir

cuadros agudos que conlleven a un desenlace fatal.

Palabras clave: *Hipoglicemia, déficit energético, fructosa.*

Deficiencia de piruvato deshidrogenasa en una paciente adulta con encefalopatía hiperamonémica crónica y cirrosis hepática.

SJ Ocampo Mahecha ¹, JM Ortega Martínez ¹, LA Lizcano Gil ²

¹ Servicio de genética médica, Genética Humana EU. ² Neurogenética médica y desórdenes metabólicos hereditarios, Genética Humana EU.

Resumen

Introducción: Deficiencia de piruvato deshidrogenasa (PDH) es un error innato del metabolismo energético. Mutaciones en el gen *PDHA1* que codifica la subunidad E1 α del complejo enzimático PDH son la causa más común y se hereda con patrón dominante ligado al X. El espectro clínico es amplio, desde presentación neonatal grave hasta formas de inicio tardío con síntomas más leves. Presentamos el caso de una paciente adulta remitida por demencia. **Descripción del caso:** Mujer de 64 años valorada por declive cognitivo, quien tiene antecedente de enfermedad hepática de etiología no aclarada. Inicia manifestaciones a los 62 años, con trastorno del lenguaje, inestabilidad de la marcha y temblor. Videoelectroencefalograma de 12 horas muestra encefalopatía moderada, y el amonio está persistentemente elevado. Se realizó panel multigénico que identificó la

variante *PDHA1* c.1035G>T, que cumple con criterios ACMG: PM1, PP2 y PM2, por lo que se clasificó como variante con significado incierto, con cierta evidencia patogénica y se consideró relacionada con el fenotipo. **Resultados y discusión:** Este caso destaca la presentación tardía de la PDH como causa de demencia. La identificación de la variante en *PDHA1* permitió dirigir un manejo específico con piridoxina a dosis altas, fenilbutirato, N-acetilcisteína y L-ornitina. Hubo respuesta clínica favorable con mejoría cognitiva y disminución de niveles de amonio. Se plantea que la deficiencia parcial de PDH está exacerbando el compromiso hepático y la hiperamonemia. Debemos tener en cuenta que tiene compromiso multisistémico, aunque el sistema nervioso central es el más afectado, también puede haber compromiso de otros órganos.



Conclusiones: Se resalta la importancia de considerar los errores innatos del metabolismo de inicio tardío en adultos con fenotipos atípicos y compromiso multisistémico. Asimismo, el diagnóstico

molecular fue clave para instaurar un tratamiento dirigido. Se necesitan más estudios para dilucidar los mecanismos de expresividad variable y penetrancia reducida en estos trastornos.

Palabras clave: *Neurogenética, demencia, piruvato deshidrogenasa, hiperamonemia, hepatopatía.*

Miocardopatía neonatal por mutación en el transportador de fosfato mitocondrial: reporte de un caso

J Lores ^{1,2}; J Montoya ²; D Ramírez-Montaño ^{2,3,4,5}, Diana González ⁶, M Prada Casilimas ⁶

¹ Unidad de Medicina Genómica y Genética, Clínica Imbanaco, Cali, Colombia; ² Departamento de Ciencias Básicas, Facultad de Ciencias de la Salud, Pontificia Universidad Javeriana Cali; ³ Hospital Universitario del Valle "Evaristo García" ESE; ⁴ Biotecgen SAS; ⁵ Departamento de Morfología, Universidad del Valle; ⁶ Clínica Imbanaco, Cali, Colombia

Resumen

Introducción: El gen *SLC25A3* codifica para el transportador de fosfato mitocondrial (PiC) encargado del transporte de fosfato inorgánico hacia la matriz mitocondrial, para la producción de ATP. Su deficiencia lleva a un aumento de acetilación y malonilación, produciendo un desequilibrio metabólico e impactando negativamente la función muscular esquelética y cardíaca. Variantes patogénicas en *SLC25A3* se han asociado con el desarrollo de miocardopatía mitocondrial de herencia autosómica recesiva. **Descripción del caso clínico:** Paciente masculino de 7 años, producto de padres consanguíneos sanos (tío y sobrina), sin antecedentes familiares de relevancia. Seguimiento prenatal normal. Al nacimiento con paro cardiorespiratorio con requerimiento de UCI donde realizan

ecocardiograma que muestra miocardopatía no compactada. Evolución con retraso severo en el desarrollo motor, sin compromiso cognitivo ni del lenguaje. A los 3 años de edad se realiza electromiografía compatible con miopatía sin acidosis láctica. A los 6 años nueva falla respiratoria, con ecocardiograma muestra miocardopatía hipertrófica concéntrica, confirmada por RMN cardíaca. Se realiza secuenciación de exoma completo que identifica una variante intrónica homocigota probablemente patogénica en gen *SLC25A3* (c.158-9A>G, p.?), que se predice con efecto sobre el splicing. **Resultados y discusión:** Presentamos el primer caso en Suramérica de deficiencia de PiC. En el mundo se han reportado 7 de 8 casos con variantes en exón 3A, alterando la isoforma A y cuatro de estos



casos presentaron la misma variante que nuestro paciente. Todos los casos presentan fenotipo con miocardiopatía, miopatía e hiperlactatemia, mientras que en este caso hay ausencia de acidosis láctica. Conclusiones: La identificación temprana de miocardiopatía neonatal sugiere alta posibilidad de etiología primaria confirmada con métodos moleculares ampliados. Aunque la deficiencia

Palabras Clave: *Miocardiopatía, miopatía, mitocondrial*

de transportador de fosfato mitocondrial es poco común, su presentación de acidosis láctica, miocardiopatía dilatada y compromiso de músculo esquelético puede orientar hacia este diagnóstico. La intervención multidisciplinaria y el apoyo de rehabilitación permiten mejorar el pronóstico de esta condición.

Hiperoxaluria primaria tipo 1: Primer caso reportado con variante p.Gly103Arg en homocigosis.

MF Salamanca ¹; SG Pico ¹; GA Contretas ^{2,3}; G Mantilla ²

¹ Miembro semillero de Investigación en Genética Humana, Estudiante Escuela de Medicina, Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga, Colombia. ² Docente del Departamento de Ciencias Básicas, Escuela de Medicina, Universidad Industrial de Santander. ³ Hospital Universitario de Santander, Bucaramanga, Colombia

Resumen

Introducción: La hiperoxaluria primaria tipo 1 es una patología autosómica recesiva originada por variantes del gen *AGXT* que causan deficiencia de alanina: glioxilato aminotransferasa. Esto provoca acumulación de oxalato en riñón y otros tejidos, en consecuencia, los pacientes pueden cursar con nefrolitiasis, nefrocalcinosis y progresar a enfermedad renal crónica. Tiene una prevalencia estimada de 1:120.000 nacidos. Descripción del caso clínico: Paciente masculino de 9 años de edad con historia prenatal de pielectasia renal derecha, oligohidramnios y antecedente familiar de

consanguinidad parental. En estudios postnatales se confirma pielectasia renal y nefrolitiasis en múltiples oportunidades que han requerido 8 intervenciones quirúrgicas, e infecciones del tracto urinario recurrentes. Se encuentra en seguimiento por nefrología pediátrica, que remite a genética clínica para estudio etiológico de litiasis renal. Actualmente en manejo farmacológico con citrato de potasio, piridoxina y enalapril. Examen físico dentro de parámetros normales. Estudios paraclínicos evidencian hiperoxaluria, microalbuminuria, proteinuria, cistinuria y cálculos positivos para oxalato



cálcico y fosfato, negativos para cistina. Se considera estudio molecular de panel NGS para nefrolitiasis y evaluación complementaria de la variante en los padres. Resultados y Discusión. El estudio molecular identificó la variante c.307G>A p.Gly103Arg en homocigosis del gen AGXT, localizado en el cromosoma 2q37.3, y con confirmación de ambos padres portadores. Esta variante se encuentra reportada previamente en un paciente colombiano, sin estar descrita en algún otro paciente en la literatura. La

variante es clasificada como patogénica de acuerdo al análisis de segregación familiar, revisión en base de datos, análisis *in silico*, evidencia de región altamente conservada. Se comparan los hallazgos del caso con lo reportado en la literatura. Conclusiones: Este es el segundo paciente reportado en la literatura que presenta esta variante, ambos en Colombia, siendo este el único caso en homocigosis. Se recalca la importancia del manejo interdisciplinario del paciente y la asesoría genética.

Palabras clave: *Hiperoxaluria primaria, nefrolitiasis, glioxilato, enfermedades renales, oxalato*

Mucopolisacaridosis IVA: descripción clínica de una serie de casos del Nororiente Colombiano.

ML Porras ¹; AM Pérez ¹; G Contreras ^{2,3}; F Rodríguez ²

¹ Miembro del Semillero de Investigación en Genética Humana. Estudiante de Medicina. Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga, Colombia. ² Docente del Departamento de Ciencias Básicas. Escuela de Medicina. Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga, Colombia. ³ Hospital Universitario de Santander. Bucaramanga, Colombia.

Resumen

Introducción: Mucopolisacaridosis IVA es una enfermedad de depósito lisosomal autosómica recesiva ocasionada por una variante patogénica del gen de la enzima N-acetil galactosamina 6 sulfatasa (GALNS), ubicado en el cromosoma 16q24.3, que provoca una acumulación de los glicosaminoglicanos (GAGs) queratán sulfato y condroitín sulfato. Presenta una frecuencia global de 1/75,000 - 1/200,000 nacimientos. Descripción de casos

clínicos: Se presentan 9 casos de mucopolisacaridosis IVA en pacientes entre los 12 a 56 años, de la región nororiental de Colombia. Sus características se encuentran dentro del rango fenotípico descrito en la literatura, siendo más frecuentes las manifestaciones esqueléticas como disostosis ósea, escoliosis, genu valgo, hiperlaxitud ligamentaria y deformidad torácica. En todos los casos se realizó determinación de la



actividad enzimática de GALNS en leucocitos. Resultados y discusión: la actividad enzimática en los 9 casos se encontró entre 0-0,16 nmol/mg/prot/h (rango normal 2-35,9 nmol/mg/prot/h), lo que permitió la confirmación del diagnóstico. El rango de edad del diagnóstico confirmatorio fue entre los 3-47 años, 5 de ellos en edad adulta, lo que resalta la presencia de diagnósticos tardíos a pesar de que las manifestaciones comienzan desde la niñez o adolescencia. Se brindó manejo multidisciplinario y se indicó terapia de reemplazo enzimático con Elosulfasa Alfa a

Palabras clave: *Enfermedades por almacenamiento lisosomal, Enfermedad de Morquio, Condroitín-6- sulfato, queratán sulfato.*

todos los pacientes para evitar la progresión de la enfermedad y mejorar la sintomatología, con efectos heterogéneos entre los pacientes por la diferencia de inicio de tratamiento e interrupciones del mismo. Conclusiones: el diagnóstico tardío de la mucopolisacaridosis IVA es una realidad que hace necesaria la capacitación de médicos a fin de identificar los hallazgos característicos de la enfermedad y realizar las pruebas diagnósticas necesarias para brindar un manejo oportuno que evite la progresión de la enfermedad y mejore las condiciones de los pacientes.

Enfermedad de Fabry, terapia de reemplazo enzimático: ¿Existen verdaderas razones técnicas para cambiar a los pacientes de agalsidase alpha a aglasidase beta o viceversa?

LA Lizcano ¹

¹ Neurogenética y desórdenes metabólicos hereditarios. Genética Humana EU

Resumen

Introducción: El curso de la enfermedad de Fabry cambió dramáticamente por las terapias de reemplazo enzimático, primero Agalsidase alpha *Replagal*: Shire - Takeda, aprobación EMA agosto de 2001 y posteriormente Agalsidase beta *Fabrazyme*: Genzyme - Sanofi, aprobación FDA abril de 2003. Colombia tiene ambas moléculas. Recientemente se ha observado tendencia a cambiar los pacientes de una terapia hacia la otra. Objetivos: Identificar diferencias de

efectividad entre *Replagal* y *Fabrazyme*. Metodología: Revisión de la literatura. Resultados y discusión: Existen descripciones de casos y algunas cohortes, principalmente en Estados Unidos. Son pacientes que iniciaron o cambiaron a *Replagal* durante un período corto, con aprobación transitoria de FDA, durante la escasez mundial de *Fabrazyme*, ocasionada por contaminación. Escenario accidental, transitorio, para no dejar sin terapia a quienes recibían



Fabrazyme Publicaciones con limitaciones serias: No tienen criterios de selección estrictos, falta grupo placebo, controles son los mismos pacientes, heterogeneidad de línea de base incluyendo pacientes en diferentes etapas de avance, pero comparados de forma similar. Diferencias en parámetros renales y cardíacos no son sustentables. Cuando estuvo disponible, puntuaciones del Índice de Gravedad de Maguncia permanecieron estables. Propuestas sin sustento: Diferencia en la dosis aprobada (*Replagal* 0.2 y *Fabrazyme* 1 mg/k) tiene efecto. Variaciones en lyso-Gb3 son clínicamente relevantes. No hay estudios para evaluar el cambio de *Replagal* a *Fabrazyme*.

2. Notorias limitaciones metodológicas, obligan a analizar los resultados detalladamente, y parecen estar induciendo malas interpretaciones y toma decisiones sin fundamento.
3. No existe evidencia para valorar riesgos de cambiar de *Replagal* a *Fabrazyme*.
4. Para evitar riesgos a pacientes, y posibles sobrecostos al sistema, propongo realizar estudio que involucre los entes de gobierno, para regular estas decisiones con base en evidencia científica, y eliminar sesgos, incluyendo posibles conflictos de intereses de prescriptores.

Conclusiones:

1. No se evidencia que alguna de las dos terapias sea superior.

Palabras clave: *Enfermedad de Fabry, cambio de terapia, bioética, seguridad.*

ANÁLISIS BIOINFORMÁTICO EN MEDICINA DE PRECISIÓN

Identificación clínica, imagenológica y molecular del Síndrome de Schinzel-Giedion en paciente pediátrico del Suroccidente Colombiano

M Ardila-Marín ^{1,2}; MC Arturo-Terranova ³; JD Cabrera ³; JM Satizabal-Soto ^{2,3}; D Arturo-Terranova ^{1,2,3}

¹ Pregrado Medicina, Universidad Santiago de Cali, Colombia; ² Posgrado en Ciencias Biomédicas, Universidad del Valle, Colombia; ³ Semillero de investigación – Enfermedades Congénitas del Metabolismo, Universidad del Valle, Colombia

Resumen



El síndrome de Schinzel-Giedion (SGS) es un trastorno autosómico dominante ultra raro caracterizado por compromiso cognitivo severo, rasgos faciales distintivos y múltiples anomalías congénitas que involucra sistema cardiaco, esquelético, genitourinario y renal, además de asociarse a convulsiones y mortalidad prematura. Es causado por variantes patogénicas en el gen *SETBP1* que codifica para la proteína de unión a SET. Se reporta el caso de paciente pediátrico masculino de 3 años 6 meses, producto del primer embarazo de padres no consanguíneos, nacido a las 38 semanas de gestación, con cuadro de convulsiones refractarias a múltiples fármacos anticonvulsivantes que inició en el periodo neonatal. Al examen físico con facies dismórfica, retraso global del neurodesarrollo, microcefalia, hipotonía, rotoescoliosis e hipospadia. La ecografía transfontelar mostró lesiones quísticas en ambos surcos caudotalámicos, la tomografía de cráneo reportó leve hidrocefalia, resonancia magnética cerebral con disgenesia del cuerpo calloso, cavum septum pellucidum en su margen superior, además de quistes

Palabras clave: *Síndrome de Schinzel-Giedion, SETBP1, retraso del neurodesarrollo, secuenciación del exoma, medicina de precisión.*

periventriculares bilaterales y electroencefalograma que muestra actividad epileptogénica interictal frontal central derecha. Dada la complejidad del cuadro clínico se le realizó un estudio molecular mediante secuenciación de exoma completo + CNV por NGS que reportó la variante heterocigota en el gen *SETBP1* (c.2612T>C; p.Ile871Thr) . Se realizó un análisis bioinformático utilizando softwares in-silico de predicción reportando así una significancia clínica probablemente patogénica. Diferentes estudios reportan que el alelo p.Ile871Thr es la variante causal más frecuente de SGS, además de demostrar que el reemplazo de la isoleucina por treonina da como resultado la sobreexpresión de *SETBP1* que puede significar aumento de la gravedad del fenotipo. Teniendo en cuenta la baja tasa de reporte y la complejidad de esta enfermedad, el uso de técnicas moleculares permite realizar la asociación genotipo-fenotipo, contribuir al diagnóstico temprano y brindar tratamiento específico para una atención individualizada y acercarnos a la medicina de precisión.

Patogénesis en el gen *WDR26* asociada al síndrome de Skraban Deardoff

C Zambrano-Melo ^{1,4}; JD Fandiño-López ^{2,4}; M Ardila-Marín ^{1,4}; JM Satizabal-Soto ^{3,4}; D Arturo-Terranova ^{3,4}



¹ Pregrado Medicina, Universidad Santiago de Cali, Colombia ² Pregrado Medicina, Universidad del Quindío, Colombia
³ Posgrado en Ciencias Biomédicas, Universidad del Valle, Colombia ⁴ Semillero de Investigación - Enfermedades
Congénitas del Metabolismo, Colombia

Resumen

El síndrome de Skraban-Deardoff (SKDEAS) es un trastorno autosómico dominante ultra raro del desarrollo neurológico que se caracteriza por discapacidad intelectual variable, convulsiones de inicio temprano, retraso psicomotor, hipotonía, autismo, disfagia, malformaciones esqueléticas y rasgos faciales dismórficos. Es causado por variantes que generan la haploinsuficiencia del gen *WDR26* (1q42.11-142.12) y que codifica para la proteína 26 que contiene repeticiones WD, una subunidad del complejo ubiquitina quinasa E3 ligasa CTLH, las cuales tienen relevancia en las vías de señalización MAPK, Wnt y PI3K que finalmente impiden la correcta formación del sistema nervioso central. Por medio de técnicas in-silico y herramientas bioinformáticas, se estudió el efecto de la variante c.6G>T; p.Gln2His en el gen *WDR26* asociada al síndrome de Skraban-Deardoff. Esta variante no se encuentra reportada en las bases de datos poblacionales como ClinVar, gnomAD o LOVD, ni tampoco descrita en la literatura científica. Los softwares bioinformáticos como SIFT,

PolyPhen, MutationAssessor, CADD- PHRED v1.6 y REVEL v4.3 reportan un efecto patogénico, sin embargo, al no encontrar una correlación genotipo- fenotipo y/o casos reportados a nivel global, la variante aún se encuentra clasificada como de significancia incierta (VOUS). La glutamina y la histidina son aminoácidos con propiedades químicas diferentes. La glutamina es un aminoácido polar no cargado, mientras que la histidina es un aminoácido básico con un grupo imidazol en su cadena lateral. Este tipo de alteraciones podría conllevar a diferentes efectos patogénicos, incluyendo: Alteración de la estructura tridimensional, cambios en la carga eléctrica, Disrupción de sitios activos o dominios funcionales, entre otros, por lo que su efecto podría manifestarse a través de la alteración en procesos biológicos normales, contribuyendo al desarrollo trastornos genéticos como SKDEAS. La identificación oportuna de variantes genéticas y su análisis bioinformático desempeñan un papel crucial en el conocimiento, manejo y seguimiento de las enfermedades genéticas.

Palabras clave: *Síndrome de Skraban-Deardoff, WDR26, variante, bioinformática.*

Variante en el gen *CDC42* asociada al síndrome de Takenouchi-Kosaki en un paciente colombiano.



A Barragán-Acosta ^{1,5}; E Támara-Contreras ^{2,5}; D Arturo-Terranova ^{3,4,5}; JM Satizabal-Soto ^{4,5}

¹ Facultad de Salud, Pregrado Medicina y Cirugía, Universidad del Valle, Colombia ² Facultad de Salud Pregrado Medicina, Universidad del Sinú, Colombia ³ Facultad de Salud, programa de Medicina, Universidad Santiago de Cali. ⁴ Posgrado en Ciencias Biomédicas, Universidad del Valle, Colombia ⁵ Semillero de Investigación - Enfermedades Congénitas del Metabolismo, Colombia

Resumen

Introducción: El síndrome de Takenouchi-Kosaki (TK) es un trastorno congénito del desarrollo complejo autosómico dominante altamente heterogénea. Está asociado con variantes patogénicas en el gen CDC42. La proteína codificada por este gen es una pequeña GTPasa de la subfamilia Rho, que regula las vías de señalización que controlan diversas funciones celulares, incluida la morfología celular, la migración, la endocitosis y la progresión del ciclo celular. El fenotipo central en pacientes con TK incluye retraso en el desarrollo psicomotor, rasgos faciales dismórficos y defectos cardíacos, genitourinarios y hematológicos o linfáticos. **Descripción del caso clínico:** Se presentó el caso de una paciente femenina de 13 años de edad, remitida al servicio de genética por presentar retraso en el desarrollo intelectual, alteraciones en los aminoácidos cuantitativos en sangre (cisteína disminuida, fenilalanina, lisina e histidina aumentadas), alteraciones en el comportamiento, autoagresividad y rasgos dismórficos como cara abotagada, frente amplia, ojos rasgados, orejas grandes de implantación alta antevertida, mordida

abierta, hiperplasia gingival, micrognatia, cuello corto redundante, abdomen blando depresible, retraso mental severo, atrofia muscular y dificultad para la marcha. Imagenología que reveló escoliosis dorsolumbar a la derecha. Dada la complejidad del cuadro clínico se le realizó estudio molecular mediante secuenciación de exoma completo + CNV por NGS que reportó la variante heterocigota c.68A>G p.Tyr23Cys en el gen CDC42 asociada con el síndrome de Takenouchi-Kosaki, la cual se analizó en diferentes softwares bioinformáticos, reportando una significancia clínica patogénica. **Resultados, Discusión y conclusión:** Los análisis de esta variante han demostrado que afecta la función de CDC42 alterando el cambio entre los estados activo e inactivo de la GTPasa influyendo en la interacción de CDC42 con los efectores, y perturbando de manera diferencial los procesos celulares y de desarrollo. Este tipo de estudios busca contribuir al diagnóstico temprano y brindar tratamiento específico para una atención hiperpersonalizada.

Disponible exclusivamente en:



V Simposio
Internacional de
Genética Humana
Simposio de Genómica y Medicina de Precisión en la
Región Andina "Laboratorio-Investigación-Clinica"



Palabras clave: *Secuenciación de exoma completo, progresión celular, metabolismo, bioinformática.*