

DISTROFIA MIOTÓNICA TIPO 1, ESTUDIO GENETICO MOLECULAR

Actualizado en Noviembre de 2021 por TM. Gloria Mella O.
Revisado TM Ligia Valdivia y Aprobado por Dra. Marcela Lagos L.

Código del Examen : 2360

Nombre del Examen : Distrofia Miotónica tipo 1, Estudio genético molecular
Estudio del gen DMPK
Enfermedad de Steinert, Estudio genético molecular

Laboratorio	Días de Procesamiento	Plazo de Entrega de Resultados
Laboratorio CMSJ Biología Molecular	Lunes a Viernes	10 días hábiles

Preparación del Paciente : No requiere preparación.

Muestra Requerida : ■ Sangre total
Recolectar un tubo tapa lila con EDTA, volumen mínimo: 2 mL de sangre

NOTA: Se requiere envío de copia de la orden médica

Muestra	T° Ambiente (20 - 25 °C)	Refrigerada (2 - 8 °C)	Congelada (-20°C)
Sangre Total con EDTA	3 días	1 mes	No aplica

Condiciones de Envío al Laboratorio : *Dentro de Santiago y en el día
Sangre Total con EDTA: Ambiente SI/ Refrigerada SI/ Congelada NO

*Desde fuera de Santiago
Sangre Total con EDTA: Ambiente SI / Refrigerada SI/ Congelada NO

*Sólo si el tiempo de traslado cumple con la estabilidad de la muestra.

Método Utilizado^{2,3,4,5,6} : Análisis de ADN genómico de la región 3'UTR del gen *DMPK* (*DM 1 protein kinase*) (NM_004409 (DMPK)) donde se encuentra el triplete CTG. Para determinar el número de repeticiones de estos, se realizan dos metodologías en paralelo, **PCR fluorescente** y **TP-PCR (triplet repeat-primed PCR)** en las que los fragmentos amplificados son analizados mediante electroforesis capilar. Cuando se observa en el TP-PCR la presencia de una interrupción en el arreglo de repeticiones CTG, se confirma mediante un TP-PCR en sentido reverso.

Intervalos de Referencia^{7,8} : Individuos normales presentan en ambos alelos de 5 a 35 repeticiones CTG.

Valor Crítico : No aplica

Parámetros de desempeño : El análisis genético molecular implica la determinación del número de repeticiones del triplete CTG en la región 3'UTR del gen *DMPK*.

Información Clínica^{7,8,9} : La Distrofia Miotónica tipo 1 (DM1) o enfermedad de Steinert, es una enfermedad genética multisistémica de herencia autosómica dominante, causada por una mutación dinámica caracterizada por la expansión anormal del triplete CTG en la región 3' no traducida (UTR) del gen *DMPK*. Los individuos

normales tienen alelos con 5 a 35 repeticiones CTG. Los alelos con 36 a 49 repeticiones CTG son considerados alelos con pre-mutación. Los alelos que exceden las 50 repeticiones CTG son altamente inestables con riesgo de expansión y considerados la mutación responsable de DM1. La DM1, presenta el fenómeno de anticipación génica el cual es de gran relevancia en el consejo genético de individuos portadores de alelos inestables con riesgo familiar (tripletes expandidos en el intervalo pre-mutación y anormal) así como también es de gran relevancia el sexo del padre transmisor y la edad de transmisión.

Interpretación de resultados:

N° repeticiones CTG	
5 - 35	Alelo Normal
36 - 49	Alelo con Pre-mutación
>50	Alelo patogénico asociado a manifestaciones clínicas de DM1

Caso 1: Presenta dos alelos en el intervalo normal (5 - 35 CTG)

Resultado: Alelo 1: c.*224CTG[.] (.. repeticiones CTG)

Alelo 2: c.*224CTG[.] (.. repeticiones CTG)

Conclusión: El/La paciente presenta en el gen *DMPK* ambos alelos con número de repeticiones CTG en el intervalo normal.

Caso 2: Presenta un alelo en el intervalo de pre-mutación (36 - 49 CTG) y el otro en el intervalo normal

Resultado: Alelo 1: c.*224CTG[.] (.. repeticiones CTG)

Alelo 2: c.*224CTG[.] (.. repeticiones CTG)

Conclusión: El/La paciente presenta en el gen *DMPK* un alelo con número de repeticiones CTG en el intervalo de alelo con pre-mutación y un alelo con número de repeticiones CTG en el intervalo normal. El alelo con pre-mutación está descrito como inestable y con riesgo de expansión en la descendencia.

Caso 3: Presenta un alelo en el intervalo anormal inestable (más de 50 CTG) y el otro en el intervalo normal

Resultado: Alelo 1: c.*224CTG[.] (.. repeticiones CTG)

Alelo 2: c.*224CTG[.] (.. repeticiones CTG)

Conclusión: El/La paciente presenta en el gen *DMPK* un alelo con número de repeticiones CTG en el intervalo de alelo patogénico y un alelo con número de repeticiones CTG en el intervalo normal. El alelo patogénico es compatible con el diagnóstico clínico de distrofia miotónica tipo 1 (DM1).

Observación: El número de repeticiones corresponde a lo observado en linfocitos de sangre periférica, sin embargo éste varía en función del tejido analizado (alto grado de mosaicismo somático), pudiendo ser de 2 a 13 veces mayor en ADN aislado de tejido afectado.

NOTA: Para una adecuada interpretación del resultado es necesario considerar los hallazgos clínicos. Se recomienda asesoramiento genético. Resultado informado con nomenclatura según recomendaciones del HGVS.

Referencias

1. Richardson A, Narendran N, Guymer R, Vu H, Baird P. Blood storage at 4°C - factors involved in DNA yield and quality. *Journal of laboratory and clinical medicine* 2006, 147: 290-294.
2. Carson N. Analysis of repetitive regions in Myotonic Dystrophy type 1 and 2. *Current protocols in human genetics* 2009; Unit 9.6
3. Warner J et al., A general method for the detection of large CAG repeat expansions by fluorescent PCR. *Journal of medical genetics* 1996: 1022-1026.
4. Kakourou G et al., Modification of the triplet repeat primed polymerase chain reaction method for detection of the CTG repeat expansion in myotonic dystrophy type 1: application in preimplantation genetic diagnosis. *Fertility and sterility* 2010 doi:10.1016/j.fertnstert.2009.10.050
5. Takara Bio USA. Successful PCR guide 3rd edition. Capítulo 5: High performance PCR, p: 27.
6. Radvansky, J et al., Effect of Unexpected Sequence Interruptions to Conventional PCR and Repeat Primed PCR in Myotonic Dystrophy Type 1 Testing. *Diagnostic Molecular Pathology* 2011:20(1), 48-51.
7. Kamsteeg E-J et al., EMQN Best Practice guidelines and recommendations on Myotonic Dystrophy Types 1 and 2. *European Journal of Human Genetics*; 20(12): 1203-1208.
8. GeneReviews® Myotonic Dystrophy Type 1; Synonym: Steinert's Disease. Última actualización: Mayo 16, 2013.
9. The International Myotonic Dystrophy Consortium (IDMC) New nomenclature and DNA testing guidelines for myotonic dystrophy type 1 (DM1). *Neurology* 2000: 54(6), pp 1218-1221.

