GEN *MECP2*, SINDROME DE RETT, ESTUDIO GENÉTICO-MOLECULAR POR SECUENCIACIÓN

Actualizado en Septiembre de 2022 por Blga. Alejandra Vera
Revisado por TM Ligia Valdivia y aprobado por Dra. Marcela Lagos

Código del Examen : **2689**

Nombres del Examen : Síndrome de Rett; RTT; Desórdenes relacionados al gen *MECP2*.

Laboratorios de Procesamiento :

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

Preparación del Paciente : No requiere

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 Opcional: consultar al laboratorio al fono 22 3548515

Estabilidad de la Muestra[4] :

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 SÍ/ Congelada NO

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

Método Utilizado[1,2] : Análisis completo del gen *MECP2* en ADN genómico mediante secuenciación bi-direccional de todos los exones y sus regiones flanqueantes intron/exón. Las secuencias obtenidas serán comparadas con las secuencias de referencia NG_007107.2 y las variantes observadas se reportan de acuerdo a la secuencia de referencia NM_004992 (isoforma MECP2A), excepto en el caso de que la variante se encuentre en el exón 1 del gen, en tal caso se utiliza la secuencia de referencia NM_001110792 (isoforma MECP2B). La clasificación de las variantes es según lo reportado en bases de datos (RettBASE, MECP2 @LOVD, entre otras) y en bibliografía. La nomenclatura de las variantes observadas es según las recomendaciones del HGVS.

Intervalos de Referencia : No aplica

Valor Crítico : No aplica

Parámetros de Desempeño[1-4] : La metodología utilizada para el estudio genético molecular del síndrome de Rett, identifica variantes patogénicas en el gen *MECP2* en aproximadamente el 80% de los casos con diagnóstico clínico de Rett en su forma de presentación

clásica y en aproximadamente el 40% de los casos con la forma atípica.
En los casos en que hay sospecha clínica de Rett, pero que no cumplen el criterio de diagnóstico clínico, la tasa de detección mediante esta metodología es menor debido a la sobreposición del fenotipo con otras condiciones no relacionadas a alteraciones en el gen *MECP2* (ej: síndrome de Angelman).
Asimismo, la metodología utilizada en este estudio no permite detectar alteraciones en zonas promotoras, deleciones/duplicaciones o variantes patogénicas intrónicas profundas. Además, no se puede descartar la presencia de variantes patogénicas en otros genes (ej. *FOXG1*, *CDKL5*) causantes de fenotipos clínicos similares al Síndrome de Rett.
Nota: El análisis del gen *MECP2* por secuenciación no detecta deleciones en uno o más exones en el caso de mujeres, pero en el caso de hombres, sí es capaz de identificar deleción (hemicigotos para el cromosoma X) debido a la ausencia de amplificación en el PCR previo a la secuenciación, sin embargo de todas maneras se requeriría de análisis adicionales de dosaje para establecer la extensión y confirmar la deleción.

Información Clínica[1-4] : Desórdenes relacionados a alteraciones en el gen *MECP2* se deben a variantes patogénicas que alteran la función de la proteína MeCP2 (Methyl-CpG-binding protein 2), la cual funciona como represor transcripcional. EL gen *MECP2* se ubica en el cromosoma X, por lo que las alteraciones en este gen se heredan de manera ligada al X. Más del 99% de los casos son aislados dentro de una familia como resultado de una mutación *de novo*. También es probable que la mutación o variante patogénica haya sido heredada de uno de los padres con mosaicismo germinal o en raras ocasiones de una madre portadora con inactivación sesgada del X favorable (no-azarosa) resultando en mínimos o ningún signo clínico de la enfermedad en ella.
Los desórdenes relacionados a alteraciones en el gen *MECP2* en mujeres incluyen, Síndrome de Rett clásico, atípico y discapacidad intelectual moderada. En el caso de hombres afectados, una variante patogénica en el único cromosoma X es en su mayoría letal, pero en los raros casos de hombres vivos afectados, el fenotipo clínico más frecuente es la encefalopatía neonatal severa la que resulta en muerte antes de los 2 años de edad, y discapacidad intelectual severa no sindromática.
El síndrome de Rett es una condición pan-étnica con una incidencia estimada en 1/8500-1/15000 mujeres nacidas vivas. Los signos de la enfermedad comienzan por lo general entre los 6 y los 18 meses en una niña aparentemente normal previamente. La enfermedad tiene una progresión rápida causando una regresión rápida en el lenguaje y las capacidades motoras. Clínicamente se han establecido criterios para establecer el diagnóstico de síndrome de Rett tipo clásico o atípico.

Interpretación de resultados:

RESULTADO: **NEGATIVO**
c.[=];[=]
[=]: indica que la secuencia de DNA observada es igual a la secuencia de referencia (wild type)

CONCLUSION: El paciente no presenta variantes patogénicas en las regiones estudiadas del gen *MECP2*.

NOTA: Este resultado reduce la posibilidad, pero no descarta el diagnóstico de un desorden relacionado a alteraciones en el gen *MECP2* (síndrome de Rett, síndrome de Rett atípico, encefalopatía severa neonatal), ya que la metodología

utilizada en este estudio no permite detectar alteraciones en zonas promotoras, deleciones/duplicaciones o variantes patogénicas intrónicas profundas. Además, no se puede descartar la presencia de variantes patogénicas en otros genes (ej. *FOXG1*, *CDKL5*) causantes de fenotipos clínicos similares al Síndrome de Rett.

RESULTADO: **POSITIVO**

Se observó la variante: c._____(DNA codificante)
p._____(proteína)

CONCLUSION: La variante observada esta descrita y clasificada como **PATOGENICA**.

- La paciente es heterocigota para la variante patogénica _____ en el gen *MECP2*.

El resultado observado es consistente con el diagnóstico clínico de Síndrome de Rett.

Nota: Para una adecuada interpretación de los resultados es necesario considerar los hallazgos clínicos.
Frente a resultados con alteraciones, se recomienda consejo genético.

Factores Interferentes:
Sangre tomada con Heparina inhibe la PCR.

Referencias :

1. Amir RE, Van den Veyver IB, Wan M, Tran CQ et al., Rett syndrome is caused by mutations in X-linked MECP2, encoding methyl-CpG-binding protein 2. Nat Genet. 1999 Oct; 23(2):185-8.
2. Krishnaraj R, Ho G y Christodoulou J. RettBASE: Rett syndrome database update. Hum Mutat. 2017 Aug; 38(8):922-931.
3. Shahbazian MD, Zoghbi HY: Molecular genetics of Rett syndrome and clinical spectrum of MECP2 mutations. Curr Opin Genet Dev 2001; 14:171-176.
4. Chahrour M1, Zoghbi HY The story of Rett syndrome: from clinic to neurobiology. Neuron. 2007 Nov 8; 56(3):422-37.
5. Richardson A, Narendran N, Guymer R, Vu H, Baird P. (2006) Blood sorage at 4°C – factors involved in DNA yield and quality. Journal of laboratory and clinical medicine 147: 290-294.
6.