

## ESTUDIO DE PORTACIÓN DE ATROFIA MUSCULAR ESPINAL (SOLO GEN SMN1), ANÁLISIS GENÉTICO-MOLECULAR POR MLPA

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

**Código del Examen** : 2861

**Nombres del Examen** : Estudio de portación de Atrofia Muscular Espinal (SMA) por MLPA del gen SMN1

|                                      |   |                    |                       |                                |
|--------------------------------------|---|--------------------|-----------------------|--------------------------------|
| <b>Laboratorios de Procesamiento</b> | : | Laboratorio        | Días de Procesamiento | Plazo de Entrega de Resultados |
|                                      |   | Biología Molecular | Lunes a Viernes       | 10 días hábiles                |

Se requiere envío de copia de la orden médica.

### NOTAS:

- Esta prestación no aplica para diagnóstico.
- Para solicitudes de diagnóstico genético molecular de caso con fenotipo clínico sugerente de Atrofia Muscular Espinal (gen SMN1) ingresar prestación código 2512

**Preparación del Paciente** : No requiere.

**Muestra Requerida** :  Sangre periférica completa  
Recolectar 1 tubo tapa lila con EDTA, volumen mínimo: 2 ml

*Muestra Opcional: No aplica*

|                                              |   |                       |                             |                           |                      |
|----------------------------------------------|---|-----------------------|-----------------------------|---------------------------|----------------------|
| <b>Estabilidad de la Muestra<sup>1</sup></b> | : | Muestra               | T° Ambiente<br>(20 - 25 °C) | Refrigerada<br>(2 - 8 °C) | Congelada<br>(-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** : El estudio para determinar número de copias del gen activo *SMN1* (Survival Motor Neuron 1) y por tanto determinar estado de portación de Atrofia Muscular Espinal (AME), (Spinal Muscular Atrophy; SMA), se realiza por la técnica de MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification) en la que se utilizan reactivos comerciales (MRC-Holland®).

**Intervalos de Referencia** : No aplica

**Valor de Alerta** : No aplica

**Parámetros de Desempeño** : El SALSA MLPA probemix P060 SMA Carrier, incluye sondas específicas para la

detección de cambios en el número de copias de los exones 7 y 8 del gen activo crítico *SMN1*.

**NOTA:** Solo se estudia el gen activo crítico *SMN1* NO el pseudogen *SMN2*.

#### Información Clínica<sup>2,3,4,5</sup>

- : La Atrofia Muscular Espinal (SMA) es una enfermedad genética frecuente afectando aproximadamente 1/10.000 a 1/6.500 nacidos vivos, presenta un patrón de herencia autosómico recesivo y una frecuencia de portación altamente variable según etnia. Se caracteriza por la degeneración de las células del asta anterior de la médula espinal, lo que resulta en debilidad simétrica muscular y atrofia.

La causa de esta enfermedad es la ausencia de ambas copias del gen activo *SMN1* en aproximadamente el 95% de los casos y en el 5% restante se presenta la pérdida (deleción) de una copia y la inactivación de la otra por variantes patogénicas puntuales.

Dado el tipo de herencia de esta enfermedad genética, en aproximadamente el 98% de los casos de padres con un hijo afectado, ambos serán portadores de SMA en los que se observará solo una copia funcional del gen *SMN1* ya que la otra copia estará ausente o inactiva por deleción, conversión génica o por la presencia de una variante patogénica puntual.

Los estudios para detección de estado de portación de SMA tienen principalmente dos limitaciones:

- 1) Se ha descrito que la tasa de alteraciones en el gen *SMN1* resultantes de un evento *de novo* es de aproximadamente el 2%, por lo tanto pueden existir casos de individuos con SMA en los cuales uno de los padres no presente alteración en sus copias del gen *SMN1*.

La tasa de eventos *de novo* que presenta la SMA es alta cuando se compara con otras condiciones genéticas de herencia autosómica recesiva, lo cual explica las altas tasas de portación reportadas en poblaciones de distintas etnias. El motivo principal para esto, es que en la región del ADN donde se localiza *SMN1* se encuentran también un gran número de secuencias repetidas alrededor de su locus, haciendo esta región proclive a sufrir entrecruzamientos y recombinaciones homologas desiguales entre los alelos de ambos cromosomas, las que resultan en alteraciones en uno de ellos causando por lo general la pérdida de una copia del gen *SMN1*. Se ha observado que las alteraciones surgidas *de novo* suceden principalmente en las meiosis paternas.

- 2) Se han descrito los denominados “portadores silenciosos” que son casos en los que no se observa alteración en el número de copias de *SMN1*, pero en estos casos ambas copias se encuentren en un mismo cromosoma, por lo que el otro cromosoma no tiene copias del gen *SMN1* (genotipo 2+0). Este genotipo se ha reportado principalmente en individuos con ascendencia Africana.

Con este ensayo NO es posible determinar la fase en la cual se encuentran las copias de *SMN1* en los cromosomas, por lo que no se puede descartar la posibilidad de un genotipo 2+0.

Consiguientemente, un resultado del estudio de portación en el que se observen dos copias del gen *SMN1* presentes, reduce de gran manera el riesgo de ser portador, **sin embargo aún existe un riesgo residual de tener descendencia afectada**, dado las alteraciones *de novo* y la posibilidad de ser un portador silencioso. Es por esto que los cálculos de riesgo para SMA deben incluir análisis Bayesiano que incorpore estos aspectos para así poder realizar una consejería genética apropiada para SMA.

La tasa de portación de SMA varía según el componente étnico de la población bajo estudio. Se ha reportado que para poblaciones Hispánicas la tasa puede ser de 1/68 a 1/77. Sin embargo no existen estudios de portación realizados en Chile, por lo tanto la tasa de portación real para nuestro país es desconocida.

**Limitaciones del test:** la presencia de variaciones raras en la secuencia de ADN pueden interferir en el desempeño de las sondas del probemix.

**Este ensayo no detecta cambios en el número de copias en otras regiones distintas a las descritas, tampoco detecta variantes patogénicas puntuales que también se han descrito como causa de esta enfermedad.**

**Interpretación de resultados:**

**1x**

**Resultado:** Se observó una copia (1x) del gen activo *SMN1*.

**Conclusión:** El resultado observado indica que el/la paciente es portador(a) de SMA.

**2x**

**Resultado:** Se observaron dos copias (2x) del gen activo *SMN1*.

**Conclusión:** este resultado reduce considerablemente el riesgo del (la) paciente de ser portador (a) de SMA, pero no lo elimina completamente, ya que no se puede descartar la posibilidad de ser un portador silencioso (no se puede determinar la fase cromosómica de las copias observadas), mosaico gonadal o presentar una variante patogénica inactivante de *SMN1*. Tampoco se puede descartar la posibilidad de ocurrencia de un evento *de novo* dada la alta tasa reportada en el locus de *SMN1*, ni descartar la posibilidad de una no paternidad.

**Factores Interferentes con el ensayo:**

Sangre tomada con Heparina inhibe la PCR

**Referencias**

- :
1. Richardson A. *et al* (2006) Blood storage at 4 °C. Factors involved in DNA yield and quality. *J Lab Clin Med*; 147 (6): 290-294.
  2. Scheffer H. *et al* (2001) Best practice guidelines for molecular analysis in spinal muscular atrophy. *Eur J of Hum Gen*; 9: 484 - 491.
  3. Prior T. *et al* (2011) Technical standards and guidelines for spinal muscular atrophy testing. *Genet Med*; 13(7):686-694.
  4. Cusin V. *et al* (2003) Prevalence of *SMN1* deletion and duplication in carrier and normal populations: implication for genetic counselling. *J Med Genet*;40:e39.
  5. Sugarman E. *et al* (2012) Pan-ethnic carrier screening and prenatal diagnosis for spinal muscular atrophy: clinical laboratory analysis of >72 400 specimens. *Eur J Hum Genet*; 20(1): 27-32.