ACONDROPLASIA E HIPOCONDROPLASIA, DIAGNÓSTICO GENÉTICO-MOLECULAR

Actualizado en Noviembre de 2024 por BQ Gustavo Soto
Revisado TM Ligia Valdivia y Aprobado por Dra. Marcela Lagos

Código del Examen : 1698

Nombres del Examen : Diagnóstico genético-molecular de Acondroplasia e Hipocondroplasia

Laboratorios de Procesamiento :

Laboratorio	Días de Procesamiento	Plazo de Entrega de Resultados
Laboratorio CMSJ Biología Molecular y Citogenética	Lunes a viernes	10 días hábiles

Preparación del Paciente : No requiere

Muestra Requerida :

■ Sangre completa
Recolectar 1 tubo tapa lila con EDTA, volumen mínimo: 2 ml

□ Líquido amniótico
Recolectar idealmente de 7 a 10 ml de líquido amniótico en jeringa estéril. Se recomienda tomar la muestra a partir de las 16 semanas de gestación.
De preferencia, la muestra de líquido amniótico no debe estar contaminada con sangre materna. Las muestras muy contaminadas (sanguinolentas) serán rechazadas.
NOTA 1: En caso de no alcanzar el mínimo de ADN necesario para la metodología no será posible realizar el estudio y se solicitará más muestra.
NOTA 2: Si simultáneamente se solicita estudio de Cariotipo en líquido amniótico (prestación 1861) considerar además el volumen especificado en su Sinfex correspondiente.

Muestra Opcional: Consultar al laboratorio (Fono 22 3548515)

NOTA: Se requiere envío de copia de la orden médica

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
Líquido amniótico	*1 día	No aplica	No aplica

***Dado que esta muestra puede ser compartida con cariotipo, nunca refrigerar (ver Sinfex 1861).**

Condiciones de Envío al Laboratorio :

*Dentro de Santiago y en el día
Sangre Total con EDTA: Ambiente SI/ Refrigerada SI/ Congelada NO
Líquido Amniótico: Ambiente SI/ **Refrigerada NO**/ Congelada NO

*Desde fuera de Santiago
Sangre Total con EDTA y otras muestras: Ambiente SI/ Refrigerada SI/ Congelada NO
Líquido Amniótico: Ambiente SI/ **Refrigerada NO**/ Congelada NO

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

Método Utilizado[1,2,5,7] : Estudio de las variantes patogénicas G380R, G375C, N540K y del codón 650 en el gen FGFR-3 por secuenciación de las regiones correspondientes. Las secuencias

obtenidas se comparan con la secuencia de referencia NG_012632.1 y las variantes observadas son reportadas en base a la secuencia de referencia NM_000142.4.

Intervalos de Referencia : No aplica

Valor Crítico : No aplica

Parámetros de Desempeño [3,6] : Más del 99% de los pacientes con acondroplasia presentan las variantes G380R o G375C.
En Hipocondroplasia, el porcentaje de identificación con el estudio de la variante N540K y del codón 650 se encuentra entre el 60%-90%.
Limitaciones: Esta técnica no detecta variantes fuera de la región estudiada.

Información Clínica [2,3,6,7,8] : La acondroplasia e hipocondroplasia son displasias esqueléticas de herencia autosómica dominante que representan distintos grados de severidad. Ambas se producen por variantes patogénicas en el gen del Receptor 3 del Factor de Crecimiento de Fibroblasto (*FGFR3*). El diagnóstico de acondroplasia es clínicamente evidente, presentándose la variante patogénica G380R en el 99% de los casos estudiados. En hipocondroplasia se observa una mayor heterogeneidad clínica y genética, pudiendo confundirse con "talla baja idiopática", detectándose en la mayoría de los casos cambios en codón 540, pero también en el codón 650. Cambios en el codón 650 también se pueden presentar con fenotipo de SADDAN o TDII según la variante encontrada. También se ha reportado solapamiento de fenotipo y genotipo entre acondroplasia e hipocondroplasia, por lo que se deben testear las variantes patogénicas recurrentes (G380R y N540K) en ambas displasias. Para la validación de la técnica se estudiaron cuatro pacientes con acondroplasia y cinco con sospecha de hipocondroplasia, encontrando la variante G380R en el 100% de los pacientes con acondroplasia y la variante N540K en el 60% de los pacientes con sospecha de hipocondroplasia.

Variantes estudiadas:

Nomenclatura tradicional	Nomenclatura HGVS	
	DNA codificante	Proteína
G375C	c.1123G>T	p.Gly375Cys
G380R *	c.1138G>A o c.1138G>C	p.Gly380Arg
N540S	c.1619A>G	p.Asn540Ser
N540T	c.1619A>C	p.Asn540Thr
N540K *	c.1620C>G o c.1620C>A	p.Asn540Lys
K650Q	c.1948A>C	p.Lys650Gln
K650E	c.1948A>G	p.Lys650Glu
K650M	c.1949A>T	p.Lys650Met
K650T	c.1949A>C	P.Lys650Thr
K650N	c.1950G>T o c.1950G>C	p.Lys650Asn

*: Variante patogénica recurrente.

Indicaciones:
En el estudio de la talla baja con fenotipo característico, incluyendo radiología sugerente de Acondroplasia e Hipocondroplasia.

Interpretación de resultados:

- **Sin variante observada**
  Resultado: c.[=];[=]

[=]:wild type (la secuencia observada es idéntica a la secuencia de referencia)
Conclusión: El/La paciente no presenta variantes en la región estudiada del gen *FGFR3*.
Observación: La ausencia de variantes en la región estudiada no descarta la presencia de otras menos frecuentes en otras regiones del gen.

- **Con variante observada**
  Resultado: c.[xxxx];[=]
  p.[xxxx];[=]
  [=]:wild type (la secuencia observada es idéntica a la secuencia de referencia)
  Conclusión: El/La paciente es heterocigoto(a) para una variante en la región estudiada en el gen *FGFR3*.

Nota: Para una adecuada interpretación de los resultados es necesario considerar los hallazgos clínicos. Se recomienda asesoramiento genético. Resultado informado según recomendaciones del HGVS.

Factores Interferentes:
Sangre tomada con Heparina inhibe la PCR.

Referencias :

1. Bellus *et a*l(1995) A recurrent mutation in the tyrosine kinasa domain of fibroblast growth factor receptor 3 causes hypochondroplasia. Nature Genetics 10(3): 375-379.
2. Bellus *et al*2000) Distinct missense mutations of the FGFR3 Lys650 codon modulate receptor kinase activation and the severity of the skeletal dysplasia phenotype. Am J Hum Genet. 67: 1411-1421.
3. Mancilla *et al* (2003) Mutaciones del gen del receptor 3 del factor de crecimiento de fibroblasto (FGFR3) en pacientes chilenos con talla baja idiopática, hipocondroplasia y acondroplasia. Rev Med Chile 131: 1405-1410.
4. 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.
5. Tavormina et al (1999) A novel skeletal dysplasia with developmental delay and acanthosis nigricans is caused by a Lys650Met mutation in the fibroblast growth factor 3 gen. Am J Hum Genet 64: 722-731.
6. Vajo Z *et a*l (2000) The molecular and genetics basis of fibroblast growth factor receptor 3 disorders: the acondroplasia family of skeletals dysplasias, Muenke craniosynostosis, and Crouzon sindrome with acanthosis nigricans. Endocrine Reviews 21:23-39.
7. Wüchner *et al*(1997) Human fibroblast growth factor receptor 3 gene (FGFR3): genomic sequense and primer set information for gene análisis. Hum Genet 100: 215-219.
8. *Yuan Xue* et al. (2014). FGFR3 mutation frequency in 324 cases from the International Skeletal Dysplasia Registry. Mol Genet Genomic Med. 2(6): 497–503.