

ESTUDIO DE RASOPATIAS, PANEL EXTENDIDO POR SECUENCIACIÓN DE SIGUIENTE GENERACIÓN (NGS)

SUSPENDIDO TEMPORALMENTE

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

Código del Examen : 2954

Nombres del Examen : RASopatías, estudio con panel de 17 genes por Secuenciación masiva (NGS)

Laboratorios de Procesamiento :

Laboratorio	Días de Procesamiento	Plazo de Entrega de Resultados
Biología Molecular	Lunes a Viernes	Según demanda

*Se reciben muestras sin plazo definido de entrega de resultados.
Requiere reunir las muestras necesarias para una corrida.

Preparación del Paciente : No requiere

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

Muestra Opcional: Consultar al laboratorio al fono 223548515

Estabilidad de la Muestra ¹ :

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 SÍ/ Refrigerada SÍ/ Congelada NO

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

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

Método Utilizado ³ : Amplificación dirigida de todos los exones codificantes y las zonas de unión intrón/exón de cada gen incluido en el panel, seguido de secuenciación de siguiente generación paralela (NGS).
Las variantes relevantes que se observen se confirman por secuenciación por método de Sanger.

Gen	Desordenes asociados
A2ML1	NS,NS-like

BRAF	CFCS, LEOPARD, NS
CBL	NS-like con o sin leucemia monocítica juvenil.

HRAS	CS, Miopatía congénita con exceso de husos neuromusculares (variante de CS).
KRAS	NS, CFCS
MAP2K1 (MEK1)	CFCS, NS
MAP2K2 (MEK2)	CFCS
NF1	NF tipo 1
NRAS	NS
PTPN11	LEOPARD, NS
RAF1	NS, LEOPARD
RIT1	NS
SHOC2	NS-like con cabello suelto anágeno (LAH)
SOS1	NS
SOS2	NS
SPRED1	NS, LS
LZTR1	NS

Intervalos de Referencia

: No aplica

Valor Crítico

: No aplica

Parámetros de Desempeño^{2,3}

: Sensibilidad clínica del método es dependiente del fenotipo clínico que se esté estudiando:

- ~99% para CFCS
- ~95% para LEOPARD
- ~80-90% para CS
- ~75% para NS

Cobertura de las regiones blanco del panel: 98%-99% cubiertos a >20x. Sitios blanco con baja cobertura (<20X) o sin cobertura, son analizados por Sanger.

Todas las variantes relevantes clínicamente, patogénicas poco frecuentes o no observadas anteriormente en nuestro laboratorio, son confirmadas por Sanger.

Se informan solo las variantes patogénicas, polimórficas benignas con significancia clínica y variantes de significado desconocido (VUS).

En el caso de las VUS, se utilizan programas predictivos *in silico* como Vep (Ensembl), Mutation Tester y Provean. De acuerdo con éstos, las VUS se clasifican en probablemente patogénicas o probablemente benignas, sin embargo, la recomendación *gold standard* en dichos casos es realizar un estudio de segregación en los padres del paciente en el que se encontró la VUS (más aún en casos donde es probablemente patogénica según los programas de predicción).

Información Clínica²

: Las RASopatías son un grupo definido clínicamente de síndromes genéticos que afectan el desarrollo, causados por mutaciones en genes que codifican componentes o reguladores de la vía Ras/MAPK.

Estos desordenes incluyen: Neurofibromatosis tipo 1 (NF tipo1), Síndrome de Noonan (NS), Síndrome de Noonan con múltiples lentígenes (LEOPARD), Síndrome de malformación capilar-malformación arteriovenosa (CM-AVM), Síndrome de Costello, Síndrome cardio-facio-cutáneo (CFCS) y Síndrome de Legius (LS).

Estos síndromes comparten muchas características fenotípicas clínicas tales como, características faciales distintivas, retrasos en el desarrollo, defectos cardíacos, retrasos en el crecimiento, problemas neurológicos y dificultades gastrointestinales entre otros. A pesar de que estos síndromes individualmente son raros (poco frecuentes), como grupo, las RASopatías están entre las condiciones genéticas más comunes en el mundo.

Modo de Herencia: Autosómico Dominante

Penetrancia: Difícil de establecer debido a expresividad variable.

Interpretación de resultados:

- Positivo - Variante patogénica detectada
 - Confirma el diagnóstico clínico
- Negativo - No se detectó ninguna variante patogénica
 - Reduce, pero no excluye la posibilidad de presentar una RASopatía.
- Inconcluso - Casos en los que solo se detecta una VUS

Limitaciones del ensayo

- No se estudian ni analizan
 - Variantes Intrónicas profundas y variantes en regiones reguladoras o promotoras.
 - Deleciones /duplicaciones grandes
- Pueden ocurrir errores en el diagnostico debido a variaciones raras o muy poco frecuentes en la secuencia de DNA que interfieran con el ensayo.
- Puede haber variantes patogénicas muy poco frecuentes en genes no incluidos en el panel
- La ausencia de variantes patogénicas en los genes estudiados no excluye del todo el diagnóstico clínico de una RASopatía.

NOTA: La nomenclatura de las variantes patogénicas (mutaciones), variantes polimórficas (polimorfismos) y/o VUS que se encuentren en el análisis de las secuencias, se informan con la nomenclatura según las recomendaciones del HGVS (<http://www.HGVS.org/varnomen>).

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. Rauen K. (2013) The RASopathies. Annu Rev Genomics Hum Genet; 14: 355-369.
 3. Lepri FR et al (2014) Diagnosis of Noonan syndrome and related disorders using target next generation sequencing. BMC Med Genet.: Jan 23; 15:14.

