

DISPLASIA TANATOFORICA TIPO I Y II, DIAGNÓSTICO GENÉTICO-MOLECULAR

Actualizado en febrero de 2024 por Blga. Alejandra Vera
Revisado por TM Ligia Valdivia y aprobado por Dra. Marcela Lagos

Código del Examen : 2514

Nombres del Examen : Diagnóstico genético-molecular de Displasia Tanatofórica tipo I y II

Laboratorios de Procesamiento	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 completa
Recolectar 1 tubo tapa lila con EDTA, volumen mínimo: 2 ml

- ☐ Líquido amniótico: Recolectar idealmente de 7 a 10 ml en jeringa estéril.
- Este volumen solicitado contempla SÓLO la realización del estudio especificado en este SINFEX.
 - Se recomienda tomar la muestra a partir de la semana 16 de gestación.
 - Si la cantidad de ADN extraído no es suficiente para cumplir con los requerimientos de la técnica, se solicitará más muestra.
 - Si la muestra presenta mucha contaminación con sangre materna, ésta será rechazada y no se procesará

NOTA: Se requiere envío de copia de la orden médica

Estabilidad de la Muestra ^{1,2}	Muestra			
	T° Ambiente (20 - 25 °C)		Refrigerada (2 - 8 °C)	Congelada (-20°C)
	Sangre Total con EDTA		3 días	1 mes
	Líquido Amniótico		1 día	*No aplica

*Si no es posible envío en el día guardar refrigerado

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 SI / Congelada NO

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

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

Método Utilizado^{2,3,5} : Estudio por secuenciación dirigida de las variantes patogénicas más comunes en el gen del Receptor 3 del Factor de Crecimiento de Fibroblasto (*FGFR3*) causantes de displasia tanatofórica tipo I (TD1) y displasia tanatofórica tipo II (TD2):
TD1: c.742C>T (p.Arg248Cys), c.1118A>G (p.Tyr373Cys) y c.746C>G (p.Ser249Cys)
TD2: c.1948A>G (p.Lys650Glu).

Intervalos de Referencia : No aplica

Valor Crítico : No aplica

Parámetros de Desempeño ^{3,5}

- : En la Displasia Tanatofórica tipo I (TD1), las variantes patogénicas: p.Arg248Cys y p.Tyr373Cys representan a más del 90% de los casos, mientras que la variante patogénica p.Ser249Cys se observa en aproximadamente el 6% de los casos restantes. Adicionalmente se han reportado otras variantes patogénicas pero muy poco frecuentes, por lo que no son analizadas en nuestro laboratorio. Por consiguiente, la sensibilidad del estudio para TD1 es >90%. En Displasia Tanatofórica tipo II (TD2), hasta la fecha sólo se ha reportado una variante patogénica causante de dicho fenotipo, que corresponde a p.Lys650Glu, por lo tanto la sensibilidad del método en este caso es de >99%.

Información Clínica ^{3,4,5,6}

- : La displasia tanatofórica (TD) es una displasia esquelética letal, de herencia autosómica dominante. Por lo general, todos los casos afectados mueren por hipoplasia pulmonar a las pocas horas de nacidos. Los fetos afectados presentan macrocefalia frontal prominente, tórax hipoplásico, huesos largos cortos y braquidactilia. Las displasias tanatofóricas se clasifican en distintos subtipos según el aspecto del fémur. En TD1 se observa un fémur curvado, corto con o sin craneosinostosis. En TD2 se observa un fémur recto, relativamente largo y craneosinostosis severa. Ambas formas de TD son causadas por variantes patogénicas en el gen *FGFR3*.

Interpretación de resultados:

Sin alteraciones:

Resultado: c. [=]; [=]

[=]: wild type (la secuencia observada es idéntica a la secuencia de referencia)

Conclusión: El/La paciente no presenta ninguna de las variantes patogénicas estudiadas en el gen *FGFR3*.

Observación: La ausencia de las variantes patogénicas estudiadas no descarta la presencia de una variante poco frecuente no analizada.

Con alteración:

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 la variante patogénica xxxx en el gen *FGFR3*.

Nota: Para una adecuada interpretación de los resultados es necesario considerar los hallazgos clínicos.

Factores Interferentes:

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. Sotoudeh M. *et al* (2021) Pre-analytical practices in the molecular diagnostic test, a concise review. *Iran J Pathol*. 16(1):1-19.
3. Wüchner *et al* (1997) Human fibroblast growth factor receptor 3 gene (FGFR3): genomic sequence and primer set information for gene analysis. *Hum Genet*; 100: 215-219.
4. Renate Marquis-Nicholson, *et al* (2013) Molecular Analysis of a Case of Thanatophoric Dysplasia Reveals Two de novo FGFR3 Missense Mutations located in cis. *Sultan Qaboos University Med J*. 13: 80-87.
5. Martínez-Frías ML, *et al* (2009) Review of the Recently Defined Molecular Mechanisms Underlying Thanatophoric Dysplasia and Their Potential Therapeutic Implications for Achondroplasia. *Am J Med Genet; Part A* 152A:245-255.
6. Tavormina P, *et al* (1995) Thanatophoric dysplasia (types I and II) caused by distinct mutations in fibroblast growth factor receptor 3. *Nat Gen*; 9: 321-328.