

## Análisis de Factibilidad

# Caso Bainbridge 2011

Human Genome Sequencing Center, Baylor  
College of Medicine.

---

**Autor:** Sergio

**Fecha de emisión:** 7/04/2016

**Versión:** 1.0

---

<b>Profesional Solicitante</b>	Bainbridge, Matthew, MD
<b>Institución/Sector</b>	Human Genome Sequencing Center, Baylor College of Medicine, Houston, TX 77030, USA

---

## Introducción

El paciente presenta síntomas de problemas neuromotores que llevaron a un diagnóstico tentativo de “Distonía, sensible a L-Dopa” (Dopa Responsive Dystonia; DRD). Los padres no presentan síntomas.

El diagnóstico de DRD, formalmente “Distonía hereditaria con marcada variación diurna” (distonía de Segawa), surge a los 5 años de edad del paciente, luego que se viera que el tratamiento con L-DOPA aliviaba los síntomas clínicos. Durante su primer año de vida, luego de un embarazo, parto y periodo perinatal sin eventualidades, se registró hipotonía generalizada y un retraso general del desarrollo, síntomas por los cuales se realizaron estudios de imágenes de resonancia magnética, que revelaron una leucomalacia periventricular, y test metabólicos que resultaron normales. A la edad de 5 años, la examinación física produce el diagnóstico de distonía con fluctuaciones diurnas (síntomas más leves durante la mañana y más graves durante la tarde). Al ser tratado con una dosis de L-DOPA/carbidopa 10:100 de una toma diaria y aumentada a 3 tomas diarias, se notó una reducción en los síntomas clínicos (a partir del día 3). A los 14 años y bajo tratamiento con L-DOPA/carbidopa 25:100 en 3 tomas diarias, el paciente presentaba temblores, disfonía leve y distonía leve en cuello, hombros y manos.

La familia inmediata presenta un historial negativo respecto de trastornos del movimiento u otras afecciones. Sin embargo, en la familia se detectaron casos de ataques epilépticos (un primo hermano) o afecciones neurológicas no identificadas (2 primos lejanos). La DRD es una enfermedad mendeliana recesiva, usualmente asociada a la presencia de dos alelos no funcionales para genes relacionados con el metabolismo del neurotransmisor dopamina.

## Antecedentes bibliográficos

Listado de papers de casos similares en lo que se pudo aplicar el análisis exómico/genómico.

1. Fan, Z., Greenwood, R., Felix, A. C., Shiloh-Malawsky, Y., Tennison, M., Roche, M., ... & Evans, J. (2014). GCH1 heterozygous mutation identified by whole-exome-sequencing as a treatable condition in a patient presenting with progressive spastic paraplegia. *Journal of neurology*, 261(3), 622.
2. Wu, Z. Y., Lin, Y., Chen, W. J., Zhao, G. X., Xie, H., Murong, S. X., & Wang, N. (2008). Molecular analyses of GCH-1, TH and parkin genes in Chinese dopa-responsive dystonia families. *Clinical genetics*, 74(6), 513-521.
3. Lohmann, K., & Klein, C. (2013). Genetics of dystonia: What's known? What's new? What's next?. *Movement Disorders*, 28(7), 899-905.
4. Marti-Masso, J. F., Ruiz-Martínez, J., Makarov, V., de Munain, A. L., Gorostidi, A., Bergareche, A., ... & Paisán-Ruiz, C. (2012). Exome sequencing identifies GCDH (glutaryl-CoA dehydrogenase) mutations as a cause of a progressive form of early-onset generalized dystonia. *Human genetics*, 131(3), 435-442.

## Modelo de enfermedad

Se enuncia el modelo de enfermedad más probable (autosómico recesivo, autosómico dominante, heterocigosis compuesta, de novo, ligado al X, etc).

Modelo	Justificación
Autosómica Recesiva (AR)	La enfermedad DRD se presenta generalmente respetando un modelo de herencia Autosómica Recesiva (AR). Debido a que los padres no presentan consanguinidad y las mutaciones causales suelen ser de baja frecuencia en la población, se espera que las mutaciones causales de la enfermedad se presenten en Heterocigosis Compuesta (HetComp).

## Paneles genómicos existentes

Se enumeran paneles comerciales/académicos para las enfermedades contempladas en el diagnóstico clínico presuntivo o diferencial y sus genes.

Nombre del panel	Lista de genes
Asper Neurogenetics <a href="#">Dystonia NGS panel</a>	ATP1A3, GCH1, PNKD (MR1), PRKRA, PRRT2, SGCE, SLC2A1, SPR, TH, THAP1, TOR1A.
Reference Laboratory Genetics <a href="#">Dopa-Responsive Dystonia</a>	GCH1, SPR, TH
Reference Laboratory Genetics <a href="#">Dystonia and Related Disorders</a>	ATP1A3, GCH1, PANK2, PARK2, PLA2G6, PRKRA, SGCE, SLC2A1, SPR, TAF1, TH, THAP1, TOR1A
CeGat <a href="#">Dystonia Plus Syndrome Panel</a>	ATP1A3, BCAP31, COX20, FTL, GCH1, KIF1C, PRKRA, SGCE, SLC30A10, SPR, TAF1, TH, TUBB4A
CeGat <a href="#">Dystonia All Panel</a>	ANO3, ARSA, ATM, ATP1A3, ATP7A, ATP7B, AUH, BCAP31, CACNA1B, CIZ1, CLN3, COL6A3, COX20, CSF1R, CYP27A1, FTL, GCDH, GCH1, GNAL, HEPACAM, HEXA, KCNMA1, KCTD17, KIF1C, MECP2, MLC1, NPC1, NPC2, PANK2, PARK2, PLA2G6, PNKD, PRKRA, PRRT2, SGCE, SLC25A15, SLC2A1, SLC30A10, SMPD1, SPR, TAF1, TH, THAP1, TIMM8A, TOR1A, TUBB4A, VPS13A

## Lista de genes candidatos

A continuación se listan genes asociados al diagnóstico clínico presuntivo/diferencial, a los síntomas principales y genes relevados de los paneles genómicos y antecedentes bibliográficos mencionados previamente. También se tiene en cuenta los genes candidatos aportados por el médico en la historia clínica solicita para este caso.

Nombre del panel	Lista de genes candidatos propuesta
DRD	AKT1, CALM1, DHFR, GCH1, GCHFR, HSP90AA1, NOS3, PAH, PARK2, PCBD1, PRKG2, PTS, QDPR, SPR, TH, TPH1
Distonía de Segawa	ADAMTS13, ANKK1, CCR2, CX3CR1, HSD17B4, SAA1, TYR

## Cobertura de los genes candidatos

Se determina en i) el BEDs del kit de captura a utilizar, ii) EXAC y iii) Base de datos propia de exomas (Ctrl. Interno) la cobertura horizontal y profundidad de cada región de los genes que componen la lista de genes candidatos.

Genes	Agilent SureSelect V5			Prof. media del CDS		Desvío Estándar		Exones prof. media mayor a 10	
	Exones totales	% CDS cubiertos	Exones > 85% cobertura	ExAC	Ctrl. Int.	ExAC	Ctrl. Int.	ExAC	Ctrl. Int.
CALM1	6	9,34	2	8,29	34,87	23,00	88,57	4	5
DHFR	6	14,81	0	11,53	51,31	22,42	118,76	5	5
GCH1	6	37,89	4	18,47	73,55	30,11	86,56	6	6
GCHFR	3	39,74	1	22,39	94,44	33,11	94,73	2	3
HSP90AA1	12	43,65	2	53,48	206,21	35,66	179,92	12	12
PRKG2	19	64,79	14	52,13	216,64	38,37	199,03	17	18
AKT1	13	43,34	8	22,09	93,54	29,65	119,27	11	13
NOS3	27	77,32	19	38,68	142,45	30,42	110,09	25	26
PTS	6	49,84	4	29,39	117,87	33,67	129,91	6	6
SPR	3	47,50	1	27,92	115,05	36,39	139,01	2	3
TH	14	72,25	10	34,65	115,9	26,85	73,38	14	14
PARK2	12	33,52	9	24,99	64,77	35,85	94,38	10	12
TPH1	10	28,49	5	20,20	79,33	34,12	126,18	9	10
QDPR	7	42,54	4	28,37	71,80	30,92	77,25	7	7
PAH	13	33,99	10	25,97	98,42	36,12	148,94	12	13
PCBD1	4	34,89	2	16,88	56,78	23,96	71,70	3	4

## Gráfico de cobertura

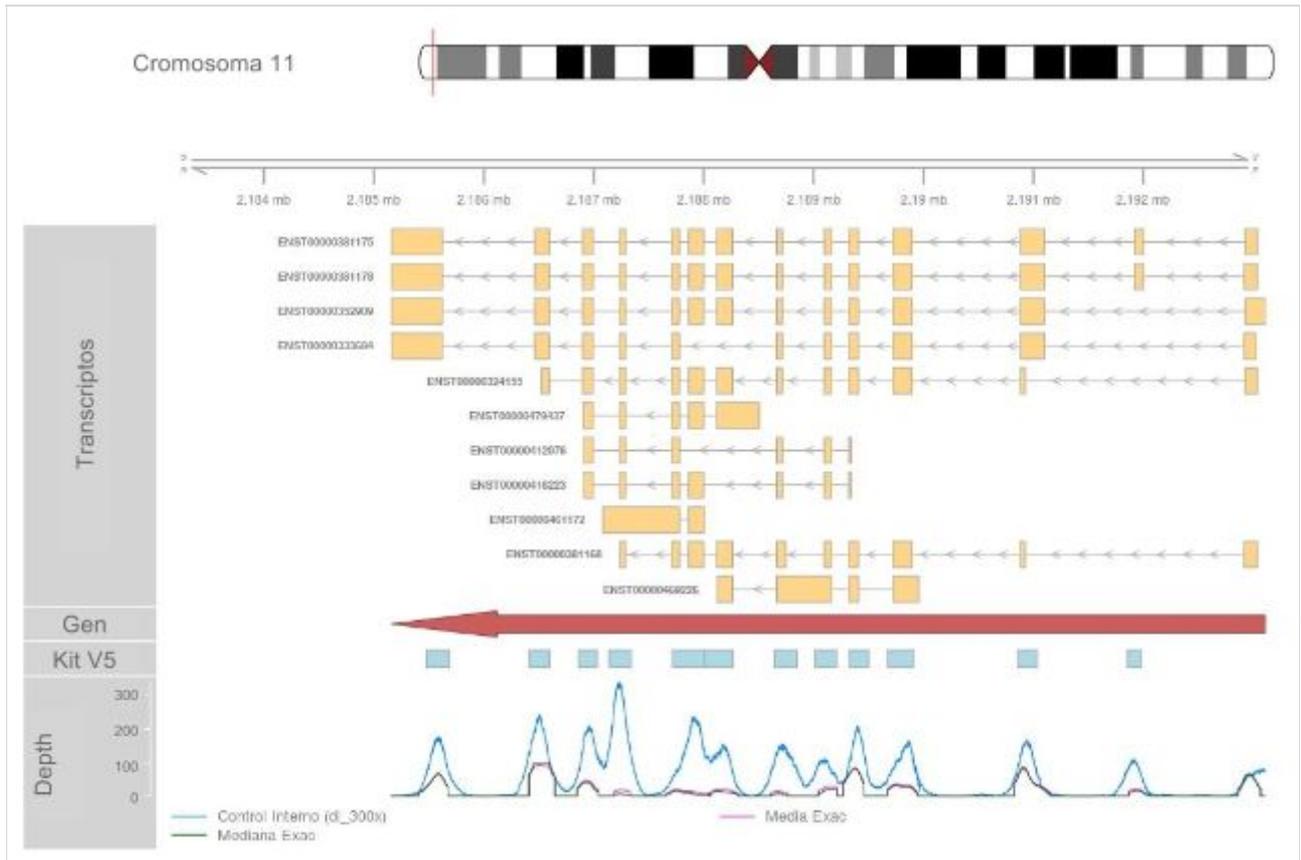


Figura 1: Cobertura

## Links de interés

Otros links de interés (bases de datos, instituciones, aplicaciones, etc.)

Referencias	Links
Dystonia Medical Research Foundation	<a href="http://www.dystonia-foundation.org">www.dystonia-foundation.org</a>
OMIM	<a href="https://omim.org/entry/125700">DYSTONIA, DOPA-RESPONSIVE; DRD</a>
National Organization for Rare Disorders (NORD)	<a href="https://rarediseases.org/rare-disease/segawa-syndrome/">segawa syndrome</a>

## Conclusiones

FACTIBILIDAD DEL CASO

ALTA

Luego de analizar la historia clínica del paciente y los antecedentes familiares, se puede observar la presencia de un componente hereditario en la presentación del cuadro clínico. Los síntomas que determinan la enfermedad estarían respetando un modelo de herencia recesivo, y dado que los padres no son consanguíneos, se sospecha de una posible presentación en heterocigosis compuesta.

Existen, en la literatura, antecedentes de la utilización de técnicas de secuenciación masiva como herramientas para el diagnóstico de la enfermedad propuesta, e incluso para enfermedades similares propuestas en el diagnóstico diferencial. Se encontraron, además, paneles de genes utilizados para buscar mutaciones que puedan ser causales de la enfermedad.

Como dato adicional se debe considerar que al tratarse de una enfermedad para la cual se conoce la vía metabólica que se vería afectada, es posible realizar una búsqueda por mutaciones en las enzimas que se encuentran dicha vía.

Por todo lo expuesto anteriormente se aconseja la utilización de secuenciación exómica para el caso y se le asigna una probabilidad de diagnóstico **alta**.