



4001-7. VALIDACIÓN CLÍNICA Y ANALÍTICA DE UNA LIBRERÍA DE SECUENCIACIÓN MASIVA PARA EL DIAGNÓSTICO GENÉTICO DE LAS CARDIOPATÍAS FAMILIARES

Martín Federico Ortiz, Andrea Mazzanti, Diego Alonso García, Roberto Barriales-Villa, Iván Lesende, Emilia Maneiro-Pampín, David de Uña y Lorenzo Monserrat del Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, A Coruña e Instituto de Ciencias de la Salud, Universidad de A Coruña, A Coruña.

Resumen

Introducción y objetivos: Las cardiopatías familiares (CF) presentan heterogeneidad clínica y genética. El diagnóstico molecular por métodos de Sanger es el patrón de oro pero tiene alto coste y rentabilidad acotada. Las tecnologías de secuenciación masiva (SM) permiten el estudio simultáneo de gran cantidad de genes sin estas limitaciones. Comparamos la rentabilidad analítica y clínica de una librería de SM con el método de Sanger para el diagnóstico genético de las CF.

Métodos: Se diseñó una librería de SM con 126 genes asociados a CF (miocardiopatías, canalopatías, enfermedades de la aorta, dislipemias familiares). Analizamos 44 pacientes con alguna CF, 31 de los cuáles previamente estudiados por Sanger. Comparamos los resultados con ambas técnicas.

Resultados: La cobertura media de SM fue de 137x. El 88% de las bases tuvieron cobertura aceptable (> 15x). La sensibilidad y especificidad en estas zonas fue de 100% (sensibilidad global: 96,6%; especificidad global 99,99%). La SM resolvió 6 casos complejos. En 2 casos con miocardiopatía hipertrófica (MCH) se identificaron mutaciones en genes asociados a Noonan/Leopard. Una paciente con diagnóstico de Costello resultó tener una mutación en RAF1 previamente asociada a Noonan. Un caso con MCH y antecedentes de síncope con fiebre se detectó una mutación en SCN5A asociada a Brugada. En una muerte súbita atribuida a hipoplasia de coronaria derecha y con antecedentes dudosos de MCH en la familia se detectó una mutación en PKP2 asociada a miocardiopatía arritmogénica. En un paciente con sospecha de Marfan se identificó un truncamiento en FBN1 no detectado por Sanger. En una familia con miocardiopatía dilatada e hipertrabeculación apical se identificó un truncamiento no descrito en el gen TTN. Un caso de muerte súbita con cardiopatía estructural dudosa en la autopsia y estudio familiar sin hallazgos de cardiopatía, se identificó una mutación nueva en RyR2. Todas las mutaciones se confirmaron por secuenciación Sanger.

Conclusiones: Nuestra librería de SM tuvo sensibilidad y especificidad del 100% en regiones de cobertura aceptable. La posibilidad de analizar gran cantidad de genes en un solo estudio permitió el diagnóstico molecular de un significativo número de casos. La secuenciación Sanger para las zonas de baja cobertura y las confirmaciones de mutaciones es indispensable para la aplicación clínica de los métodos de SM.