

# Memorias del Congreso de Genética

## FRECUENCIAS ALÉLICAS Y HAPLOTÍPICAS DE HLA-A\* B\* DRB\*1 EN LA POBLACIÓN COLOMBIANA

Figueroa-Lozano M<sup>1</sup>; Ossa-Reyes H<sup>2</sup>; Leal E<sup>1</sup>

1 Universidad de Pamplona. 2 Laboratorio de Genética y Biología Molecular.

*Introducción:* una de las características del sistema HLA es su gran polimorfismo, propiedad que le confiere un papel importante cuando se pretende estudiar la variabilidad genética humana, útil en estudios de antropología biológica, de asociación a susceptibilidad y/o resistencia a enfermedades, así como la selección de donantes-receptores en el trasplante de órganos. *Objetivo:* determinar las frecuencias alélicas y haplotípicas del HLA-A\* B\* DRB\*1 en una muestra de la población colombiana. *Materiales y métodos:* se incluyeron 1368 pacientes que ingresan entre enero de 2004 y julio de 2010 a la lista de trasplante renal, pertenecientes a la Red Colombiana de Trasplantes, a los cuales se les realizó la tipificación HLA-A-B y DRB1 por PCR-SSP (single specific primer-polymerase chain reaction) de mediana resolución. Las frecuencias alélicas fueron estimadas por conteo directo, las frecuencias haplotípicas fueron determinadas usando el algoritmo de máxima verosimilitud, así como el desequilibrio de ligamiento mediante el software ARLEQUIN 2000.

*Resultados:* se observó 19,35 y 14 alelos para los loci HLA-A, B y DRB1, respectivamente, representando el 89.6% de la diversidad alélica mundial a nivel de estos loci, de los cuales los más frecuentes fueron: A\* 02, A\*24, B\*35 y DRB1\* 04. El locus HLA-DRB1 es el único que se encuentra en equilibrio de Hardy-Weinberg. Los haplotipos más frecuentes fueron: A\*24 B\*35 (10.12%); B\*35 DRB1\*04 (8.08%); A\*24 DRB1\*04 (9.90%). Los Haplotipos compuestos por tres loci con mayor frecuencia fueron: A\*24 B\*35 DRB1\*04, A\*24 B\*35 DRB1\*16, A\*02 B\*35 DRB1\*04, A\*29 B\*44 DRB1\*07. *Discusión y conclusión:* los 3 primeros haplotipos extendidos son exclusivos de poblaciones amerindias, hispánicas y latinoamericanas, el cuarto está presente en poblaciones europeas, en especial españolas y portuguesas. *Conclusiones:* 1) La población mestiza colombiana no presenta alelos HLA exclusivos de una etnia particular. 2) Los haplotipos extendidos presentes en la población son preferencialmente amerindios e ibéricos. 3) La mayor presencia de haplotipos amerindios corresponde a una selección a favor del HLA más antiguo en la región. 4) Nuestros datos resultan útiles en programas de trasplante y en el estudio de la epidemiología genética de enfermedades ligadas al HLA.

## EL APORTE DE LA INFORMACIÓN HISTÓRICA Y SOCIOCULTURAL A LOS TRABAJOS GENÉTICOS POBLACIONALES: EL CASO DEL TOLIMA Y EL HUILA

**Chala-Aldana D<sup>1</sup>; Alonso-Morales LA<sup>1</sup>; Rojas-Castro MY<sup>1</sup>; Casas-Vargas LA<sup>1</sup>, Usaquén-Martínez W<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Universidad Nacional de Colombia.  
Contacto: dchala@unal.edu.co

*Introducción:* el estudio de las poblaciones humanas desde el punto de vista genético puede contar con información de tipo histórico y sociocultural, para comprender cuál es la “población” que se está abordando. Muchas veces no basta con criterios como la división político-administrativa, la autodeterminación o la etnia con la que son identificados algunos grupos humanos para definir o delimitar las poblaciones que hagan parte de cualquier tipo de análisis. *Objetivo:* presentar, a través del caso de los departamentos del Tolima y el Huila, un ejemplo de cómo la conformación histórica de una población puede incidir en la manera como es abordado un problema de tipo genético poblacional. *Materiales y métodos:* el trabajo fue llevado a cabo a finales del 2011, a través de la revisión documental de información histórica, económica y sociocultural de los municipios del Tolima y el Huila, a partir de fuentes tales como las ancestrías, las partidas de bautizo o los mismos relatos de los habitantes sobre la historia de la región, con miras a establecer una dinámica poblacional de ambos departamentos que estuviera relacionada con diversas hipótesis de tipo genético poblacional. *Resultados:* se encontró que el Tolima y el Huila han pasado por diversas configuraciones tanto político-administrativas como socioculturales que podrían justificar la diversidad tanto social como biológica de los grupos humanos que la habitan. Ambos se pueden dividir en 7 zonas, de acuerdo a la información proveniente de las fuentes históricas consultadas: dos zonas ancestrales de migrantes antioqueños, caucanos y nariñenses; una zona ancestral tolimense y otra huilense; dos zonas indígenas (Pijao y Nasa), y una zona de corredor perteneciente al antiguo eje económico del nororiente del Tolima que trajo población de diversas regiones del país. Estas zonas podrían establecer una serie de ideas a priori con respecto a hipótesis de subestructura y migración, que podrían ser confirmadas con la información genética. *Discusión y conclusión:* a partir de la confrontación de las fuentes históricas con la información genética proveniente de la población muestreada, se puede llegar a confirmar o no la diversidad, o se puede incluso complementar la información obtenida estadísticamente. Sería importante, a la par que se planea un muestreo en una población, conocer la historia y la dinámica poblacional de esta.

## CARACTERIZACIÓN MITOCONDRIAL DE UN RESTO DENTAL PROVENIENTE DE LA GUAJIRA (ZONA LITORAL), PERTENECIENTE A UN INDIVIDUO DE LA CULTURA TAIRONA

Díaz-Matallana M<sup>1</sup>; Briceño I<sup>1,2</sup>; Gómez A<sup>1</sup>; Bernal JE<sup>1</sup>; Rodríguez JV<sup>3</sup>

1 Instituto de Genética Humana, Pontificia Universidad Javeriana. 2 Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana, Chía, Cundinamarca. 3 Laboratorio de Antropología.  
Contacto: marcela.diaz@javeriana.edu.co

*Introducción:* los Tairós o Taironas eran uno de los grupos que habitaban la Sierra Nevada de Santa Marta, al norte de Colombia, en la época de la conquista española. Alrededor del año 1000 a.C. pequeños grupos de agricultores habitaban las cercanías de la Sierra, pero sólo se han descrito aldeas a partir del 200 d.C., ubicadas en el litoral que se identifican arqueológicamente como pertenecientes al período Nahuange. Con el tiempo estos pueblos se esparcieron hacia las zonas altas de la Sierra. Después de los años 900 d.C., estos pueblos se asocian al período Tairona. Actualmente, este territorio es habitado principalmente por poblaciones Arsario, Ijka y Kogui, organizados en resguardos dirigidos por gobernadores indígenas. Hasta el momento no hay reportes de análisis moleculares sobre la Cultura Nahuange o Tairona. En el 2011, fue encontrado por José Vicente Rodríguez un esqueleto de la cultura Tairona en la Guajira (Zona Litoral), en la Finca Gaviotas del Municipio Dibulla. *Objetivo:* caracterizar molecularmente un resto dental de este individuo a través del análisis de las regiones HVR-I y II del ADN mitocondrial (ADNmt). *Materiales y métodos:* se tuvo en cuenta criterios de autenticidad validados para la manipulación del ADN antiguo (ADNa). Se realizó una comparación de los haplotipos de HVR-I de este individuo Tairona frente a los haplotipos reportados de grupos étnicos actuales en la Sierra Nevada de Santa Marta y a los haplotipos reportados de mestizos habitantes de la ciudad de Santa Marta, mediante la construcción de redes filogenéticas. *Resultados:* después de secuenciar las regiones HVR-I y II se determinó que el resto dental Tairona pertenece al haplogrupo A2. De acuerdo al contraste de los haplotipos mencionados, se evidenció un pasado cercano entre los indígenas de la Sierra y los mestizos, mientras que se evidenció un pasado distante entre el caso Tairona y los grupos étnicos habitantes de la Sierra. Adicionalmente, se encontraron mutaciones compartidas de la región control del individuo Tairona con las que exhibe el linaje A-1 de Puerto Rico (Caribe), filiación biológica que deberá ser confirmada con determinaciones moleculares complementarias y futuros hallazgos arqueológicos de la cultura Tairona.

## PALEOCOLOMBIA: IDENTIFICACIÓN DE RESTOS ÓSEOS HUMANOS DE LA POBLACIÓN CHECUA EN NEMOCÓN (CUNDINAMARCA) MEDIANTE MARCADORES DE LA REGIÓN CONTROL MITOCONDRIAL.

**Díaz-Matallana M<sup>1</sup>; Briceño I<sup>1,2</sup>; Gómez A<sup>1</sup>; Bernal JE<sup>1</sup>; Rodríguez JV<sup>3</sup>**

1 Instituto de Genética Humana, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D.C. 2 Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana, Chía, Cundinamarca. 3 Laboratorio de Antropología Física, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C.  
Contacto: marcela.diaz@javeriana.edu.co

*Introducción:* la vereda de Checua es un sitio al aire libre asociado a la cuenca del río Checua. El área municipal limita al norte con Tausa, al oriente con Suesca, al sur con Gachancipá y Zipaquirá, al occidente con Cogua. El yacimiento de Checua corresponde a un asentamiento de cazadores y recolectores, una secuencia cultural aproximada de 8,500 – 3,000 A.P., la cual fue excavada en 1991 bajo la coordinación de Ana María Groot. Fueron identificados ocho niveles estratigráficos en el sitio. *Objetivo:* realizar la identificación molecular de las regiones HVR-I y II del ADN mitocondrial (ADNmt) de restos dentales de 21 individuos pertenecientes a esta cultura lítica. *Materiales y métodos:* se tuvieron en cuenta criterios de autenticidad validados para la manipulación del ADN antiguo (ADNa). Se diseñaron *primers in silico* para amplificar productos de PCR largos y cortos de cada una de las regiones hipervariables del ADNmt. Así mismo se incrementaron las réplicas extraídas, amplificadas y secuenciadas para tener una mayor confiabilidad de la información. Se produjeron secuencias de paleo-ADN de buena calidad que fueron alineadas y comparadas con la secuencia de referencia revisada de Cambridge (rCRS) para la asignación de haplogrupos. Se obtuvieron frecuencias de los haplogrupos B (57.14%), A2 (33.33%), C1 (14.28%) y ausencia de D, siendo el haplogrupo B el más predominante de ese periodo. Estos resultados son consistentes con lo reportado por otros autores suramericanos, y confirman que el haplogrupo B es uno de los más antiguos de América. *Resultados:* se encontró que la utilización de HVR-II permite reconfirmar la asignación de los haplogrupos previamente definidos por HVR-I, especialmente para comunidades antiguísimas como la Checua, por lo cual este procedimiento debería ser incluido como criterio de autenticidad. Actualmente se encuentra en curso el análisis filogenético de los haplotipos encontrados, confrontándolos con individuos provenientes de otros grupos paleo americanos.

## ANÁLISIS DE ADN ANCESTRAL EN RESTOS ÓSEOS DE TRES INDIVIDUOS TREPANADOS ENCONTRADOS EN TERRITORIO MUISCA

**Díaz-Matallana M<sup>1</sup>; Gómez A<sup>1,3</sup>; Briceño I<sup>1,2</sup>; Correal G<sup>3</sup>**

1 Instituto de Genética Humana, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D.C. 2 Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana, Chía, Cundinamarca, Colombia. 3 Academia Nacional de Medicina, Bogotá, D.C., Colombia.  
Contacto: marcela.diaz@javeriana.edu.co

*Introducción:* se conocen ampliamente los hallazgos de múltiples cráneos, en los cuales se han podido identificar craneotomías prehistóricas realizadas a partir del neolítico y que han sido estudiadas

con mayor profundidad desde la segunda mitad del siglo XIX. En Hispanoamérica se han destacado en este campo las culturas peruanas, mexicanas y bolivianas por la variedad de documentos líticos disponibles y por las piezas escultóricas que se han asociado a evidencias clínicas precolombinas. En Colombia, tres cráneos trepanados y deformados procedentes de Cundinamarca (Nemocón y Sopó) y Boyacá (Belén), encontrados en territorio muisca, fueron analizados antropológica y radiológicamente por Gonzalo Correal Urrego y Jaime Gómez González, respectivamente. *Objetivo:* identificar genéticamente estos cráneos mediante la amplificación y secuenciación de la región Hipervariable I (HVR-I) de su ADN mitocondrial. *Materiales y métodos:* se siguieron criterios de autenticidad validados para la manipulación del ADN antiguo (ADNa). Adicionalmente, las secuencias y los haplotipos fueron comparados mediante la construcción de redes filogenéticas con los resultados de otros trabajos previamente reportados asociados a comunidades vecinas. *Resultados:* de acuerdo con el análisis de las secuencias de HVR-I, los individuos precolombinos de Nemocón y Belén correspondieron a los haplogrupos A2, mientras que el de Sopó correspondió al haplogrupo B. Los tres cráneos prehistóricos presentados en este trabajo se relacionan entre sí por el hecho de presentar trepanaciones y deformaciones que al parecer fueron prácticas culturales y terapéuticas realizadas en el período Formativo Tardío de Colombia. La redes filogenéticas evidenciaron pasados ancestrales relativamente distantes para cada uno de los individuos analizados.

## ALTA DIVERSIDAD GENÉTICA EN LA POBLACIÓN MUISCA TARDÍA DE TIBANICA EN LOS ANDES ORIENTALES DE COLOMBIA ANTES DE LA CONQUISTA ESPAÑOLA

**Sánchez-Bernal D<sup>1</sup>; Gómez A<sup>1</sup>; Díaz-Matallana M<sup>1</sup>; Casas-Vargas A<sup>3</sup>; Bernal J<sup>1</sup>; Briceño I<sup>1,2</sup>; Langebaek CH<sup>4</sup>**

1 Instituto de Genética Humana, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia. 2 Facultad de Medicina de la Universidad de la Sabana, Chía, Colombia. 3. Laboratorio de Identificación Humana, Instituto de Genética, Universidad Nacional, Bogotá, Colombia. 4 Departamento de Antropología, Universidad de los Andes, Bogotá, Colombia.

Contacto: diana\_bio17@hotmail.com

*Objetivo:* los Muiscas, pertenecientes a la familia lingüística chibcha, ocuparon los Andes orientales de Colombia, especialmente en los valles fríos, donde la mayoría de la población se concentraba. Se buscó analizar la diversidad genética de los restos óseos de una población pre-colombina en una aldea perteneciente al período muisca tardío (1200-1600 d.C.) en el cementerio de Tibanica (Bogotá, Soacha). También, se buscó establecer sus posibles relaciones con las comunidades biológicas actuales y precolombinas, así como filiaciones maternas y vínculos hipotéticos entre los individuos que se encuentran en el cementerio de Tibanica. *Materiales y métodos:* se recuperó ADN antiguo de 18 individuos precolombinos. Se amplificó la región hipervariable (HVS-I) del ADNmt de segmentos de sus restos óseos. Las secuencias resultantes fueron comparadas con la secuencia rCRS para asignar haplogrupos mitocondriales. La distribución de las frecuencias de los haplogrupos y los haplotipos mitocondriales obtenidos fue comparada con los resultados de poblaciones colombianas contemporáneas y precolombinas previamente reportadas. *Resultados:* las muestras tuvieron una frecuencia de 66,6% para el haplogrupo A, 22,2% para el haplogrupo B y 11,1% para el haplogrupo D. Un total de 16 haplotipos diferentes fueron encontrados en

una muestra de 18 individuos. Por otra parte, se estimó una diversidad genética para Tibanica de 0.986, siendo esta la diversidad genética más alta reportada hasta el momento en poblaciones pre-colombinas de Colombia. La red filogenética de Tibanica con otras poblaciones indígenas de Colombia muestra una forma de estrella, lo que indica una expansión de la población. La gran diversidad haplotípica y genética evidenciada en esta población es soportada por registro arqueológico y la evidencia de una considerable densidad demográfica. Múltiples flujos de población, actividades agrícolas a lo largo de la Cordillera Oriental de los Andes y su relación con otros grupos étnicos podrían haber influido en su expansión poblacional y complejidad. En cualquier caso, el alto grado de diversidad de esta población en particular, indica que no hay evidencia de episodios dramáticos de reducción de la diversidad genética en la composición de la población de los Andes orientales antes de la conquista española.

## PANCREATITIS RECIDIVANTE POR ALTERACIÓN DEL GEN "CTRC" (QUIMOTRIPSINOGENO C)

**Colos B<sup>1</sup>; Benazzatti P<sup>2</sup>; Olivero L<sup>2</sup>; Meo M<sup>2</sup>**

1 Biogenet Laboratorios. 2 Servicio Pediatría Clínica Dr. Matera. Bahía Blanca.  
Contacto: drabcolos@biogenet.org

*Introducción:* la pancreatitis crónica hereditaria y/o idiopática es una patología rara de comienzo en la infancia. Las mutaciones en el gen PRSS1, que codifica para el tripsinógeno catiónico, juegan un papel importante en esta patología. Se han hallado otros genes asociados a esta enfermedad como el PRSS2, el SPINK1 y el gen CFTR, el regulador de la conductancia transmembrana de la FQ. Nuestro propósito, un paciente de 10 años que concurre con dolor abdominal agudo de 24 hs de evolución, a febril, sin vómitos ni diarreas. Sus antecedentes son varias internaciones por dolor abdominal recurrente de similares características desde los 2 años de edad. Habiéndose agotado todos los métodos diagnósticos recurrimos a la búsqueda de mutaciones en los genes antes mencionados sin obtener ninguna alteración que explicara tal cuadro. Se decidió secuenciar el gen CTRC que codifica para la quimotripsina C hallándose la mutación R254W en el exón 7. *Materiales y métodos:* se utilizó sangre periférica de la cual se extrajo el DNA con el kit QIAamp DNA Blood de Quiagen. Se prepararon los oligonucleótidos necesarios para la secuenciación, se realizaron ciclos de PCR: 96 °C por 1 minuto, se repitieron 25 ciclos, con una pendiente de temperatura de 96 °C por 10 segundos, 50 °C por 5 segundos, y por ultimo 60°C por 4 minutos. Posteriormente se produjo la precipitación con Etanol-Edta. Se realizó la electroforesis correspondiente, cargando los productos en un ABI 3100 (Applied Biosystem). *Resultados:* El electroferograma dio un cambio en la posición del gen CTRC 750C→T, dando lugar a la mutación R254W. *Discusión y conclusión:* observando que el paciente porta la mutación, es indudable el rol gravitante del gen CTRC en la génesis de la pancreatitis recidivante. Debemos considerar que el punto crucial es si la detección de su expresión o el estudio del análisis de mutaciones ofrecen una ayuda clínica, diagnóstica y pronóstica. En nuestro país la información es escasa por los pocos casos que han

sido estudiados. Es, sin duda, el inicio de una nueva era en el estudio a nivel genético molecular de las enfermedades gastrointestinales.

## SECUENCIA COMPLETA DEL PRIMER GENOMA HUMANO EN COLOMBIA MEDIANTE LIBRERÍAS MATE-PAIRED SOBRE UNA PLATAFORMA SOLID 5500XL

**Guevara-Pardo G<sup>1</sup>; Galeano-Petro L<sup>1</sup>; Restrepo-Montoya D<sup>1</sup>**

1 Instituto Colombiano de Genética y Oncología Molecular (INCOGEM).  
Contacto: incogem@yahoo.com

*Introducción:* obtener la secuencia completa del genoma humano le tomó 10 años a 20 institutos de 5 países del primer mundo y un costo aproximado de 2.7 billones de dólares. Desde entonces la tecnología ha evolucionado hacia sistemas de secuencia masiva en paralelo (o secuencia de segunda generación) permitiendo que un genoma humano completo se pueda secuenciar en menos de un mes a un costo razonable. *Materiales y métodos:* se utilizó el genoma de un donante colombiano (GGP) y se construyeron tres librerías tipo mate-paired 60X60, específicas para la plataforma SO-LiD 5500XL de Life Technologies. El análisis e interpretación de los datos se realizó con el programa de análisis genómico LifeScopeTM. Todo el proceso se realizó en los laboratorios de INCOGEM, Bogotá-Colombia. *Resultados:* Las tres librerías generaron 394'990.888 fragmentos o reads de los cuales el 79% fue localizado exitosamente sobre el genoma de referencia (hg19). Se identificaron 2'577.331 polimorfismos de nucleótidos simples (SNPs), 48% (1'236.216) heterocigotos y 52% (1'341.115) homocigotos; en la base de datos dbSNPs se encontraron anotados el 95% (2'450.892) mientras el 5% (126.439) fueron nuevos. Se identificaron además 136.833 pequeños indels, 47% heterocigotos y 53% homocigotos; 3730 de grandes indels, 28% heterocigotos y 72% homocigotos; 36 inversiones y 211 variaciones en número de copias (CNVs). Como ejemplo escogimos los locus BRCA1 y BRCA2 donde se identificaron 67 y 25 SNPs respectivamente, 14 localizados en la región de exones y 3 sin registro en dbSNPs. *Discusión y conclusión:* nuestra experiencia con el genoma secuenciado indica que tanto la química de secuencia por ligación como los programas de análisis del sistema SOLiD son altamente eficientes en la identificación de los diversos tipos de variaciones genómicas: SNPs, CNVs, indels e inversiones, y que las librerías mate-paired son muy efectivas para este fin. La secuencia de segunda generación promete revolucionar diversas áreas de la genética al permitir la identificación directa de mutaciones de enfermedades genéticas que hasta ahora se les desconoce, variaciones asociadas a enfermedades comunes, mutaciones tipo "driver" en cáncer o el diagnóstico genómico con fines predictivos. Demostramos la factibilidad de usar la secuencia de segunda generación en Colombia con fines de investigación y diagnóstico médico.

## VARIANTES EN EL GEN RNASEH1 ESTÁN ASOCIADAS CON DIABETES MELLITUS TIPO 1 AUTOINMUNE EN COLOMBIA

**Pineda-Trujillo N<sup>1</sup>; Rodríguez A<sup>1</sup>; Gutiérrez-Achury J<sup>1</sup>; Rodríguez A<sup>1</sup>; Ruíz-Linares A<sup>2</sup>; Bedoya G<sup>3</sup>  
Balthazar V<sup>1,4</sup>, Alfaro JM<sup>1,4</sup>**

1 Grupo Mapeo Genético, Departamento de Pediatría, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia. 2 Department of Biology, University College London, WC1E 6BT London-UK. 3 GENMOL, Instituto de Biología, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia. 4 Sección de Endocrinología, Departamento de Pediatría, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

Contacto: nicolas.pineda@yahoo.com

La diabetes mellitus tipo 1 (T1D) es un desorden clínicamente severo y genéticamente heterogéneo. Esta puede clasificarse en autoinmune o idiopática, según la presencia o ausencia de auto-anticuerpos específicos, respectivamente. El modo de herencia en T1D es desconocido y se ha confirmado que un patrón multifactorial (poligénico y ambiental) es el modelo que más se ajusta a este desorden. La identificación de loci de susceptibilidad/resistencia a T1D ha sido especialmente complicada por la alta heterogeneidad genética y los bajos niveles de susceptibilidad aportados por la mayoría de los loci involucrados. Se ha propuesto que poblaciones genéticamente especiales pueden ser de gran utilidad en la tarea de identificar los loci de susceptibilidad para este desorden, aún aquellos que aportan un bajo riesgo relativo. A pesar de que se han identificado aproximadamente 40 loci genéticos asociados con la susceptibilidad de T1D, sólo ocho de ellos han sido consistentemente asociados con la enfermedad. Se trata de HLA (IDDM1), INS (IDDM2), CTLA4 (IDDM12), PTPN22, CD25 (IDDM10), IFIH1/MDA5, KIAA0350 y SUMO4 (IDDM5). Aunque en varios estudios en diferentes poblaciones los resultados han sido consistentes en cuanto a la participación de estos genes/loci, muy poco se sabe sobre la caracterización genética de este desorden en nuestro país. Recientemente nosotros hemos encontrado ligamiento y asociación de T1D a la región cromosómica 2p25 en familias colombianas. La región candidata se extiende 3,2 Mb. En esta región se localizan 12 genes conocidos, entre estos están TPO y RNASEH1. Acá presentamos un análisis adicional de marcadores extra (SNPs) en una extensa familia con T1D, en la cual el análisis de recombinación reveló exclusión de dos genes, uno de estos fue TPO. La tipificación de SNPs en los genes candidatos restantes en cien tríos familiares reveló que el SNP rs10186193 está asociado con T1D ( $P=0,005$ ). Luego de aplicar los procedimientos de control de calidad y de la tipificación de cinco SNPs intragénicos adicionales en la vecindad de rs10186193, se obtuvo confirmación de la asociación. Así, rs7607888 ( $P=4x10^{-4}$ ) y rs55981318 ( $P=0,01$ ) también estuvieron asociados. Además, rs1136545 ( $P=3,9x10^{-9}$ ) presentó cero transmisiones del alelo C a los niños afectados. Un análisis de haplotipos en los tríos mostró una asociación más fuerte para rs55981318-rs10186193 ( $P=7x10^{-4}$ ), rs7563960-7607888 ( $P=2x10^{-4}$ ) y rs7563960-rs1136545 ( $P=1,08x10^{-9}$ ). Interesantemente, un análisis estratificado de acuerdo a la presencia de al menos un auto-anticuerpo relacionado con T1D reveló que estos SNPs están asociados sólo en el subgrupo autoinmune de los pacientes. De este modo los SNPs rs7607888 ( $P=6x10^{-4}$ ) y rs1136545 ( $P=5,87x10^{-7}$ ) estuvieron asociados. Este es el primer estudio involucrando variantes en el gen RNASEH1 con la susceptibilidad/resistencia para desarrollar T1D. En conclusión, nuestros aná-

lisis indican que variantes en el gen RNASEH1 están asociadas con susceptibilidad/protección a T1D autoinmune en familias colombianas.

## HIDROPS FETALIS NO INMUNE NEONATAL Y ALTERACIÓN GENÓMICA DE NOVO

**Victoria S<sup>1</sup>; Jiménez N<sup>1</sup>; Hurtado PM<sup>1</sup>**

1 Departamento de Ciencias Básicas de la Salud, Pontificia Universidad Javeriana, Cali.  
Contacto: svictoria@javerianacali.edu.co

**Introducción:** El hidrops fetal se define como un aumento anormal de líquido en cavidades serosas que puede involucrar ascitis, derrame pleural y/o pericárdico. Esta entidad según su etiología se clasifica en inmune y no inmune. Se presenta un paciente, de sexo masculino, recién nacido con diagnóstico de hidrops fetal no inmune. Dentro de las principales causas del hidrops no inmune están: las cardiopatías congénitas (23%), cromosomopatías (16%), anomalías de tórax (13%), síndromes con malformaciones múltiples (11%), la transfusión feto-fetal (6%) señalándose otras como idiopáticas (22%); otros casos se relacionan con causas maternas asociadas al embarazo, como la diabetes mellitus, anemia severa, síndrome de Sjögren e hipoalbuminemia grave. Nuestro paciente presenta anomalía a nivel genómico consistente en pérdida de material genético de 0.647 Mb, en las bandas 14q32.2q32.31. **Materiales y métodos:** paciente masculino de 35 días de vida, producto de segunda gestación. Su madre de 23 años realizó 10 consultas prenatales, incluidas 5 ecografías, con reportes normales. Durante el periodo prenatal, en el III trimestre, la madre presentó prurito y rash sin etiología clara, no otras patologías durante la gestación. En la historia familiar de ambos padres no existen antecedentes de malformaciones, ni tampoco de consanguinidad. El paciente nace a las 37 semanas con peso de 3450g. En el examen físico se evidencia hiperlaxitud de la piel, con deformidad en dedos de la mano y tórax estrecho, además del hidrops. Inicialmente se sospecha una cardiopatía congénita, que se descarta. Se inician estudios, descartándose etiología inmune, incompatibilidad Rh, enfermedades maternas e infecciosas en el paciente. Se solicita un estudio CGH array que revela pérdida de material genético en el cromosoma 14q32.2q32.3, de novo. **Discusión y conclusión:** la incidencia de hidrops fetal no inmune ha sido estimada en 1 caso por cada 1500 a 3500 nacidos aproximadamente. El paciente debutó con hidrops fetal como principal hallazgo al nacimiento. Posteriormente se evidenciaron fascies anormales y tórax estrecho. La anomalía genómica consistente en la perdida en bandas del cromosoma 14q32.2q32.3 sugiere una disomía uniparental paterna. Es un caso interesante en el delineamiento de esta patología que tiene pocos reportes hasta el momento. La etiología de la hidropsia fetal de origen no inmune es muy heterogénea. Dados los avances de la Biología molecular, tenemos herramientas diagnósticas adicionales cuando se han descartado otras causas. Con el CGH-array podemos encontrar anomalías genómicas como causa de esta condición, asociadas a fenotipo como ocurrió en este paciente. Adicionalmente es una herramienta para la asesoría genética a los padres del paciente.

## ANÁLISIS CUANTITATIVO DE METILACIÓN GLOBAL DE ADN EN HUMANOS: IMPLEMENTACIÓN DE LA METODOLOGÍA MS-HRM

**Hernández H<sup>1,2</sup>, Pardo R<sup>2</sup>, Forero D<sup>1,2</sup>**

1 Laboratorio de Genética Neuropsiquiátrica, Grupo de Investigación en Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina, Universidad Antonio Nariño. Bogotá, Colombia. 2 Grupo de Neurociencias, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia. Contacto: diego.forero@uan.edu.co

*Introducción:* en múltiples enfermedades humanas los estados de metilación de DNA están alterados. El estudio para la determinación de metilación de DNA en loci particulares ha avanzado con el uso de técnicas cuantitativas como MethyLight y recientemente, Methylation-Sensitive High-Resolution-Melting (MS-HRM). Es necesario complementar los patrones de metilación de DNA en loci específicos con el estudio de la metilación global. Los elementos repetitivos del genoma humano, tales como LINE-1, representan cerca del 45 % del mismo y la determinación de su estado de metilación puede estimar una proporción importante de los niveles de metilación del genoma. *Objetivo:* estudiar el estado de metilación en los elementos repetitivos LINE-1 en células mononucleares de sangre, con implementación de la tecnología MS-HRM. *Materiales y métodos:* DNA extraído de sangre periférica fue convertido por tratamiento con bisulfito, normalizado a 10 ng/ul. El sistema de tiempo real CFX96 (BioRad) se usó para S-HRM y los datos se analizaron con el software Precision Melt (BioRad). Se generaron curvas estándares de MS-HRM, usando controles de DNA metilado y no metilado (Zymo-Research) a diferentes porcentajes de metilación. Los datos de fluorescencia normalizados de la derivada de la curva de melting de los estándares, permitieron estimar por interpolación lineal los valores de metilación. La reproducibilidad intraensayo se evaluó usando 3 réplicas por muestra. *Resultados:* el ensayo MS-HRM para determinación del estado de metilación en LINE-1 mostró alta reproducibilidad. Los estándares mostraron un comportamiento lineal confirmando la calidad cuantitativa del ensayo. Fue posible cuantificar con precisión los porcentajes de metilación global en sujetos humanos individuales. *Discusión y conclusión:* el MS-HRM aparece como una metodología costo efectiva para la cuantificación de niveles de metilación de ADN en sujetos humanos, brindando ventajas sobre el uso de técnicas como MSP ó BSP. El análisis de la metilación global es de alto interés en el estudio epigenético de enfermedades humanas.

*Agradecimientos:* este trabajo fue financiado por la DIB-UN y VCTI-UAN.

## FENOTYPING PORTAL Y BIOSILICOLIST: DOS RECURSOS EN LÍNEA GRATUITOS DE AMPLIA UTILIDAD PARA INVESTIGADORES EN GENÓMICA Y GENÉTICA MOLECULAR HUMANA

Forero D<sup>1</sup>

1 Laboratorio de Genética Neuro Psiquiátrica, Grupo de Investigación en Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina, Universidad Antonio Nariño, Bogotá, Colombia.  
Contacto: diego.forero@uan.edu.co

*Introducción:* existe un gran número de metodologías descritas para análisis de polimorfismos y mutaciones en humanos, pero no existe un recurso en línea que permita sistematizar la información respectiva. Varios de los directorios existentes de herramientas bioinformáticas están diseñados para el uso general, no enfocados a las necesidades particulares de los investigadores que trabajan en genética molecular humana. *Objetivo:* desarrollar dos recursos online gratuitos que contengan información detallada sobre metodologías de genética molecular humana y herramientas computacionales disponibles para uso en genómica humana. *Materiales y métodos:* después de una cuidadosa y extensa revisión de la literatura científica, las principales publicaciones de descripción de metodologías de genética molecular humana fueron sistematizadas. El mismo proceso se realizó con relación a las herramientas computacionales de uso en genética molecular humana. Los dos recursos se consolidaron en una página web de acceso libre. *Resultados:* Genotyping Portal (disponible gratuitamente en <http://www.daforerog.co.cc/df21.htm>) ofrece información sobre los artículos originales, de revisión y protocolos de metodologías para genotipificación de SNPs y CNVs, extracción de ADN, variaciones de PCR, secuenciamiento y screening de mutaciones. Adicionalmente ofrece enlaces a proveedores de equipos, reactivos y servicios de genotipificación y secuenciamiento. BioSilicoList (disponible gratuitamente en <http://www.daforerog.co.cc/df9.htm>) contiene enlaces a cerca de 400 herramientas computacionales seleccionadas, de alta importancia para la investigación en genética y genómica humana. Incluye herramientas en las categorías de diseño y análisis de pruebas de genotipificación y secuenciamiento, bases de datos de genómica humana y programas para análisis de datos de genoma completo. *Discusión y conclusión:* Genotyping Portal representa el principal recurso en línea gratuito disponible con información detallada sobre metodologías de genética molecular humana y ha sido utilizado por investigadores de diferentes países. BioSilicoList es una plataforma en línea útil como apoyo computacional para los genetistas en sus experimentos. Estos dos recursos son útiles, igualmente, para desarrolladores de nuevas metodologías de genotipificación y herramientas de bioinformática. *Agradecimientos:* Este trabajo fue financiado por Colciencias y VCTI-UAN.

## COMPARACIÓN DEL DESEMPEÑO DE 11 HERRAMIENTAS BIOINFORMÁTICAS PARA LA CONVERSIÓN DE IDENTIFICADORES EN GENÓMICA

**Cruz DP<sup>1</sup>; Jamil HM<sup>2</sup>; Forero D<sup>1</sup>**

1 Laboratorio de Genética Neuropsiquiátrica, Grupo de Investigación en Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina, Universidad Antonio Nariño. Bogotá, Colombia. 2 Department of Computer Sciences, Wayne State University, Detroit, Michigan, USA.  
Contacto: diego.forero@uan.edu.co

*Introducción:* las conversiones a gran escala usando diferentes identificadores (IDs) en genómica son una tarea diaria para investigadores que trabajan en experimentos de genómica y bioinformática. Teniendo en cuenta que los usuarios de estas herramientas necesitan conversiones más precisas, completas y confiables, un test de comparaciones que evalúe el desempeño de diferentes convertidores de IDs es necesario. *Objetivo:* comparar el desempeño de 11 herramientas para conversiones de identificadores, usando tres tipos de conversiones comunes en genómica y 6 genomas: humano, ratón, mosca de la fruta, planta, levadura y bacteria. *Materiales y métodos:* se usaron 11 herramientas disponibles para la conversión de IDs (DAVID, BABELOMICS, gProfiler, Clone/GeneID, NetAffx, CRONOS, IDBean, The Sinergizer, BioMart, bioDBnet y MADGENE), tres tipos de conversiones (Affymetrix a Ensembl IDs, Affymetrix a HGNC symbol y Ensembl a Unigene IDs) y 6 genomas (Homo sapiens, Mus musculus, Drosophila melanogaster, Escherichia coli, Arabidopsis thaliana y Saccharomyces cerevisiae). Se evaluó el desempeño de cada herramienta en cada genoma, usando los tres tipos de conversiones, análisis estadísticos y análisis de inconsistencias entre genomas y herramientas. *Resultados:* la mejor herramienta para conversión de identificadores en 5 organismos, usando varios tipos de conversiones, fue DAVID, mientras que Clone/GeneID mostró los peores resultados en diferentes tipos de conversión. NetAffx y BioMart reportaron su peor desempeño en genomas específicos tales como humano, ratón y planta. Finalmente IDBean, The Sinergizer y BioMart mostraron tener el mismo desempeño usando varios genomas. *Discusión y conclusión:* los resultados mostraron que la mejor herramienta para conversión de IDs fue DAVID y esto a su vez demostró la existencia de una gran variabilidad de resultados entre herramientas y genomas. Algunas de estas herramientas presentaron mejores resultados en conversiones específicas y muchas de ellas no estuvieron de acuerdo en la obtención de resultados altamente reproducibles y confiables. Actuales y futuros desarrolladores de herramientas bioinformáticas para la conversión de IDs necesitan mejorar la calidad y mantenimiento de los resultados científicos generados por sus programas computacionales.

*Agradecimientos:* este trabajo fue financiado por Colciencias y VCTI-UAN.

## IMPORTANCIA DEL CONCEPTO DE CÉLULA MADRE CANCERÍGENA EN LOS MODELOS DE HETEROGENEIDAD TUMORAL

**González F<sup>1</sup>; Murcia C<sup>1</sup>; González IM<sup>1</sup>; Ramírez A<sup>1</sup>; Beltrán O<sup>1</sup>**

1 Universidad Militar Nueva Granada.

*Introducción:* la mortalidad asociada a cáncer se estima en 7 millones de personas a nivel mundial por año, pese a los avances terapéuticos alcanzados y al aumento en la expectativa de vida en este grupo de pacientes. Los tumores tanto hematológicos como sólidos, muestran una gran heterogeneidad biológica y molecular, con lo cual se ha enfocado la identificación *in vitro* e *in vivo* de la población celular responsable del mantenimiento de la enfermedad. En un intento por entender y explicar los eventos complejos del cáncer, algunos investigadores han propuesto modelos que ayudan a simplificar el origen de la heterogeneidad celular. *Objetivo:* realizar una revisión actualizada sobre el posible origen del cáncer, el significado de célula madre cancerígena, su similitud con una célula madre normal, los modelos asociados a génesis y progresión tumoral y el potencial desarrollo de terapias específicas dirigidas contra las células madre cancerígenas. *Materiales y métodos:* búsqueda sistematizada de la literatura. *Resultados:* el concepto de célula madre cancerígena abre un nuevo camino para entender los mecanismos complejos que llevan a la génesis, evolución, diseminación y resistencia al tratamiento de una neoplasia. Basados en el modelo de célula madre cancerígena, en el cual todas las células malignas de un tumor se originan de una única célula con capacidad de autorrenovación y gran proliferación que da origen a células cancerígenas heterogéneas, propiedades similares a las de las células madre normales. *Discusión y conclusión:* estas características biológicas estarían directamente relacionadas con la agresividad de la neoplasia, adquiriendo a través del tiempo la habilidad para evadir el sistema inmune, capacidad metastásica e invasiva, resistencia a quimioterapia y radioterapia e incluso la recidiva tumoral. Sin embargo, en tumores sólidos existen controversias del origen de la célula madre cancerígena y los marcadores específicos para identificarla. El avance en el conocimiento de esta célula promete aportar conceptos básicos sobre el cáncer que permitirá avanzar en su diagnóstico y tratamiento.

## OPTIMIZACIÓN DEL AISLAMIENTO DE CÉLULAS MADRE DE ORIGEN DENTAL MEDIANTE SEPARACIÓN MAGNÉTICA

**Patiño LC<sup>1</sup>; Otero L<sup>1</sup>, García A<sup>1</sup>, Wilches L<sup>1</sup>**

1 Pontificia Universidad Javeriana.

*Introducción:* para la regeneración del tejido dental dañado una herramienta promisoria es el tratamiento con células madre mesenquimales (CMM) adultas, las cuales normalmente generan tipos celulares del tejido en el cual residen. Recientemente, se ha demostrado que el ligamento periodontal y la pulpa dental son una alternativa a la regeneración de tejido óseo y dental. Un in-

conveniente de esta aproximación es la poca cantidad de CMM obtenidas, por lo cual es necesario optimizar los protocolos de su aislamiento. *Objetivo:* optimizar las condiciones para la obtención CMM a partir de ligamento periodontal y pulpa dental. *Materiales y métodos:* la obtención de los tejidos se hizo mediante exodoncia simple. La recolección del ligamento periodontal se realizó antes del seccionamiento dental mediante el desprendimiento de la porción media y apical radicular. La obtención del tejido de pulpa se realizó mediante un corte, utilizando una fresa y una cucharilla endodóntica. Posteriormente se realizaron dos procedimientos: cada tejido fue disgregado mecánica y enzimáticamente; el primer método incluía una separación de células mediante filtros e inmediatamente la separación magnética; en el segundo se tomaron los explantes y se colocaron en cajas de cultivo hasta la migración celular y posteriormente se realizó la separación magnética con el sistema miltenyi (CD146). La caracterización se realizó por citometría de flujo con los marcadores CD105, CD45, CD34 y CD90. *Resultados:* los mejores resultados fueron mediante explantes de ligamento periodontal y pulpa dental y posteriormente se realizó la separación magnética y cultivando las células en medio de expansión de CMM. En la caracterización de ésta fracción positiva se logró obtener una pureza de más del 90%. *Discusión y conclusión:* la separación magnética en CMM de origen dental no está totalmente estandarizada, debido al tamaño de la muestra y al pequeño porcentaje de CMM en estos tejidos, se ensayaron filtros para la separación celular, pero la recuperación celular era muy baja. Así, como conclusión se puede afirmar que la pulpa dental y el ligamento periodontal, son una buena fuente de obtención de CMM con fines de regenerar tejido de pulpa dental y periodontal.

## FENOTIPIFICACIÓN DE CÉLULAS MADRE DERIVADAS DE TEJIDO GRASO HUMANO Y ANIMAL POR MÉTODOS DE INMUNOCITOQUÍMICA E INMUNOFLUORESCENCIA

Celis LG<sup>1</sup>; Aceró E<sup>1</sup>; Aguana C<sup>1</sup>; Emmanuelli J<sup>1</sup>; Linares B<sup>1</sup>; Ávila AM<sup>1</sup>; Quevedo ML<sup>1</sup>; Lizcano-Losada F<sup>1</sup>; Vargas D<sup>1</sup>, Ortiz JG<sup>1</sup>; Prósper F<sup>2</sup>; Pelaccio B<sup>2</sup>; Carrillo G<sup>1,3</sup>

1 Universidad de La Sabana Facultad de Medicina. 2 Clínica Universidad de la Sabana. 3 Fundación Santafé.

Contacto: luiscelisr@yahoo.com

*Objetivo:* en diversos estudios se ha demostrado que existe la presencia de células multipotentes en la grasa infrapatelar de Hoffa y en el cerdo minipig híbrido. El propósito de este trabajo es aislar e identificar células mesenquimales a partir de muestras de la grasa infrapatelar de Hoffa (humana) y del tejido adiposo del minipig híbrido. *Materiales y métodos:* la metodología utilizada consiste en realizar una biopsia de la grasa infrapatelar de Hoffa y un aspirado de grasa subcutánea de cerdo minipig híbrido. Posteriormente las muestras son disgregadas incubándolas en colagénasa al 0.5% en PBS a 37° C y con agitación a 165 rpm por 30 minutos; luego se inactiva la enzima con suero bovino fetal y se separan los adipocitos maduros de las células multipotentes por centrifugación. Posteriormente se realizan dos lavados con PBS y se resuspenden las células para luego sembrar una parte en medio F12 para las células humanas y alfa-MEM para células animales. Después de 15 días de cultivo se realizaron digestiones enzimáticas con tripsina al 0.05% para

desprender las células y se hicieron extendidos sobre porta objetos para la realización de estudios de inmunocitoquímica e inmunofluorescencia mediante la utilización de anticuerpos contra citoqueratinas, desmina, vimentina y neurofilamentos para caracterizar al grupo celular cultivado y también se realizaron coloraciones de Wright y Giemsa en cultivos ya fijados con formalina al 10%. También antes de la digestión enzimática partes de la muestras de grasa humana y animal fueron fijadas con formaldehido al 10% para su posterior coloración con Hematoxilina y Eosina (H/E) y de esta manera analizar la arquitectura del tejido adiposo. *Resultados:* se observó que en la grasa humana se aprecia una menor densidad de adipocitos con respecto al tejido graso animal, destacando que en esta última el tamaño de los adipocitos es menor. En los cultivos celulares se han apreciado células con la morfología propia de una célula mesenquimal. Por otra parte, las pruebas de inmunocitoquímica han arrojado marcaje positivo para vimentina que es un marcador de tejido y células del tejido conectivo como las células mesenquimales y negativo para el resto de los anticuerpos estudiados.

## EFFECTO DE LA EXPANSIÓN IN VITRO SOBRE LA CLASTOGENICIDAD DE CÉLULAS MADRE MESENQUIMALES

Vásquez-Rivera A<sup>1</sup>; Ospina-Quintero LL<sup>1</sup>; Restrepo-Múnera LM<sup>2</sup>; Márquez-Fernández ME<sup>1</sup>, López-Ortiz JB<sup>1</sup>

1 Universidad Nacional de Colombia Sede Medellín. 2 Universidad de Antioquia.

Contacto: andresvasquezrivera@gmail.com

*Introducción:* las Células Madres Mesenquimales (CMM) pueden ser utilizadas tanto en abordajes terapéuticos autólogos como alogénicos debido a sus propiedades inmunomoduladoras, lo cual les confiere hipoinmunogenicidad y las hace adecuadas para el tratamiento de diversas enfermedades. Para realizar terapias celulares es indispensable contar con un número óptimo de CMM; sin embargo, debido a su baja frecuencia en las diferentes fuentes de aislamiento, es necesario someterlas a procesos de expansión *in vitro*, lo cual podría inducir a largo plazo senescencia replicativa, muerte apoptótica, necrótica, o inestabilidad celular; aumentando así el riesgo de generar procesos neoplásicos u otras patologías al ser implementadas en terapias celulares. De esta forma, mediante el uso de técnicas de alta sensibilidad que permitan asegurar la integridad genómica de las CMM después de su expansión *in vitro*, se podría garantizar la bioseguridad antes de implementarlas en las diferentes aplicaciones terapéuticas. *Objetivo:* evaluar el efecto clastogénico en CMM después de cinco generaciones de expansión *in vitro*. *Materiales y Métodos:* se cultivaron CMM aisladas del mentón de tres pacientes durante cinco generaciones, posteriormente se evaluaron quiebres de cadena sencilla en el ADN nuclear mediante test cometa, y aberraciones cromosómicas estructurales mediante extendidos cromosómicos. *Resultados:* los pacientes 1 y 3 no mostraron diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ) en el porcentaje de ADN en la cola del cometa respecto al control negativo a diferencia del paciente 2; además, se encontró diferencia estadísticamente significativa cuando se compararon los tres pacientes entre sí. No se encontraron aberraciones cromosómicas en los cultivos de CMM de los pacientes evaluados. *Discusión y conclusión:* en este estudio se utilizaron dos técnicas citogenéticas: el test cometa que es una técnica de corto tiempo ciclo independiente para evaluar daño agudo en el ADN, y aberra-

ciones cromosómicas en extendidos mitóticos, un ensayo de largo plazo utilizado para evaluar alteraciones ciclo dependientes. El uso de estas dos técnicas en conjunto son una metodología de alta sensibilidad para evaluar el efecto clastogénico en CMM. En este caso fue posible detectar el daño de cadena sencilla en el ADN luego de la expansión *in vitro* a largo plazo de una muestra de CMM, considerada candidata para aplicaciones terapéuticas.

## IDENTIFICACIÓN DE MUTACIONES EN EL GEN IDURONATO 2 SULFATASA (IDS) EN PACIENTES COLOMBIANOS CON SÍNDROME DE HUNTER

**Galvis-Rodríguez G<sup>1</sup>; Contreras G<sup>2</sup>; Correa L<sup>3</sup>; Sierra G<sup>1</sup>; Mansilla S<sup>1</sup>; Corredor C<sup>4</sup>; Piñeros L<sup>5</sup>; Prieto JC<sup>6</sup>; Velasco H<sup>1</sup>**

1 Instituto de Genética Humana, Universidad Nacional de Colombia. 2 Universidad Industrial de Santander. 3 Hospital La Misericordia, 4. Hospital de Duitama. 5 Fundación Cardio Infantil. 6 Hospital La Victoria.

Contacto: djgalvisr@unal.edu.co

*Introducción:* la Mucopolisacaridosis tipo II (MPSII) o Síndrome de Hunter es la única MPS de herencia recesiva ligada a X, dada por la ausencia o inactividad de la enzima Iduronato 2 Sulfatasa. Estudios realizados en diferentes países muestran una alta heterogeneidad mutacional en el gen Ids y algunos trabajos se han enfocado en establecer una correlación genotipo-fenotipo. En Colombia aún no existe una caracterización genotípica de la enfermedad, lo cual permitiría mejorar el abordaje integral de los individuos afectados y sus familias. *Objetivo:* identificar las mutaciones en el gen Ids en una muestra de pacientes colombianos con MPS II. Además, caracterizar fenotípicamente a los pacientes y proponer un acercamiento a la correlación genotipo-fenotipo. *Material y métodos:* se incluyeron pacientes remitidos a este estudio por sus especialistas tratantes. Posterior a la obtención de DNA genómico, se realizó la técnica de MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) para detección de ganancia o pérdida de material genético. Simultáneamente, se practicó amplificación de los fragmentos génicos y límites intrón-exón de los 9 exones del gen Ids y secuenciación de los productos obtenidos. *Resultados:* se han reclutado 12 pacientes de 10 familias diferentes. Por MLPA se detectó una ganancia de material genético en el pseudogen Idsp1 que podría sugerir un rearrreglo complejo, lo cual continúa siendo investigado por secuenciación. Se encontraron las mutaciones recurrentes p.R468Q, p.Q465X y la p.K236N. Además se detectó una mutación nueva en el exón 5, dada por una duplicación de 16nt que inserta 5 residuos a la secuencia de aminoácidos y cambia el marco de lectura. *Discusión y conclusión:* la mayoría de nuestros pacientes hasta el momento analizados presentan discapacidad cognitiva, aunque existen diferencias sutiles en otras manifestaciones como convulsiones y enfermedades respiratorias. En el caso de algunas MPS, determinadas mutaciones pueden colaborar en la clasificación de los distintos subtipos; sin embargo, en MPS II es más complejo. Algunos estudios postulan que alteraciones genómicas a gran escala y delecciones o inserciones que alteren el marco de lectura están asociadas a un fenotipo severo, tal como se observó en uno de nuestros pacientes. Por otro lado, las mutaciones previamente reportadas como severas en población mundial, se encontraron en pacientes colombianos con fenotipo neuronopático. Esta información será clave en

el estudio de portadoras de las familias con individuos afectados de modo que podamos ofrecer servicios de asesoramiento

## IMPACTO DE LA TERAPIA DE REMPLAZO ENZIMÁTICO EN PACIENTE MENOR DE 2 AÑOS CON DIAGNÓSTICO DE MPS VI

**Acosta-Guio JC<sup>1,2</sup>**

1 Instituto de ortopedia Infantil Roosevelt. 2 Universidad El Bosque - instituto nutrición genética y metabolismo.  
Contacto: joacaguio@hotmail.com

**Introducción:** la Mucopolisacaridosis tipo VI (MPS VI) —síndrome de Marataeaux-Lamy— es causado por la deficiencia de la enzima Arilsulfatasa B (ARSB), que degrada el dermatan sulfato. **Materiales y métodos:** paciente femenino, 14 meses, no consanguinidad, producto de 4 embarazo, peso y talla normales. Primer embarazo, hija sana; segundo embarazo, RCIU fallece a los 18 días de nacido, sin causa clara; tercer embarazo, mortinato al 7 mes de embarazo, sin causa determinada. Madre refiere deformidad en columna lumbar congénita. Examen físico inicial peso 10kg, talla 76cms, pc46 cms, percentiles normales, macrocránea aparente, hipoplasia mediofacial, fascies levemente toscas, córnea opaca, hipertrofia gingival, pectum excavatum, abdomen sin megalías, hernias inguinales y umbilical, limitación articular en codos, hiperlordosis-escoliosis toracolumbar, piel manchas mongoloides en espalda, examen neurológico normal. **Paraclínicos:** ecografía abdominal normal, ecocardiograma insuficiencia valvular leve, electroforesis para MPS: dermatán sulfato; actividad enzimática para ARSB en papel filtro: 0.0 de actividad; confirmación en leucocitos 0.71 (Vr. 115-226 nmol/MG/proteína/hora), confirmando diagnóstico de MPS VI. Se inicia tratamiento de remplazo enzimático (TRE) a los 17 meses, con GALSULFASA 1mg/Kg/semana; Control clínico luego de 50 infusiones continuas: peso 12Kg p10-25, talla 87cms p10-25, pc: 48 cms normal, mejoría significativa de hiperlordosis y escoliosis, mejoría de opacidad corneal, ecocardiograma sin cambios, ecografía abdominal sin megalías, movilidad articular adecuada, examen neurológico normal. **Discusión y conclusión:** los pacientes con MPS VI presentan una amplia variabilidad de síntomas multisistémicos y un curso crónico y progresivo, afectando principalmente sistema cardiorrespiratorio, esquelético, córnea, piel, hígado, bazo y meninges, la inteligencia es normal. En la actualidad el TRE en MPS VI ha demostrado un impacto favorable en función pulmonar y cardíaca, sistema óseo, crecimiento y visceromegalias, consiguiendo una mejoría significativa en pronóstico y calidad de vida. Los beneficios serán mayores entre más temprano se inicie TER. Así, el impacto favorable sobre la salud y calidad de vida de pacientes con MPS VI se ve claramente expuesto en este caso, ya que la paciente no presenta el curso progresivo de la enfermedad y ha presentado mejoría de síntomas iniciales.

## SIALURIA COMO BIOMARCADOR DE ENFERMEDADES LISOSOMALES: RESEÑA DE 3 AÑOS DE TAMIZAJE DE ALTO RIESGO EN COLOMBIA

**Uribe-Ardila A<sup>1</sup>; Benavides J<sup>1</sup>; Jay L<sup>1</sup>; Arévalo I<sup>1</sup>, Pacheco N<sup>1</sup>**

1 Universidad de los Andes, Departamento de Ciencias Biológicas, Centro de Investigaciones en Bioquímica.

Contacto: jeuribe@uniandes.edu.co

*Introducción:* el ácido N-acetilneuramínico (Neu5Ac o NANA) ó ácido siálico es un compuesto derivado metabólicamente de los carbohidratos de gran importancia biológica, al formar parte de mucoproteínas y esfingolípidos, siendo estos últimos la base fundamental en la constitución molecular del sistema nervioso central. En los seres humanos el ácido siálico puede encontrarse en pequeñas cantidades en forma libre en tejidos y fluidos corporales o ligados a oligosacáridos, eliminándose a nivel urinario en forma paralela a la creatinina; sin embargo, diversos trastornos del metabolismo pueden mostrar en forma característica grados variables de sialuria, convirtiendo el metabolito en un biomarcador para alteraciones en el ámbito lisosomal. *Objetivo:* el presente estudio ofrece entonces un reporte de los valores de referencia en población control colombiana para ácido siálico libre y total en muestra de orina espontánea, usando un protocolo colorimétrico modificado de Skosa and Mohos 1976 y un estudio simultáneo de 60 pacientes remitidos por cuadros clínicos progresivos de compromiso multisistémico y neurodegenerativo que sugieren alteraciones del metabolismo lisosomal. *Resultados:* se analizaron muestras de orina espontánea de 306 controles (Edad: 30 días-55 años), encontrándose un rango de excreción para ácido siálico total de 19,5 a 150,8 uM/ mM de Creatinina (Percentil 95:  $\square$  131,3) y ácido siálico libre de 6,3 a 85,6 uM/mM de Creatinina (Percentil 95:  $\square$  73). Coeficiente de Variabilidad: Intraensayo: 0,46 % e Inter Ensayos: 9,3 %. En los pacientes remitidos para tamizaje de alto riesgo (n=60), se encontró 14 pacientes con Sialuria (ácido siálico total: Rango: 185 a 1341 uM/ mM de Creatinina, ácido siálico libre: Rango: 54 a 216 uM/ mM de Creatinina). Los estudios enzimáticos complementarios pudieron confirmar tres casos de mucolipidosis tipo II y dos casos de sialidosis.

## ANÁLISIS DE LA N- ACETIL-GALACTOSA-6-SULFATO SULFATASA LEUCOCITARIA PARA EL DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME DE MORQUIO A: UN ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES

**Uribe-Ardila A<sup>1</sup>; Ayala-Fajardo A<sup>2</sup>**

1 Universidad de los Andes, Departamento de Ciencias. 2 Grupo Bioquímica y Biología Molecular Universidad Distrital, Bogotá, Colombia. Contacto: jeuribe@uniandes.edu.co

*Introducción:* la mucopolisacaridosis (MPS) IV A o síndrome de Morquio A es uno de los errores del metabolismo de los glucosaminoglucanos más frecuente en Colombia. Enfermedad de herencia autosómica recesiva causada por la deficiencia de la enzima lisosomal N-acetilgalactosamina-6-sulfato sulfatasa (NAc-Gal -6-S-sulfatasa), lo que afecta el metabolismo degradativo

del Keratan Sulfato, causando el fenómeno de depósito crónico a nivel lisosomal característico de estos desórdenes. La presentación clínica de esta anormalidad metabólica muestra un amplio espectro de expresión fenotípica; sin embargo, pueden encontrarse entre otras manifestaciones, displasia espondiloepifisial, protusión del esternón, cuello corto, baja estatura, coxa valga, hipoplasia odontoide, *genu valgum* y opacidad corneal. Típicamente no hay compromiso mental. Los estudios de tamizaje para estos desórdenes están orientados a determinar el nivel y tipo de mucopolisacárido excretado en la orina, dejando la definición diagnóstica al análisis enzimático en aislamientos leucocitarios o fibroblastos. *Objetivo:* se presenta la valoración de la actividad de N-acetilgalactosamina-6-sulfato sulfatasa en individuos control y población de alto riesgo, para la definición diagnóstica de posibles pacientes afectados con Síndrome de Morquio A. *Materiales y Métodos:* los análisis fueron realizados en aislamientos leucocitarios por sedimentación usando Dextran-Heparina, liberando la enzima por sonicación y ajustando la concentración proteica a 10 ug, siguiendo los protocolos de Shapira et al. 1985. La valoración enzimática se realizó mediante un ensayo fluorométrico de punto final usando como sustrato 4 Metilumbelliferyl- $\beta$ -Gal 6 Sulfato 10 mM, bajo una técnica modificada del método reportado por Van Diggelen et al 2011. *Resultados:* se analizaron 94 controles (rango edad: 0,6 -66 años) que mostraron un rango de actividad de 2,3 a 21,14 nmol mg proteína/hora. Adicionalmente, fueron estudiados 138 pacientes remitidos con uno o varios rasgos fenotípicos encontrados en MPS IVA. Los estudios enzimáticos mostraron 39 casos (28 %) con un rango de actividad de 0,0 a 0,14 nmol mg proteína/hora confirmando el diagnóstico (Rango Edad: 0,4 – 27,6 años). La metodología de análisis enzimático evidencia una marcada diferencia entre controles y afectados, encontrándose una actividad residual del 0,0 al 6 %. La metodológica propuesta permite una rápida y específica definición diagnóstica mejorando el pronóstico y el correcto manejo de los pacientes afectados.

## IDENTIFICACIÓN Y CARACTERIZACIÓN FUNCIONAL DE MUTACIONES EN EL GEN GAA EN PACIENTES COLOMBIANOS AFECTADOS POR LA ENFERMEDAD DE POMPE

**Niño M<sup>1</sup>; Mateus-Arbeláez HE<sup>1</sup>, Reuser A<sup>2</sup>, Kroos M<sup>2</sup>, Fonseca D<sup>1</sup>, Laissue P<sup>1</sup>**

1 Universidad del Rosario. 2 Erasmus Pompe Center.

Contacto: heidi.mateus@urosario.edu.co

*Introducción:* la Enfermedad de Pompe (EP) es un desorden metabólico caracterizado por la deficiencia de alfa-glucosidasa ácida (GAA), una enzima que cataliza la hidrólisis de las uniones glucosídicas  $\alpha$ -1,4 y  $\alpha$ -1,6 de glucógeno. Esta deficiencia resulta en acumulación de glucógeno en todos los tejidos, especialmente en músculo esquelético. Los pacientes con EP muestran un gran espectro de fenotipos con respecto a la edad de inicio, la tasa de progresión de la enfermedad y la severidad. El curso clínico de la enfermedad es principalmente determinado por la naturaleza de las variaciones genéticas de GAA que llevan a diferentes grados de deficiencia enzimática. *Materiales y Métodos:* se describe el primer análisis genético y clínico de pacientes colombianos con 13 individuos afectados, mediante la secuenciación directa del gen GAA y estudios funcio-

nales *in vitro* de las mutaciones nuevas. *Resultados:* la secuenciación directa del gen GAA reveló 8 ocho distintas mutaciones relacionadas con la etiología de EP incluyendo 2 nuevas mutaciones missense c. 1106T>C (p.Leu369Pro) y c. 2236T >C (p. Trp746Arg). Estudios funcionales *in vitro* mostraron que los cambios estructurales conferidos por ambas mutaciones no inhiben la síntesis del precursor de GAA de 110 KD, pero afectan el procesamiento y el transporte intracelular de GAA la proteína. Adicionalmente, el análisis de variantes previamente descritas, localizadas en esta posición (p.746Gly, p.Trp746Cys, p.Trp746Ser, p.Trp746X) revelaron nuevos puntos de vista y hallazgos sobre la base molecular de PD. Se reporta que la mutación p.Trp746Cys fue descrita como un polimorfismo, al igual que una mutación causal, mostrando tener un efecto deletéreo leve. El análisis de haplotipos argumenta en favor de una remarcable ancestría afro-americana y europea en las mutaciones de la población colombiana. *Discusión y conclusión:* este trabajo contribuye al conocimiento de la correlación genotipo-fenotipo de la enfermedad de Pompe en la EP, lo que se espera facilite y mejore la asesoría genética de los pacientes afectados y sus familias.

## ESTANDARIZACIÓN DE LA TINCIÓN DE FILIPIN PARA PACIENTES CON NIEMANN PICK TIPO C (NPC)

**Pardo-Echeverría LC<sup>1</sup>, Acosta-Guio JC<sup>2</sup>; Arrieta-Violet L<sup>3</sup>**

1 Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia, Grupo de Diagnóstica SAS. 2 Instituto Roosevelt, Facultad de medicina, Universidad El Bosque, Laboratorio Biogenética. 3 Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia, Grupo de Estudios en Genética y Biología Molecular.

Contacto: lizcapar@yahoo.com.mx

*Introducción:* NPC es un desorden metabólico de herencia autosómica recesiva, caracterizado por deficiencia en el transporte intracelular de colesterol no esterificado, provocando acumulación de glucoesfingolípidos en los lisosomas. La expresión de la enfermedad ha sido asociada a las mutaciones en los genes NPC1 y NPC2 ,localizados en los cromosomas 18 y 14, en las regiones (q11-q12) y (q24.3) ,respectivamente. NPC se manifiesta como una condición neurovisceral, sus síntomas pueden presentarse en cualquier etapa de la vida, incluye discapacidad cognitiva, problemas de comportamiento, ataxia cerebelar progresiva, psicosis, ictericia neonatal, hepatoesplenomegalia, infiltración pulmonar, movimientos oculares sacádicos anormales con posterior parálisis supranuclear de la mirada vertical. La incidencia es de 1:150000 nacidos vivos. *Objetivo:* evaluar la fluorescencia perinuclear en los fibroblastos de Pacientes con NPC, mediante tinción de Filipin. *Materiales y métodos:* para demostrar y diagnosticar anormalidad en el transporte de colesterol intracelular se utiliza la Tinción de Filipin, método citoquímico muy sensible y específico, que requiere crecimiento *in vitro* de los fibroblastos provenientes de biopsias de piel, cultivados en medio con lipoproteína de baja densidad (LDL), mediante análisis cualitativo de la intensidad de fluorescencia perinuclear. *Resultados:* se realizó la Tinción de Filipin para 39 pacientes que cumplen los criterios diagnósticos clínicos de NPC, procesados con los estándares técnicos y científicos internacionales para Tinción de Filipin, en el Laboratorio Biogenética SAS, como prueba confirmatoria de la enfermedad. *Discusión y conclusión:* la variante en el fenotipo bioquímico dificulta la interpretación del patrón clásico asociado a NPC. En este tipo de pacientes la detección de las

mutaciones en los genes involucrados permite definir la prevalencia en Colombia, dado que es una patología subdiagnosticada por su heterogeneidad clínica, ausencia de registros de la población afectada y pruebas diagnósticas. Así, se puede concluir que la estandarización e implementación de esta prueba diagnóstica permite el manejo de sus manifestaciones neurológicas y sistémicas en pacientes pediátricos y adultos.

## RESPUESTA CARDÍACA A MIGLUSTAT EN ENFERMEDAD DE SANDHOFF

**Prada-Villamizar C<sup>1</sup>; Serrano I<sup>1</sup>, Pabón N<sup>1</sup>, Karl L<sup>1</sup>, Malavera G<sup>1</sup>, Amaya-Carlos M<sup>1</sup>**

1 Fundación Cardiovascular de Colombia.

Contacto: carlosprada@fcv.org

*Introducción:* la enfermedad de Sandhoff (ES) es una patología con herencia autosómica recesiva, causada por mutación en el gen HEXB, que genera deficiencia enzimática de hexosaminidasa A y B, lo cual conlleva a depósitos de GM2 gangliosido, particularmente en neuronas. A diferencia de Tay-Sachs, pacientes con ES pueden tener depósito en otros órganos, incluyendo hígado, hueso y, en raras ocasiones, en tejido cardíaco. Presentamos un paciente con ES y respuesta cardíaca y neurológica positiva a tratamiento con Miglustat. *Materiales y métodos:* paciente masculino de seis años, parto en semana 34, embarazo complicado con síndrome de HELLP. Al nacimiento se identificó macrocránea y pie equinóvaro; a los tres meses de edad, irritabilidad, reflejo Moro pronunciado y progresión lenta del desarrollo. Presentó hipotonía posterior a intervención ortopédica. A los 15 meses presenta primer episodio epiléptico generalizado. Se practica RM a los 3 años, mostrando atrofia cerebelosa, megalencefalía, lesión de la sustancia blanca de predominio posterior, retardo en los parámetros de mielinización y aumento de los espacios de Virchow Robin. En ecocardiograma se identificó dilatación de cavidades izquierdas sin hipertrofia ventricular con función biventricular conservada. El paciente es referido a la Fundación Cardiovascular de Colombia (FCV) para diagnóstico y manejo de epilepsia refractaria. La prueba enzimática para la actividad de hexosaminidasas detectó disminución significativa, indicando el diagnóstico de ES, se inicia terapia de inhibición del sustrato con miglustat (100 mg/día). A los 6 meses de tratamiento mostró mejoría de la dilatación ventricular, control de epilepsia, progresión del desarrollo motor y comunicación. Previamente se obtuvo consentimiento informado del representante legal. *Discusión y conclusión:* el compromiso cardiovascular en pacientes con ES se ha reportado anteriormente en 3 niños. Es posible que debido a la severidad de la enfermedad neurológica y a la rápida progresión con muerte temprana, no se realice de rutina evaluación del sistema cardiovascular. El paciente corresponde a un caso atípico, de presentación temprana (3 meses), grupo en el cual la mortalidad es alrededor de los 3 años y ha respondido positivamente al Miglustat, con estabilización del compromiso cardíaco, neurológico y control de convulsiones.

## ENFERMEDAD DE GAUCHER TIPO I Y EMBARAZO: ANÁLISIS MUTACIONAL

**Morales de Machín A<sup>1</sup>; Méndez K<sup>1</sup>; Bracho A<sup>1</sup>; Borjas L<sup>1</sup>; Chacín J<sup>1</sup>; Zabala W<sup>1</sup>; Delgado W<sup>1</sup>; Chong J<sup>1</sup>; Solís E<sup>1</sup>; Miranda E<sup>1</sup>.**

1 Instituto de Investigaciones Genéticas. Universidad del Zulia. Maracaibo, Venezuela.

Contacto: alisandra\_machin@hotmail.com

*Introducción:* la enfermedad de Gaucher (EG) es la enfermedad autosómica recesiva de depósito lisosomal más frecuente. Es debida a mutaciones en el gen de la glucocerebrosidasa, localizado en 1q21-q31. Los signos y síntomas preexistentes: anemia, trombocitopenia, hepatoesplenomegalia y el compromiso óseo pueden empeorar durante el embarazo; el riesgo de infección, aborto espontáneo y sangrado posparto están incrementados. *Objetivo:* describir el curso y finalización satisfactoria de embarazo en paciente con enfermedad de Gaucher tipo I, con tratamiento de remplazo enzimático (TRE) y análisis mutacional. *Materiales y métodos:* paciente, 32 años, con diagnóstico de EG tipo I, desde los 5 años. Pareja consanguínea. II gesta. 1 aborto. Embarazo normal controlado. Cesárea a las 37,3 semanas. Recién nacida sin defectos congénitos, peso 3.070 grs. Talla 46 cms. CC:34 cms. Alumbramiento normal, primer día del puerperio anemia y trombocitopenia. Recibió antes y durante las primeras nueve semanas de gestación TRE, a base de Imiglucerasa. Exámenes realizados durante el embarazo fueron reportados normales. *Ánalisis molecular:* Extracción de ADN a partir de sangre periférica a madre, afectada e hija, análisis de las mutaciones: N370S y 84GG a través de reacción en cadena de la polimerasa y fragmentos de restricción de longitud polimórfica. *Resultados:* no hubo complicaciones durante el embarazo, puerperio complicado con anemia y trombocitopenia. Madre heterocigota simple 84GG/N, afectada heterocigota compuesta N370S/84GG, hija de afectada heterocigota simple N370S/N. *Discusión y conclusión:* el genotipo de afectada e hija y madre permitió adecuado asesoramiento genético familiar.

## PRIMER CASO EN COLOMBIA CON DIAGNÓSTICO PRECOZ ENFERMEDAD DE DEPÓSITO LISOSOMAL, MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO I O SÍNDROME DE HURLER Y TRATAMIENTO MEDIANTE TRASPLANTE DE CÉLULAS DE CORDÓN DE DONANTE NO RELACIONADO

**Acosta-Aragón MA<sup>1</sup>, Narváez A<sup>1</sup>, Ramírez-Wurttemberg O<sup>2</sup>**

1 Departamento de Pediatría, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca, Popayán, Colombia. 2 Fundación Valle de Lili, Santiago de Cali, Colombia.

Contacto: morin1924@gmail.com

*Introducción:* la deficiencia de  $\alpha$ -L-iduronidasa es un desorden autosómico recesivo con una incidencia aproximada de 1 en 100.000 nacidos vivos. El locus ha sido mapeado en el cromosoma 22pter-q1.2. Es la presencia de múltiples alelos mutantes en el locus del gen para la  $\alpha$ -L-iduronidasa como la responsable del amplio espectro de fenotipos clínicos, dado que la caracterización bioquímica

de la actividad residual de la  $\alpha$ -L-iduronidasa no ha permitido discriminar la amplia diversidad de fenotipos clínicos. El amplio rango de manifestaciones incluye la forma severa o síndrome de Hurler hasta la forma relativamente leve o síndrome de Scheie, en la cual los pacientes presentan junto con la rigidez articular, la opacidad corneal y algunos otros cambios leves sin retardo mental. *Objetivo:* dar a conocer el primer paciente en Colombia con diagnóstico confirmado antes de cumplir el primer año de vida de un Síndrome de Hurler, con terapia de remplazo enzimático inicial y posterior trasplante con células de cordón de donante no relacionado publicado como exitoso a la fecha. *Materiales y métodos:* se evaluó al paciente para realizar su historia médica y un examen clínico completo. La historia familiar y el tipo de herencia se obtuvieron mediante interrogatorio de la familia del caso índice. Se recolectaron los datos correspondientes a Imagenología, estudio de Glicosaminoglicanos urinarios, actividad enzimática en leucocitos pre y post-trasplante, polisomnografía, secuenciación de ADN, pruebas de histocompatibilidad para trasplante, exámenes para-clínicos pre y post-trasplante pertinentes. Diagnóstico clínico y para-clínico de una Mucopolisacaridosis tipo I con los siguientes hallazgos confirmatorios: cifosis tóraco-lumbar, fascies toscas y posible evidencia de retardo en el desarrollo sicomotor. El examen físico revela un paciente normocéfalo, con rasgos toscos, hipertricosis generalizada, proptosis, pestañas rectas y largas, cejas gruesas y dispersas, sinofridia, opacidad corneal, filtrum largo. Encías gruesas. Cuello corto y macroglosia. Braquidactilia. Soplo sistólico Grado II/IV, Hepatomegalia  $\pm$  4 cms por debajo de reja costal derecha. Bazo palpable. Hidrocele derecho. El examen neurológico reveló hipotonía y reflejo flexor bilateral de Babinski. Polisomnografía con apneas de predominio central, frecuentes ronquidos, bruxismo y mioclónias nocturnas. Glicosaminoglicanos positivos en orina. La prueba enzimática en papel filtro mostró muy bajos niveles de actividad (0.18 picomol/h/disco de 1.2mms) y en leucocitos fue de 0.127 nmol/mg Proteína/hora, confirmando el diagnóstico inicial de un síndrome de Hurler. La secuenciación del ADN del paciente muestra mutación homocigota G979C en el exón 8, la cual origina el cambio de alanina por prolina en la posición 327 de la proteína  $\alpha$ -L-iduronidasa. A los 13 meses se inicia terapia de remplazo enzimático con Laronidasa 0,58mg/Kg semanal mostrando una notable mejoría en los niveles de eliminación de glicosaminoglicanos urinarios, en la hepatomegalia y sus problemas cardiorrespiratorios.

## DETERMINACIÓN DE IDURONATO SULFASA EN SANGRE SECA RECOLECTADA EN PAPEL FILTRO Y AISLAMIENTO DE LEUCOCITOS, UN ESTUDIO DE VALORES DE REFERENCIA Y PACIENTES CON SÍNDROME DE HUNTER

**Uribe-Ardila A<sup>1</sup>; Ayala A<sup>1</sup>; España M<sup>1</sup>**

1 Universidad de los Andes, Departamento de Ciencias Biológicas. 2 Grupo Bioquímica y Biología Molecular Universidad Distrital. Contacto: [jeuribe@uniandes.edu.co](mailto:jeuribe@uniandes.edu.co).

*Introducción:* la Enfermedad de Hunter o mucopolisacaridosis tipo II es una alteración del metabolismo lisosomal originada por una marcada deficiencia de la Iduronato sulfatasa, un trastorno hereditario ligado al cromosoma X y que compromete las rutas metabólicas de los glicosaminogli-

canos, específicamente la degradación del heparán sulfato y dermatán sulfato. El efecto encontrado es un depósito crónico de dichos metabolitos en el ámbito lisosomal causando un compromiso clínico multisistémico, que genera entre otros, visceromegalias, talla corta, disostosis múltiple, rigidez articular y grados variables de compromiso mental. Los estudios preliminares para los procesos de tamizaje en pacientes con posibles alteraciones en el metabolismo de los Glicosaminoglicanos están relacionados habitualmente con la cuantificación y caracterización electroforética de los mucopolisacáridos excretados en orina; sin embargo, los estudios enzimáticos ofrecen una aproximación de mayor especificidad, más cuando se pueden explorar poblaciones de riesgo con muestras de sangre seca recolectada en papel filtro que facilitan los procesos de envío y permiten una pronta definición diagnóstica, mejorando el pronóstico de los individuos afectados. *Objetivo:* presentar un estudio de casos y controles normales de población colombiana para la actividad de Iduronato sulfatasa en sangre seca recolectada en papel filtro (GSSPF) y leucocitos. *Materiales y métodos:* se analizan valores de actividad enzimática en controles normales y pacientes, mediante un ensayo fluorométrico para la enzima Iduronato sulfatasa aislada de papel filtro (cortes: 1,2mm) ó leucocitos. Substrato: 4-metillumberiferil Alfa Iduronato-2-sulfato. Se valora como enzima control Betagalactosidasa. *Resultados:* se analizaron 307 controles en GSSPF obteniéndose un rango de referencia entre 10,66 a 42,79 nm/ml/Hora (Individuos afectados con MPS-II: 0,60 a 2,12 n=23). *Discusión y conclusión:* los estudios leucocitarios mostraron un rango para controles normales (n=105) entre 10,6 a 42,4 nmol/mgProt/Hora (Individuos Afectados con MPS-II: 0,0 a 1,2 n=11). Se observa una correlación del 100% en los resultados de los dos tipos de muestras utilizados y una marcada diferencia entre individuos afectados y sujetos control normal.

## MUTACIONES DEL GEN DE LA ENZIMA ALFA-1,4-GLUCOSIDASA (AGA) EN 5 PACIENTES CHILENOS PORTADORES DE ENFERMEDAD DE 302 POMPE (EP)

Guerra P<sup>1</sup>; Amarales C<sup>2</sup>; Rivera G<sup>3</sup>; Mateus H<sup>4</sup>

1 Escuela de Medicina Universidad San Sebastián Puerto Montt. 2 Hospital de Punta Arenas. 3 Hospital de Temuco. 4 Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia.

Contacto: heidi.mateus@urosario.edu.co

*Introducción:* la EP es una enfermedad genética autosómica recesiva progresiva causada por la mutación del gen codificante de la enzima AGA, la cual degrada el glicógeno intralisisomal del músculo esquelético, comprometiendo a distintas edades y con distinta intensidad a los afectados. *Objetivo:* analizar mutaciones del gen de la AGA en pacientes chilenos con clínica y actividad enzimática compatibles con EP. *Materiales y métodos:* análisis retrospectivo de cuadro clínico, actividad enzimática y genotipo de pacientes Pompe en un estudio cooperativo de tres centros regionales de salud de Chile. *Resultados:* se analizaron 5 pacientes, 3 lactantes portadores de EP de presentación clásica infantil precoz (hipotonía, cardiomegalia, insuficiencia respiratoria) y 2 adultos de presentación tardía (inicio síntomas juventud, sin compromiso cardíaco, lenta progresión), todos con actividad enzimática AGA deficiente en estudio de leucocitos de sangre periférica, encontrándose mutaciones nuevas: paciente 1 (c.1832G>A), paciente 2 (c.1832G>A), paciente 3

(c.1645G>A)(c.1880-27\_+23del), paciente 4(c.-32-13T>G) (c.1832G>A), paciente 5 (c.32-13T>C) (p.R199H/p.H223R). *Discusión y conclusión:* se logra determinar mutaciones del gen AGA en todos los pacientes con clínica y estudio enzimático compatible con EP, destacando la presencia de mutaciones no descritas en la literatura internacional en todos ellos, así como alteraciones en homocigosis de un lactante proveniente de una zona de alto aislamiento geográfico.

## MUTACIONES EN EL GEN DE LA $\beta$ -GLUCOSIDASA ÁCIDA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE GAUCHER EN VENEZUELA

**Pardo T<sup>1,2,3</sup>; Méndez K<sup>1,2,3</sup>; Borjas L<sup>1,2,3</sup>; Sánchez Y<sup>1,2,3</sup>; Zabala W<sup>1,2,3</sup>; Quintero JM<sup>1,2,3</sup>; Bracho D<sup>1,2,3</sup>; Huerta K<sup>1,2,3</sup>**

1 Universidad del Zulia, Facultad de Medicina. 2 Instituto de Investigaciones Genéticas Dr. Heber Villalobos Cabrera. 3 Laboratorio de Genética Molecular. Maracaibo, Venezuela.

Contacto: pardo.tatiana@gmail.com

*Introducción:* la enfermedad de Gaucher (EG) es causada principalmente por defectos en la enzima  $\beta$ -glucosidasa ácida cuya deficiencia determina el acúmulo de glucosilceramida en los lisosomas.

El principal defecto genético, desde el punto de vista molecular, son las mutaciones en el gen GBA.

*Objetivo:* determinar la frecuencia de las mutaciones N370S, L444P y 84insG en pacientes con EG en Venezuela. *Materiales y métodos:* se realizaron los estudios moleculares a 24 pacientes no relacionados, residenciados en el occidente del país, a través de la combinación de las técnicas de PCR y RFLP. *Resultados:* 29,2% de los pacientes resultaron ser heterocigotos compuestos N370S/L444P, 8,3% fueron homocigotos para N370S, cifra que se repitió para los pacientes homocigotos para L444P; solo en un paciente (4,2%) se identificó la mutación 84insG en heterocigosis con N370S. El resto de los pacientes estudiados (50%) presentaron la N370S acompañada con otra mutación no identificada.

*Discusión y conclusión:* a través de las técnicas moleculares de PCR y RFLP fue posible identificar el 75% de los alelos mutados (36/48), siendo N370S la mutación más comúnmente encontrada (50%), seguida en frecuencia de L444P (22.9%); lo cual coincide con lo reportado en otras poblaciones de origen caucásico. La PCR y RFLP son estrategias metodológicas específicas, confiables, eficientes, reproducibles y relativamente rápidas que permiten aplicar oportuno tratamiento a los afectados, suministrar adecuado asesoramiento genético a parejas necesitadas y brindar una mejor calidad de vida a la población afectada y en riesgo de padecer la enfermedad de Gaucher en Venezuela.

## ENFERMEDAD DE GAUCHER TIPO III (EGIII): REPORTE CLÍNICO DE UN PACIENTE VENEZOLANO CON INICIO NEUROLÓGICO TEMPRANO

**Pardo-Govea T<sup>1</sup>; Delgado W<sup>1</sup>; Solís E<sup>1</sup>; Méndez K<sup>1</sup>; Borjas L<sup>1</sup>; Pardo T; Sánchez Y<sup>1</sup>; Fleitas H<sup>1</sup>; Quintero JM<sup>1</sup>; Bracho A<sup>1</sup>**

1 Universidad del Zulia.

Contacto: pardo.tatiana@gmail.com

*Introducción:* la enfermedad de Gaucher es el trastorno lisosomal de depósito más frecuente, siendo la tipo III (EGIII) una variante rara y heterogénea con compromiso sistémico de leve-moderado y neurológico variable y que se ha asociado con frecuencia al genotipo L444P/L444P. *Objetivo:* describir un paciente venezolano con EGIII de inicio neurológico temprano. *Materiales y métodos:* historia clínica genética (HCG), Hematología completa (HC), TGO, TGP, LDH, fosfatasa alcalina (FA), glicemia, TP y TPT, Ecograma doppler esplenoportal (EDESP), Rx de huesos largos (RHL), aspirado de médula ósea (AMO), actividad enzimática de Beta glucosidasa ácida (AEBGA), análisis molecular del gen GBA (AMGBA). *Resultados:* HCG: paciente masculino de 2 años de edad, natural del estado Falcón-Venezuela, padres no consanguíneos, referido por hepatoesplenomegalia y anemia moderada. Primo materno recién nacido fallecido no estudiado, infecciones respiratorias recurrentes. Leve demora psicomotriz. Peso, talla y circunferenciacefálica (P25). Palidez cutánea, frente amplia, estrabismo convergente, puente nasal ancho, ruidos cardíacos rítmicos sin soplos, hepatoesplenomegalia, reflejos osteotendinosos conservados, sigue objetos con la mirada y los toma con las manos, disinergia oculomotora (DOM). A los 5 años de edad: demora en lenguaje, inmadurez cognitiva, DOM, marcha torpe, incoordinación motora gruesa y fina. Hb: 8,6 grs, Hto: 29%, FA: 199,9 UI/ml, LDH: 364 U/L, resto normal. EDESP: hepatomegalia difusa, esplenomegalia moderada-severa, hipertensión portal. RHL: adelgazamiento cortical, deformidad de Erlenmeyer. AMO: células de Gaucher. AEBGA: disminuida. AMGBA: L444P/L444P. Recibe terapia de remplazo enzimático (TRE) con normalización de HC y EDEP. *Discusión y conclusión:* el paciente presenta signos característicos de EGIII con manifestaciones sistémicas y neurológicas precoces inferiores a lo reportado mundialmente (5,3 y 8,4 años). Se ha sugerido que pacientes con el genotipo L444P/L444P y TRE, se estabilizan con mejor pronóstico comparados con otros genotipos. La influencia de factores epigenéticos y de otros genes modificadores debe ser considerada como una explicación plausible de la variabilidad fenotípica.

## MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO IV A: PRESENTACIÓN DE CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

**Suárez-Guerrero JL<sup>1</sup>; Contreras-García GA<sup>1</sup>; Vargas-Castellanos CI<sup>1</sup>**

1 Universidad Industrial de Santander, Departamento de Pediatría, Hospital Universitario de Santander.

Contacto: jorgeSuárezg@gmail.com

*Introducción:* mucopolisacaridosis tipo IV A, síndrome de Morquio, o MPS IVA (OMIM #253000), enfermedad transmitida por herencia autosómica recesiva, caracterizada por la deficiencia de la enzima N-acetil-galactosamina-6-sulfato sulfatasa, y por el depósito intracelular de queratán sulfato y condroitin-6-sulfato, generando baja talla, displasia esquelética, anormalidades dentales y opacidades corneales. Se ha estimado una incidencia de 1 en 640,000 nacidos vivos. Se presenta el caso de una paciente de 7 años 11 meses, remitida por baja talla, opacidad corneal, aumento de diámetro del tórax, y con sospecha de mucopolisacaridosis. En la consulta de genética se encuentra baja talla desproporcionada, macrocránea relativa, opacidad corneal, diastema de piezas dentales, tórax asimétrico, corto, con distancia posteroanterior aumentada, genu valgo, hiperflexibilidad articular, talón valgo, pie plano. Se realiza CpC con dos muestras positivas y se cuantifica Glicosaminglicanos en orina con resultado positivo, por lo que se decide determinar la actividad de la N-Acetil-Galactosamina-6-Sulfato con resultado de 0,01 nmol/17h/mg, confirmando el diagnóstico de Mucopolisacaridosis tipo IV A. *Discusión y conclusión:* el diagnóstico de esta enfermedad es tanto clínico como paraclínico, el diagnóstico temprano y oportuno es necesario para iniciar un manejo interdisciplinario adecuado (medicina, nutrición, psicología, entre otros), para llevar a cabo un manejo preventivo de las complicaciones, evitando potenciales riesgos, además se ofrece a la familia información útil durante la asesoría genética.

## FRECUENCIAS DE MALFORMACIONES CONGÉNITAS EN LA CIUDAD DE CALI EN 10 MIL NACIMIENTOS EVALUADOS ENTRE EL 2010 Y 2012

**Hurtado PM<sup>1</sup>; Jiménez N<sup>1</sup>; Mallarino C<sup>2</sup>; Zarante BI<sup>2,3</sup>**

1 Departamento de Ciencias Básicas de la Salud, Pontificia Universidad Javeriana, Cali. 2 Instituto de Genética Humana, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá. 3 Secretaría de Salud de Bogotá.

Contacto: pmhurtadov@javerianacali.edu.co

*Introducción:* el Departamento de Ciencias Básicas de la Salud de la Pontificia Universidad Javeriana Cali, desarrolla un programa de vigilancia epidemiológica de defectos congénitos en esta ciudad, basado en la metodología del Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC), desde octubre del 2010. Se pretende describir la ocurrencia de los defectos congénitos mayores diagnosticados al nacimiento y las características demográficas de los padres de los recién nacidos afectados en dos clínicas de la ciudad de Cali, Colombia, durante un período de 20 meses. *Objetivo:* determinar la prevalencia de los defectos congénitos diagnosticados al nacimiento y describir los factores sociodemográficos y del recién nacido asociados a la

ocurrencia de estas patologías en dos clínicas de la ciudad de Cali, Colombia. *Materiales y métodos:* entre octubre de 2010 y junio de 2012 se realizó vigilancia epidemiológica activa de defectos congénitos en dos instituciones de salud (Clínica Versalles y Comfenalco Valle) con base en la estrategia ECLAMC. Un médico previamente capacitado para realizar examen físico sistemático orientado a la detección de malformaciones congénitas se encarga de evaluar diariamente a todos los recién nacidos. Cuando encuentra un recién nacido con alguna malformación congénita, diligencia una ficha ECLAMC. Finalmente se carga la información previamente diligenciada en las fichas a una base de datos digital, se entrega al coordinador, quien evalúa la calidad de la información, recodifica cada malformación y carga fotografías de los casos. *Resultados:* entre octubre de 2010 y junio de 2012, se vigilaron 10.218 nacimientos con una razón de sexo de 1.10 y una edad materna promedio de 26.4 años. En total, se detectaron 267 recién nacidos con malformaciones congénitas, para una prevalencia de 261.3 x 10.000 nacidos vivos, con una razón de sexo de 1.64 y una edad materna promedio de 27.1 años. La distribución de las malformaciones más frecuentes por subgrupo en orden descendente y tasas x 10.000 fue: apéndices o fistulas pre-auriculares (28.38), síndrome de Down (11.97), polidactilia (19.57), talipes (19.57), malformaciones congénitas cardíacas (14.68), malformaciones renales (12.72), labio con o sin paladar hendido (9.79), malformaciones congénitas múltiples (7.83), alteraciones mamilares (6.85), anomalías testiculares (6.85). *Discusión y conclusión:* la prevalencia de las malformaciones congénitas encontradas en Cali son similares a las reportadas en la literatura (218 a 320 por 10 mil nacimientos), particularmente en hospitales con gran volumen de nacimientos, como es el caso de uno de los que vigila este programa. Como excepciones encontradas están la polidactilia y el Síndrome de Down, que parecen tener una prevalencia más alta. Llama la atención que los defectos de tubo neural no se encuentran dentro de las primeras diez anomalías, dado que anteriormente se han reportado prevalencias elevadas de esta malformación en la ciudad de Cali. La vigilancia epidemiológica de malformaciones congénitas con metodología ECLAMC durante 20 meses en dos clínicas de la ciudad de Cali, Colombia, arroja información pertinente para reconsiderar la prevalencia de malformaciones antes descritas para esta población.

## COMPARACIÓN DE LA PREVALENCIA DE MALFORMACIONES SELECCIONADAS REGISTRADAS EN LOS PROGRAMAS DE VIGILANCIA DE MALFORMACIONES CONGÉNITAS DE LAS CIUDADES DE BOGOTÁ Y CALI ENTRE LOS AÑOS 2010 Y 2012

**Hurtado PM<sup>1</sup>; Jiménez N<sup>1</sup>, Mallarino C<sup>2</sup>, Zarante BI<sup>2,3</sup>**

1 Departamento de Ciencias Básicas de la Salud, Pontificia Universidad Javeriana, Cali. 2 Instituto de Genética Humana, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá. 3 Secretaría de Salud de Bogotá.

Contacto: pmhurtadov@javerianacali.edu.co

*Introducción:* las ciudades de Cali y Bogotá han establecido dos programas de vigilancia de malformaciones congénitas con base en la estrategia del Estudio Colaborativo Latinoamericano de Vigilancia de Malformaciones Congénitas (ECLAMC). La prevalencia de algunas malformacio-

nes previamente reportadas en estas ciudades ha sido notablemente distinta en las dos regiones; ejemplo de esto son los defectos de tubo neural que se han reportado elevados en la ciudad de Cali y la microtia y labio hendido con o sin paladar hendido que se han visto elevadas en la ciudad de Bogotá. *Objetivo:* comparar las prevalencias de algunas malformaciones seleccionadas registradas en el programa de vigilancia de malformaciones congénitas de la ciudad de Cali y el de Bogotá en el período comprendido entre los años 2010 y 2012. *Materiales y métodos:* los programas de vigilancia de malformaciones congénitas de las ciudades de Bogotá y Cali (Clínica Versalles y Comfenalco Valle) son de base hospitalaria, de vigilancia activa y funcionan con base en la estrategia ECLAMC. Se seleccionó un grupo de malformaciones que han mostrado frecuencias variables en ambas regiones y se compararon las prevalencias registradas en los programas de vigilancia de malformaciones congénitas de Bogotá y Cali entre los años 2010 y 2012 utilizando la prueba de Chi2. *Resultados:* las prevalencias de las malformaciones seleccionadas en tasas por 10.000 ácidos vivos en Bogotá y Cali fueron respectivamente: defectos de tubo neural 3.10 y 2.94 (OR 0.945, IC95% 0.296-3.023, p=0.93), labio hendido con o sin paladar hendido 8.48 y 9.79 (OR 0.866, IC95% 0.457-1.643, p=0.66), microtia 4.98 y 2.93 (OR 1.699, IC95% 0.521-6.714, p=0.36), síndrome de Down en menores de 35 años 5.04 y 13.7 (OR 2.71, IC95% 1.48-4.90, p=0.00), síndrome de Down de 35 años o mayores 5.21 y 9.79 (OR 1.879, IC95% 0.922-3.71, p=0.00), cardiopatías congénitas 9.81 y 14.67 (OR 1.497, IC95% 0.883-2.537, p=0.05), hipospadias 2.10 y 6.85 (OR 3.25, IC95% 1.45-7.28, p=0.002), gastrosquisis 2.43 y 2.94 (OR 1.20, IC95% 0.30-4.02, p=0.76), onfalocele 1.607 y 0.979 (OR 1.64, IC95% 0.223-12.05, p=0.62). *Discusión y conclusión:* no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la prevalencia de las malformaciones registradas en los programas de vigilancia de malformaciones congénitas de las ciudades de Bogotá y Cali, con excepción de síndrome de Down en el grupo de menores de 35 años e hipospadias. Es importante anotar que la frecuencia de defectos de tubo neural fue similar en ambas regiones a pesar de que anteriormente se han reportado tasas más elevadas en la ciudad de Cali. Adicionalmente llama la atención que la microtia y el labio hendido con o sin paladar hendido también muestran prevalencias similares en las dos ciudades, pues se han reportado valores elevados de estas malformaciones en la ciudad de Bogotá.

## HETEROGENEIDAD GENÉTICA EN UNA MUESTRA DE POBLACIÓN COLOMBIANA CON DIABETES MELLITUS TIPO I

**Rodríguez-Rodríguez A<sup>1</sup>; Alfaro JM<sup>1,2</sup>; Pineda-Trujillo<sup>1,2</sup>; Balthazar V<sup>1,2</sup>**

1 Grupo Mapeo Genético, Universidad de Antioquia. 2 Sección de Endocrinología Pediátrica, Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín.

Contacto: nicolas.pineda@yahoo.com

*Introducción:* la Diabetes mellitus tipo 1 (T1D) es una enfermedad compleja que resulta de la interacción de factores genéticos y ambientales, que llevan a la destrucción autoinmune de las células  $\beta$  pancreáticas. Entre los factores genéticos, se han reportado alrededor de 50 loci como asociados con la enfermedad, de los cuales la región HLA clase II representa alrededor del 50% del riesgo. Los loci más consistentemente asociados en diferentes poblaciones son HLA, INS, PTPN22, CTLA4, IFIH1, CLEC16A, IL2RA y SUMO4. En Colombia se desconoce la caracterización genética de la

enfermedad. *Objetivo:* evaluar la asociación de siete genes candidatos con T1D en una muestra de 197 tríos familiares de origen antioqueño. *Materiales y métodos:* se analizaron los genes INS, PTPN22, CTLA4, IL2RA, IFIH1, SUMO4 y CLEC16A, evaluando SNPs, mediante PCR-RFLP o Tetraprimer ARMS-PCR. Entre los marcadores analizados se incluyeron aquellos reportados como asociados en previos estudios. Se realizó el control de calidad de los datos, incluyendo el análisis de equilibrio de Hardy-Weinberg (EH-W). Se evaluó la asociación mediante la prueba de desequilibrio de la transmisión (TDT). *Resultados:* el análisis de EH-W permitió excluir nueve marcadores. Al realizar el TDT, no se observaron diferencias significativas en las transmisiones de los marcadores evaluados en los genes PTPN22 y CTLA4. En el gen INS el SNP rs689, se observó un OR de 0,41 ( $p=2,3E-05$ ), resultados similares se observaron para el SNP rs41295061 de IL2RA (OR=0,28;  $P=1,99-05$ ), y rs12708716 de CLEC16A (OR=0,42;  $P=1,17E-08$ ). Para IFIH1, el SNP rs10930046 presentó mayor transmisión del alelo T, con un OR de 1,75 ( $P=5,93E-04$ ). Para SUMO4, el alelo T del SNP rs237026 presentó una transmisión preferencial del alelo T, que sólo fue significativa en el análisis de genotipos ( $P=2,9E-03$ ). *Discusión y conclusión:* se verificó que variantes localizadas en los genes INS, IFIH1, IL2RA, CLEC16A y SUMO4 confieren riesgo/ protección para el desarrollo de T1D. Mientras que los genes PTPN22 y CTLA4 no presentaron ninguna asociación con la enfermedad en la muestra analizada. Estos resultados indican evidencia de heterogeneidad genética de T1D en nuestra población con respecto a otras poblaciones estudiadas anteriormente.

## CARACTERIZACIÓN GENÉTICA DE UN GRUPO DE FAMILIAS NUCLEARES COLOMBIANAS CON EPILEPSIA IDIOPÁTICA GENERALIZADA

**Pineda-Trujillo N<sup>1</sup>; Tejada-Moreno J<sup>1</sup>; Carrizosa-Moog J<sup>2</sup>; Medina-Malo C<sup>3</sup>; Gómez C<sup>1,2</sup>; Uscátegui A<sup>3</sup>; Guido L<sup>3</sup>; Cabrera D<sup>2</sup>; Cornejo W<sup>2</sup>**

1 Grupo Mapeo Genético. 2 PEDIACIENCIAS, Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia. 3 Liga central contra la epilepsia (LICCE), Bogotá, Colombia.

Contacto: nicolas.pineda@yahoo.com

*Introducción:* la epilepsia es uno de los problemas neurológicos de mayor prevalencia en el mundo, presentando tasas entre 0.2 y 4.2%. En Medellín la prevalencia es del 2.14%. La epilepsia de ausencias infantil -CAE y juvenil -JAE, y la epilepsia mioclónica juvenil -JME, se clasifican dentro de las epilepsias idiopáticas generalizadas -IGE. Estas siguen patrones de herencia compleja, donde el fenotipo es producto de la interacción entre diferentes genes como de factores ambientales. Los genes/loci más consistentemente asociados con CAE/JAE son ECA1, ECA2-GABRG2 y ECA3-CLCN2 y para JME son EJM1-EFHC1, EJM5-GABRA1 y EJM6- CLCN2. ECA3 y EJM6 son comunes. *Objetivo:* evaluar los loci/genes previamente relacionados con CAE/JAE y JME en 98 familias de origen Colombiano (Antioquia y Bogotá). *Materiales y métodos:* se incluyeron 47 familias nucleares con JME (16 de Bogotá y 31 de Antioquia) y 51 familias con CAE/JAE, todas de origen antioqueño. Se evaluaron dos SNPs para cada locus/gen seleccionado. Los SNPs

se evaluaron mediante PCR-RFLP, Tetraprimer ARMS-PCR o PCR específica de alelo. Se realizó un análisis de asociación alélica aplicando la prueba de desequilibrio de la transmisión -TDT. Este análisis se realizó para la muestra global y estratificada según el subsíndrome epiléptico (CAE/ JAE o JME), género, edad de inicio y frecuencia de las crisis. *Resultados:* el análisis de TDT en la muestra conformada por todos los pacientes con IGE (CAE/JAE y JME), mostró una fuerte asociación del fenotipo con los marcadores rs4428455 ( $p=0.0009$ ) y rs719395 ( $p=0.0021$ ). En ambos casos, G fue el alelo asociado, con un OR=3.22, IC95% (1.52- 6.81) y OR=0.44, IC95% (0.26-0.76), respectivamente. *Discusión y Conclusión:* los marcadores que resultaron asociados se encuentran ubicados al interior de los genes GABRA1 y EFHC1, los cuales codifican para la subunidad 1 del receptor GABAA y para la proteína "mioclónica", respectivamente. Mutaciones en estos genes han sido asociadas con diferentes subtipos de IGE. Es de resaltar que el gen EFHC1 fue asociado por primera vez y más frecuentemente con JME/IGE en familias de origen latino. Así, las variantes en los genes GABRA1 y EFHC1 están asociadas con la susceptibilidad a IGE en pacientes de origen colombiano. La interacción gen-gen está siendo analizada.

#### EFECTO DE LA MEZCLA ANCESTRAL SOBRE EL COMPORTAMIENTO DE VARIANTES DE SUSCEPTIBILIDAD A RESISTENCIA A INSULINA Y OBESIDAD EN EL DESARROLLO DE DISLIPIDEMIA, HIPERTENSIÓN O DIABETES MELLITUS 2 EN UNA MUESTRA DE POBLACIÓN COLOMBIANA

**Caro-Gómez MA<sup>1</sup>; Naranjo-González A<sup>2</sup>; Valencia-Toro D<sup>3</sup>; Gallego-Lopera N<sup>4</sup>; Parra-Marín MV<sup>4</sup>; Córdoba-Rojas L<sup>4</sup>; Campo-Nieto O<sup>4</sup>; Velarde-Hoyos C<sup>4</sup>; Villegas-Perrasse A<sup>4</sup>; Bedoya-Berrío G<sup>5</sup>**

1 Universidad de Antioquia. 2 Estudiante de Doctorado. Grupo Genética Molecular (GENMOL), 3 Estudiante de maestría, Grupo Genética Molecular (GENMOL). 4 Investigadores, Grupo Genética Molecular (GENMOL). 5 Coordinador, Grupo Genética Molecular (GENMOL). Universidad de Antioquia.

Contacto: mariaantoieta@gmail.com

*Introducción:* el síndrome metabólico (SM) representa un conjunto de condiciones como la obesidad (OB), la diabetes mellitus 2 (DM2), hipertensión arterial (HTA) y Dislipidemia (DL), que representan un factor de riesgo cardiovascular y cuya presentación es consecuencia de la presencia de resistencia a la insulina (RI) y OB. Muchas de las variantes implicadas en estas manifestaciones presentan diferencias en sus frecuencias alélicas entre las poblaciones, lo cual se refleja en las diferencias en la prevalencia de componentes o rasgos asociados a SM entre las mismas. En poblaciones producto de una mezcla triétnica las diferencias en las proporciones de mezcla entre los individuos podrían modificar la presentación de SM y los efectos de las variantes asociadas a este y cada uno de sus componentes. *Objetivo:* evaluar la asociación de variantes en genes candidatos de susceptibilidad a OB y RI con SM y las condiciones asociadas a este. Determinar los efectos, las proporciones de mezcla, sobre las variantes génicas asociadas a OB y RI sobre DM2, DL e HTA. *Materiales y métodos:* se evaluó la asociación de 48 variantes polimórficas en genes de módulos implicados en la fisiopatología del SM a rasgos relacionados a SM, tanto cuantitativos como categóricos, en 499 individuos de población general y 491 provenientes de programas de prevención de riesgo cardiovascular. Para el ajuste de las asociaciones por los componentes de

mezcla se analizaron adicionalmente 50 AIMs. *Resultados:* todas las medidas diagnósticas de SM presentaron diferencias significativas entre los grupos. Los componentes genéticos ancestrales mostraron evidencia de asociación a la presentación de SM, DM2 e HTA. La consideración de los efectos de los componentes genéticos ancestrales y otras variables en los análisis de asociación, permitió la identificación de esta para 21 variantes en 16 genes implicados en SM y otros rasgos asociados, para esta muestra de población. *Discusión y conclusión:* algunas de las variantes asociadas lo estuvieron a más de uno de los rasgos de SM, reflejo de los efectos pleiotrópicos de muchos de estos genes en los procesos patofisiológicos que llevan a SM de la complejidad dada por la estrecha interconectividad entre los módulos.

## BÚSQUEDA DE MUTACIONES EN EL GEN CFTR EN PACIENTES CON FIBROSIS QUÍSTICA QUE CONSULTAN EN MEDELLÍN-COLOMBIA

Guzmán S<sup>1</sup>; Morales O<sup>2</sup>; Durango H<sup>3</sup>; Artunduaga ME<sup>1</sup>; Rodríguez A<sup>1</sup>; Pineda-Trujillo N<sup>1</sup>

1 Grupo Mapeo Genético, Universidad de Antioquia. 2 Sección de Neumología pediátrica, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia. 3 Laboratorio de investigación en infectología, Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

Contacto: nicolas.pineda@yahoo.com

*Introducción:* la Fibrosis quística (FQ) es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva; se produce por mutaciones en el gen CFTR. En este gen se han identificado 1911 mutaciones, de las cuales la más frecuente es la p.F508del. La mutación p.S549N presenta una frecuencia global de 0.1 %. En Colombia las dos mutaciones más frecuentes son p.F508del y c.1811+1.6kbA>G. *Objetivo:* identificar el espectro mutacional del gen CFTR en pacientes con fibrosis quística. *Materiales y métodos:* participaron pacientes asociados a la Fundación Mariana Pro-Fibrosis quística o que consultan a la unidad de neumología pediátrica de la Fundación Hospitalaria San Vicente de Paul y la Universidad de Antioquia. Se realizó análisis demográfico a partir de la encuesta nacional de FQ. El análisis molecular incluyó análisis de PCR, SSCP, secuenciación directa, SSCP-HD y PCR-RFLP. Para el análisis estadístico se calcularon las frecuencias alélicas, el equilibrio de Hardy-Weinberg. *Resultados:* el 84 % de los pacientes fueron de origen antioqueño, cuyo diagnóstico se realizó principalmente por síntomas relacionados con enfermedad pulmonar crónica y enfermedad gastrointestinal (66%). La mutación p.F508 presentó una frecuencia de portadores de 29% y frecuencia alélica de 15 %. La mutación p.S549N (c.1646 G>A), presentó una frecuencia alélica de 5 % y una heterocigocidad del 11 %. Adicionalmente, se encontró la mutación p.R334W y dos polimorfismos p.T682T y rs213950. Estas tres últimas variantes no se han examinado en el resto de la muestra. *Discusión y conclusión:* en la población evaluada se encontró que la mutación más frecuente es la p.F508del, lo cual está acorde con lo reportado en la literatura para la población caucásica; sin embargo, su frecuencia fue menor a lo reportado en estudios anteriores incluyendo una muestra de pacientes de Antioquia. En contraste, la mutación p.S549N presentó una frecuencia 50 veces mayor que en otras poblaciones. Los resultados sugieren la presencia de otra mutación con una frecuencia alta que eventualmente se encontraría en un alto número de pacientes de la

muestra analizada, particularmente entre aquellos que comparten origen antioqueño. Esta observación estaría de acuerdo con los resultados de un análisis de isonimia realizado en una muestra de padres de niños con la enfermedad y con ancestralidad “paisa”.

## RELACIÓN ENTRE LA RESPUESTA DE IgE A ANTÍGENOS AMBIENTALES Y DIETARIOS CON LA ENZIMA GLUTATIÓN-S-TRANSFERASA P1

**Muñoz-Mejía C<sup>1</sup>; Fang L<sup>1</sup>; Martínez B<sup>1</sup>; Hernández L<sup>1</sup>; Marrugo-Cano J<sup>1</sup>**

1 Instituto de Investigaciones Inmunológicas de la Universidad de Cartagena.

Contacto: cesar21988@gmail.com

*Introducción:* estudios experimentales sugieren que polimorfismos en los genes de las glutatión-S-transferasas (GSTs) modifican la respuesta inmune a alergenos inducida por contaminantes ambientales. *Objetivo:* describir la relación entre el SNP Ile105Val (rs947894; A/G) del gen GSTP1 y la respuesta de IgE a antígenos ambientales y dietarios en afrodescendientes rurales y urbanos. *Materiales y métodos:* se genotipificó mediante RT-PCR y sondas Taqman el SNP Ile105Val en 80 ADNs de afrodescendientes de San Basilio de Palenque que residen en ambientes rural y urbano. Mediante ELISA se cuantificaron los niveles séricos de IgE total y específica a Blomia tropicalis, Ascaris lumbricoides, huevo, leche y maní. Los datos fueron analizados mediante análisis de componentes principales (ACP) y test de U de Mann-Whitney. *Resultados:* la distribución del polimorfismo se encontró en equilibrio genético de H-W. 37% de los individuos fueron Ile/Ile, 15% Val/Val y 48% Ile/Val. Mediante ACP se observó que la respuesta de IgE a B tropicalis y A lumbricoides en los individuos rurales se correlacionaba con el genotipo Ile/Ile mientras que la respuesta de IgE a antígenos dietarios se correlacionó con los genotipos Ile/Val y Val/Val. Por el contrario, estas correlaciones no son claras en el grupo urbano. También se observó que los niveles de IgE total sérica se encontraban elevados en los individuos que portaban el genotipo Ile/Ile ( $p=0,020$ ). Los niveles de IgE específica a B tropicalis, A lumbricoides, leche, huevo y maní, fueron mayores en los sujetos con el genotipo Ile/Val residentes en el área rural ( $p=0,018$  para B tropicalis;  $p=0,001$  para el resto). *Discusión y conclusión:* diversos estudios han mostrado que el alelo Ile105 se asocia con una mayor producción de IgE. En los afrodescendientes rurales de Palenque, el alelo Ile105 mostró una correlación positiva con la respuesta de IgE a algunos antígenos ambientales y dietarios; sin embargo, queda por determinar cómo el ambiente podría influenciar dicha relación y su posible papel en individuos alérgicos de las poblaciones con ancestría africana. Existe una relación entre la respuesta de IgE a antígenos ambientales y dietarios con el alelo Ile105 de GSTP1 en la población de San Basilio de Palenque, Bolívar.

## VARIANTE EN EL CROMOSOMA 9P21 AFECTA EL RIESGO A SUFRIR TROMBOSIS ARTERIAL EN INDIVIDUOS DEL SEXO MASCULINO DEL ESTADO ANZOÁTEGUI-VENEZUELA

**Jiménez Y<sup>1</sup>; Castro de Guerra D<sup>2</sup>; Vívenes M<sup>3</sup>**

1 Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas. 2 Laboratorio de Genética Humana. Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas. 3 Laboratorio de Genética. Universidad de Oriente núcleo, Sucre.

*Introducción:* la trombosis arterial es considerada una de las principales causas de muerte a escala mundial. Se han identificado polimorfismos tipo SNP asociados con dicha patología, como los de la región cromosómica 9p21, entre los cuales están: rs2383206, rs10757274 y rs10757278, ubicados cercanos al grupo de genes INK4a/ARF y los supresores de tumores CDKN2A y CDKN2B, los cuales regulan la proliferación celular y la senescencia, procesos fundamentales para el desarrollo de la aterosclerosis. *Objetivo:* evaluar la asociación de los polimorfismos tipo SNP de la región cromosómica 9p21 (rs2383206, rs10757274, rs10757278) con eventos trombóticos de tipo arterial, en el estado Anzoátegui. *Materiales y métodos:* se estudiaron 119 pacientes con trombosis arterial y 119 controles. La genotipificación se realizó a través de PCR en tiempo real, se obtuvo información de factores de riesgo no genéticos para la enfermedad de cada uno de los individuos estudiados. Se realizó un análisis de riesgo a partir del cálculo de Odds Ratio, a partir de los genotipos y se realizó una regresión logística multivariada para comparar los grupos en relación a los factores de riesgo genéticos y no genéticos. *Resultados:* los resultados obtenidos no mostraron diferencias significativas en las frecuencias del alelo de riesgo G para los tres SNPs estudiados de manera independiente. Sin embargo, al analizar simultáneamente los diferentes polimorfismos de región 9p21, conjuntamente con factores de riesgo no genéticos, se encontró que el poseer por lo menos un alelo G para rs10757278 confiere un riesgo mayor (OR=1,65) a padecer trombosis arterial. Este riesgo aumenta considerablemente (OR= 8,7) cuando se es del sexo masculino y al combinarse con el estrato socioeconómico bajo. *Discusión y conclusión:* en el presente trabajo se observó una asociación más consistente para rs10757278, la cual se ve aumentada en el sexo masculino. Los resultados obtenidos son alentadores en relación a la posibilidad de tener marcadores de riesgo para esta enfermedad con alta frecuencia en Venezuela.

## VARIANTES DEL RECEPTOR DE LA LINFOPOYETINA ESTROMAL TÍMICA (TSLPR) Y SU RELACIÓN CON LA RESPUESTA INMUNE DE ANTICUERPOS A ALGUNOS ANTÍGENOS DE LA DIETA Y AMBIENTALES

**Fang L<sup>1</sup>; Muñoz C<sup>1</sup>; Hernández L<sup>1</sup>; Marrugo J<sup>1</sup>; Martínez B<sup>1</sup>**

1 Laboratorio de Genética Molecular, Instituto de Investigaciones, Inmunológicas Universidad de Cartagena.  
Contacto: Luifang87@gmail.com

*Introducción:* el complejo de citoquinas TSLP/TSLPR participa en el inicio de la respuesta Th2. Recientemente variantes del gen TSLPR se han asociado con enfermedades atópicas, sin embar-

go, se desconoce si estos polimorfismos influyen sobre la respuesta inmune humoral. *Objetivo:* genotipificar los polimorfismos rs36139698 [A/G], rs36177645 [C/T], y rs36133495 [A/G] del gen TSLPR en individuos no relacionados afrodescendientes de la costa caribe colombiana e identificar su influencia en la respuesta de anticuerpos a antígenos de la dieta (maní, leche y huevo) y además a *Blomia tropicalis* y *Ascaris lumbricoides*. *Materiales y métodos:* se genotipificaron tres polimorfismos funcionales mediante RT-PCR y sondas TaqMan® en 80 individuos afrodescendientes. Mediante ELISA se midieron los niveles de IgE, IgA e IgG4 específicos a los extractos de *B. tropicalis*, huevo, leche y maní, e IgE al extracto de *A. lumbricoides*. El análisis de los datos se realizó mediante software SPSSv20. *Resultados:* La frecuencia del alelo A de rs36139698 fue de 37%, 24% para el alelo C de rs36177645 y 45% para el alelo G de rs36133495. Al comparar los niveles séricos de anticuerpos entre los genotipos, solo los individuos con genotipo T/T del rs36177645 presentaron niveles significativamente elevados de IgE específica a huevo, leche y maní ( $p= 0.017, 0.005$  y  $0.013$ , respectivamente). Al comparar por sexo, solo las mujeres con la combinación de genotipos A/G (rs36133495), A/G (rs36139698) y T/T (rs36177645) mostraron niveles elevados de IgE específica a huevo, leche y maní ( $p= 0.001, 0.004$  y  $0.012$ , respectivamente) a diferencia de los hombres. *Discusión y conclusión:* la interacción del complejo TSLP/TSLPR es capaz de dirigir la respuesta inmune hacia un perfil Th2. De otra parte, se ha reportado que los SNPs aquí evaluados se asocian con enfermedades atópicas dependiendo del sexo. Los resultados demuestran que la presencia de estos polimorfismos influye en el desarrollo de la respuesta inmune mediada por IgE a algunos antígenos dietarios de forma sexo dependiente en una población de la costa caribe colombiana. Así, variantes funcionales del gen TSLPR favorecen la respuesta inmune de tipo IgE a algunos antígenos de la dieta en mujeres afrodescendientes colombianas.

## DEFECTOS CONGÉNITOS EN RECIÉN NACIDOS DE UNA INSTITUCIÓN DE SALUD DE SANTA MARTA, 2007- 2011

González-Ruiz G<sup>1</sup>; Reyes LA<sup>1</sup>; Camacho D, Joice-Castillo L<sup>1</sup>; Oliveros, RM<sup>1</sup>

1 Universidad cooperativa de Colombia  
Contacto: gisela.1060@gmail.com

*Objetivo:* la presente investigación surge por la necesidad de identificar la frecuencia y la tipología de los defectos congénitos en los neonatos nacidos en una entidad de salud de la ciudad de Santa Marta entre los años 2007 al 2011. *Materiales y métodos:* estudio descriptivo retrospectivo de corte cuantitativo, obteniendo los datos de los archivos existentes e historias clínicas a fin de establecer los resultados basados en un instrumento elaborado por las investigadoras y validado por cinco (5) expertos. De esta forma, se estudiaron las características del recién nacido, del nacimiento, alteración congénita presente, antecedentes de los padres, la asistencia y aspectos de los controles prenatales y la notificación en salud pública, con una muestra de cincuenta y cinco (55) recién nacidos o neonatos y sus respectivos padres. *Resultados:* se identificó, con base en datos y archivos, que los defectos congénitos más frecuentes en los neonatos de la entidad fueron los del

sistema cardiovascular con un porcentaje de 54,54%; le siguieron las malformaciones congénitas del sistema nervioso central con un 18,18% mientras que no se registraron malformaciones congénitas genitourinarias ni respiratorias. Se vieron afectados más los pacientes de sexo femenino correspondiente al 85% o cuarenta y siete (47) casos de los cuales cuatro (4) fallecieron. En su mayoría el peso al nacer fue normal y a término según su edad gestacional. A ninguno de los casos se le realizó la respectiva notificación en salud pública. En cuatro (4) de los neonatos se presentaron asociaciones malformativas o múltiples alteraciones congénitas. Los datos registrados en esta investigación corresponden a resultados obtenidos en otras investigaciones contempladas en el marco teórico.

## EFFECTO DE VARIANTES ASOCIADAS AL SÍNDROME METABÓLICO SOBRE LA RESISTENCIA A LA INSULINA EN UNA MUESTRA DE POBLACIÓN COLOMBIANA

Caro-Gómez MA<sup>1</sup>; Naranjo-González A<sup>1</sup>; Valencia-Toro<sup>2</sup> Gallego-Lopera N<sup>3</sup>; Parra-Marín MV<sup>3</sup>; Córdoba-Rojas L<sup>3</sup>; Campo-Nieto O<sup>3</sup>; Velarde-Hoyos C<sup>3</sup>; Cardozo-Martínez<sup>3</sup>; Villegas-Perrasse A<sup>3</sup>; Bedoya-Berrío G<sup>4</sup>

1 Estudiante de Doctorado, Universidad de Antioquia, Grupo Genética Molecular (GENMOL). 2 Estudiante de maestría, Universidad de Antioquia, Grupo Genética Molecular (GENMOL). 3 Investigador Grupo Genética Molecular (GENMOL). 4 Coordinador Grupo Genética Molecular (GENMOL).

Contacto: mariaantonietac@gmail.com

*Introducción:* distintas investigaciones han mostrado que la resistencia a la insulina (RI), que comúnmente tiene lugar en el contexto de Obesidad (OB), es uno de los principales factores implicados en el desarrollo del síndrome metabólico (SM). Esta es resultado de una ineficiente respuesta en las células blanco al estímulo dado por la insulina. *Objetivo:* evaluar la asociación de variantes en genes candidatos de susceptibilidad a OB y RI con RI. *Materiales y métodos:* se evaluó la asociación de 48 variantes polimórficas en genes de módulos implicados en la fisiopatología del SM a rasgos relacionados a RI como los niveles de insulina, HOMA-IR, HOMA-S y HOMA-B, en 499 individuos de población general. Para el ajuste de las asociaciones por los componentes de mezcla se analizaron adicionalmente 50 AIMs. *Resultados:* la consideración de los efectos de los componentes genéticos ancestrales y otras variables en los análisis de asociación, permitió la identificación de esta para 8 variantes en 7 genes implicados en SM y otros rasgos asociados, los niveles de insulina, HOMA-IR, HOMA-S y HOMA-B, para esta muestra de población. *Discusión y conclusión:* algunas de las variantes asociadas lo estuvieron a más de uno de los rasgos de RI, particularmente las variantes evaluadas en el factor de transcripción KLF14 presentaron relación con un mayor número de rasgos, lo que confirma su papel como un importante regulador de distintos procesos metabólicos. El hecho de que variantes en genes implicados en procesos como el transporte de lípidos (ABCA1) o la obesidad (FTO) hubieran mostrado asociación a distintos aspectos de RI refleja la interdependencia entre los procesos que llevan a SM.

## EFFECTO DE LA COMPOSICIÓN GENÉTICA ANCESTRAL SOBRE EL CÁNCER CERVICAL

Lopera-Mayo EA<sup>1</sup>; Flórez V<sup>1</sup>; Baena A<sup>1</sup>, Bedoya A<sup>1</sup>, Duque C<sup>1</sup>, Bedoya G<sup>1</sup>, Sánchez GI<sup>1</sup>

1 Universidad de Antioquia, Grupo de Infección y Cáncer.

Contacto: ealopera@gmail.com

*Introducción:* se ha observado mayor riesgo de cáncer de cuello uterino (CaCu) en mujeres de origen africano y amerindio. Se desconoce si esta relación obedece a las conductas de riesgo o a variaciones genéticas. *Objetivo:* estimar el riesgo de CaCu asociado a los componentes ancestrales genéticos en Colombia. *Materiales y métodos:* se incluyeron 148 casos (mujeres con diagnóstico histológico confirmado de CIN3/CEC) y 187 controles (mujeres con citología normal o de bajo grado, emparejados por frecuencia con los casos por edad y lugar de nacimiento). ADN de células de sangre periférica fue genotipificado con 106 marcadores informativos de ancestría. Datos de variables sociodemográficas, comportamiento sexual, paridad y uso del cigarrillo se obtuvieron mediante un cuestionario estandarizado. Se estimaron los componentes genéticos ancestrales a nivel individual mediante un modelo de probabilidad bayesiana usando el software ADMIXMAP 3.7. Razones de disparidad (ORs) e intervalos de confianza del 95% (IC 95%) de la ancestría genética modelada como una variable categórica y continua (con cada unidad de cambio representando un aumento del 25% en la ascendencia africana) se estimaron mediante regresión logística crudo y ajustando por los factores de riesgo conocidos. La asociación de los factores de riesgo y la ancestría genética en casos o controles se evaluó mediante la prueba exacta de Fisher (variables categóricas) y ANOVA (variables continuas). *Resultados:* se encontró un incremento del riesgo de CaCu (OR=1.45, IC95% = 1.03-2.04) por cada 25% de aumento del componente ancestral africano. Tomando como referencia la categoría 0-25%, el riesgo se incrementó (OR= 3.50 (IC95% = 1.22-10.1) cuando el componente ancestral africano fue  $\geq 51\%$ . Estos valores perdieron significancia al ajustar por los factores de riesgo conocidos aunque la asociación permaneció marginal ( $p=0.07$ ). Se observó asociación de la ancestría africana con lugar de nacimiento ( $p = 0,001$ ) y uso de anticonceptivos ( $p = 0,008$ ) en los casos de cáncer cervical. *Discusión y conclusión:* se observó que el componente ancestral africano incrementa el riesgo de cáncer de cuello uterino. Esta relación puede ser explicada en parte por algunas variables sociodemográficas tales como el lugar de nacimiento o el uso de anticonceptivos orales.

## EXPLORACIÓN DE BASES DE DATOS INSTITUCIONALES EN BÚSQUEDA DE ENFERMEDADES GENÉTICAS EN CARTAGENA DE INDIAS

**Malambo-García D<sup>1</sup>; Mora-García G<sup>1</sup>; López-Saleme R<sup>1</sup>; Gómez-Camargo D<sup>1</sup>**

1 Universidad de Cartagena.

Contacto: dacialisabel@gmail.com

*Introducción:* en Cartagena durante los últimos 15 años se han realizado algunas investigaciones que exploran casos de enfermedades genéticas y malformaciones congénitas. Segundo Bernal (2008) hacia el año 2025 la cantidad de colombianos con enfermedades genéticas podría llegar a 2'866.000 personas; las enfermedades genéticas y muchas de las malformaciones congénitas son poco frecuentes; producen alta morbilidad, discapacidad y mortalidad. La Ley 1392 de 2010 en Colombia protege la salud y bienestar de las personas con enfermedades huérfanas (la mayoría son enfermedades genéticas). ¿Qué tipo de enfermedades genéticas se están reportando en los establecimientos de salud en Cartagena de Indias? *Objetivo:* estimar la frecuencia de enfermedades genéticas en los Registros Individuales de Procedimientos en Salud (RIPS) proporcionados por el Departamento Administrativo Distrital de Salud (DADIS) de Cartagena. *Materiales y métodos:* se realizó un estudio descriptivo, a partir de los RIPS de los años 2003, 2009 y 2010, reportados por 6 EPS y 22 IPS. Los archivos suman 4.117.331 entradas. Cada usuario fue diferenciado por su documento de identidad. Considerando que un mismo paciente puede solicitar asistencia en múltiples ocasiones, las entradas repetidas fueron suprimidas. Finalmente, el estudio contó con 1.121.053 registros. Las enfermedades raras de origen genético fueron identificadas por los códigos de la Clasificación Internacional de Enfermedades 10(CIE-10). Con estos datos fueron estimadas las frecuencias absolutas y relativas de cada enfermedad rara reportada en ORPHANET. *Resultados:* se encontraron 98 casos de enfermedades de origen genético, clasificadas en 11 enfermedades diferentes. Las más frecuentes fueron Microcefalia (n=32), atresia esofágica (n=25), polidactilia (n=23), y sindactilia (n=8). *Discusión y conclusión:* la prevalencia de enfermedades raras de origen genético en Cartagena se estimó en 0,09 mostrando un comportamiento similar para todas las enfermedades más frecuentes en Europa y dista en casos como la sindactilia y polidactilia. Se brinda avances en el conocimiento del impacto de algunas enfermedades genéticas en Cartagena que podrían ser la base para estudios futuros sobre prevalencia, programas de vigilancia epidemiológica además del impacto de las admisiones y costos hospitalarios de las manifestaciones en la salud de personas con enfermedades genéticas.

## ANÁLISIS FILOGENÉTICO DE LA ARILSULFATASA A

**Echeverri-Peña OY<sup>1</sup>; Barrera LA<sup>1</sup>; Montaño AM<sup>1,2,3</sup>**

1 Instituto de Errores Innatos del Metabolismo, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia. 2 Department of Pediatrics, Division of Medical Genetics, School of Medicine, Saint Louis University, St. Louis, MO, USA. Department of Pediatrics, Divisions of Allergy & Immunology, School of Medicine, Saint Louis University, St Louis, MO, USA. 3 Department of Biochemistry and Molecular Biology, School of Medicine, Saint Louis University, St. Louis, MO, USA.

Contacto: oyecheve@javeriana.edu.co

*Introducción:* la mielina es responsable de la trasmisión eficiente del impulso nervioso, a lo largo de la evolución sus procesos tanto de formación como de degradación han sido orientados a lograr una precisión de respuesta cada vez mayor. *Objetivo:* Arilsulfatasa A (ARSA) es la enzima encargada de iniciar la degradación de la mielina, por lo que su estudio filogenético permitirá apreciar si sus cambios evolutivos están relacionados con los momentos en los cuales se presentaron los grandes cambios en la eficiencia de la mielina. *Materiales y métodos:* mediante herramientas computacionales se realizó la reconstrucción filogenética de la enzima Arilsulfatasa-A en cordados y se establecieron las presiones evolutivas a las que ha estado sometida y los momentos en los cuales dichas presiones ocurrieron. Se hizo análisis filogenético de ARSA utilizando, 29 secuencias disponibles en las bases de datos NCBI y Ensembl equivalente a una historia evolutiva de aproximadamente 900 MA. Se seleccionaron especies del phylum chordata, utilizando un hemicordado (*Saccoglossus kowalevskii*) como out-group. Los alineamientos iniciales para aminoácidos y nucleótidos se realizaron por BioEdit®; una vez ajustado manualmente el alineamiento inicial, se realizó la reconstrucción de la filogenia utilizando MEGA5®, se empleó el test de Tajima como prueba de neutralidad. La reconstrucción ancestral y el estudio de presión de selección fueron realizados utilizando Datamonkey®. *Resultados:* la filogenia construida por el método de Neiborn- Joining mostró clara separación de acuerdo al Orden de las especies: primates, roedores, peces y otras especies primitivas; con una rápida velocidad de evolución para los dos últimos grupos; el test de Tajima mostró tendencia a selección positiva ( $D=2.3367$ ) con una relación  $dN/dS=0.2883$ . Los distintos algoritmos utilizados mostraron cuatro puntos de selección positiva en la secuencia de ARSA (posiciones 5, 49,386 y 478), la reconstrucción ancestral para estos puntos mostró que los principales cambios no-sinónimos ocurrieron desde los peces y/o desde especies más primitivas. *Discusión y conclusión:* si bien la ARSA es una enzima conservada evolutivamente, los resultados muestran que su secuencia está sometida a presiones evolutivas positivas que coinciden con los grandes cambios observados evolutivamente en la capacidad de respuesta del sistema nervioso en términos de velocidad y precisión.

## ACIDEMIA METILMALÓNICA: TRATAMIENTO NUTRICIONAL EN DOS PACIENTES

**Cuellar-Fernández Y<sup>1</sup>, Márquez W<sup>2</sup>, Ospina S<sup>3</sup>**

1 Centro de Enfermedades Metabólicas Hereditarias Ltda. 2 Fundación Hospital de la Misericordia. 3 Grupo Saludcoop.

Contacto: ymcuellar@colsanitas.com

*Introducción:* la acidemia metilmalónica (AM) es causada por la deficiencia en la metil malonil coA mutasa o por alteración del sistema cofactor (cianocobalamina), involucrados en el catabolismo principalmente de los aminoácidos metionina, treonina, valina e isoleucina *Objetivo:* describir el manejo de 2 pacientes con el diagnóstico de la enfermedad. *Materiales y métodos:* primer paciente: femenino de 2 años 5 meses, cuadro desde los 3 meses de acidosis metabólica persistente dx ATR, manejo con bicarbonato dx AM- A los 28 meses. Peso: 9.3kg (P5-10), Talla: 73,5 cm (P5), P/T: (P50), consumo de 152 calorías/Kg/día, 4,5 gramos de proteína/kg/d, con ingesta de MTVI entre 2,5 a 3 veces lo recomendado según edad. Con Desnutrición Crónica. Se inicia manejo nutricional con restricción de proteínas naturales a 0.8 g/kg/día y completando el requerimiento proteico con una Formula especial libre de MTVI, suplemento con carnitina y vitamina B12, Seguimiento a 3 años, buena adherencia al manejo logrando recuperación de la talla, conservándose el peso y el IMC. Segundo paciente: masculino de 12 meses con historia de asfixia neonatal. Cursa con hipotonía más déficit ponderal, con retroceso del DSM y acidosis metabólica en episodios de infección con dx de AM a los 12 meses Peso: 7.8 kg, (<P3), Talla: 73.5 cm, (P3), inicio de manejo nutricional con recuperación del peso y talla y mejoría del DSM, Peso: 9,6 kg, (P15), Talla: 73.5 cm, (P15). *Discusión y conclusión:* el inicio temprano del manejo nutricional disminuye las complicaciones y mejora el estado nutricional.

## REPORTE DE TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO NUTRICIONAL EN CINCO PACIENTES CON ACIDEMIA ISOVALÉRICA

**Cuellar-Fernández Y<sup>1</sup>; Márquez W<sup>2</sup>; Ospina S<sup>3</sup>; Espinosa E<sup>4</sup>; Echeverri O<sup>1</sup>**

1 Centro de Enfermedades Metabólicas Hereditarias Ltda. 2 Fundación Hospital de la Misericordia. 3 Grupo Saludcoop. 4 Hospital Militar Central.

Contacto: ymcuellar@colsanitas.com

*Introducción:* la Acidemia Isovalérica (AIV) es debida a la deficiencia de la enzima isovaleril CoA deshidrogenada, primer paso en el catabolismo de la leucina (leu). Clínicamente: forma aguda neonatal con severa acidosis metabólica o intermitente, con un olor característico a pies sudados. *Objetivo:* describir 5 pacientes con dx de AIV. *Materiales y métodos:* reporte de cinco pacientes, clínica desde el periodo neonatal de acidosis metabólica, baja ganancia ponderoestatural e infecciones a repetición y un olor característico, con diagnóstico médico entre los 14 meses y 12 años. Inicio del manejo nutricional entre 2 meses a 4 años después del diagnóstico, un paciente sin alteración neurológica, los otros cuatro presentan retardo mental leve a moderado. Inició tratamiento nu-

tricional con restricción en aporte de leucina, leche de formula sin leucina y suplemento de carnitina y glicina. *Resultados:* recuperación en velocidad de crecimiento pondoestatural en 4 casos, el otro sin adherencia al manejo nutricional y con deterioro general, disminución de las crisis y sin el olor referido. *Discusión y conclusión:* el diagnóstico precoz cambia el curso natural de la enfermedad, el control de la enfermedad disminuye las crisis en los pacientes con secuelas neurológicas. Es primordial la educación para que los diagnósticos se realicen de manera temprana.

## EFFECTO IATROGÉNICO DE LA SUSPENSIÓN DE AMINOÁCIDOS DE CADENA RAMIFICADA AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO EN DOS PACIENTES CON ENFERMEDAD DE LA ORINA CON OLOR A JARABE DE ARCE (MSUD)

**Cuellar Y<sup>1</sup>; Ospina S<sup>1</sup>; Villamizar I<sup>2</sup>; Guevara J<sup>3</sup>**

1 Centro de Enfermedades Metabólicas Hereditarias Ltda., Hospital Cardiovascular de Bucaramanga. 2 Instituto de Errores Innatos del Metabolismo, Pontificia Universidad Javeriana.

Contacto: ymcuellar@colsanitas.com

*Introducción:* la enfermedad de la Orina con olor a Jarabe de Arce, causada por la deficiencia del complejo enzimático:  $\alpha$ -cetoácido deshidrogenasa de cadena ramificada involucrada en la descarboxilación oxidativa de los aminoácidos leucina, isoleucina y valina, produciendo su acumulación y sus  $\alpha$ -cetoácidos. *Objetivo:* describir efectos por suspensión del aporte de leucina, isoleucina y valina en dos pacientes con MSUD. *Materiales y métodos:* Análisis retrospectivo de dos pacientes con diagnóstico de MSUD. *Resultados:* dos pacientes nacidos a término, debut entre 8 y 10 días de vida, con hiporexia, letargia, hipoactividad, llanto frecuente, orina de olor fétido, hipoglicemia, sospechan infección y EIM, cursan con deterioro neurológico requiriendo ventilación mecánica en ambos casos. Toman laboratorios, inician restricción proteica. Primer paciente: al mes de ingreso confirman diagnóstico de MSUD, leucina de 1957 mmol/ml, se ajusta manejo nutricional con aporte de 0,8 g/kg/día de proteínas y 130 cal/kg/día, mientras llega fórmula especializada libre de AARC, la cual es iniciada sin indicación de nutricionista como única fuente de alimentación durante 20 días. Segundo paciente: suspenden aporte de proteínas durante 37 días, aportando grasas y carbohidratos cuando ácidos orgánicos confirman MSUD. Aparecieron lesiones descamativas en piel, diarrea persistente, disminución en velocidad de crecimiento pondoestatural; consultan por este cuadro, se ajusta nutricionalmente iniciando aporte de AARC, logrando recuperación de lesiones en piel, diarrea y velocidad de crecimiento con normalización de valores de aminoácidos en plasma. *Discusión y conclusión:* en los EIM no se debe suspender aporte de A.A. involucrados en la vía metabólica durante manejo crónico, sus deficiencias pueden causar patologías asociadas.

## ACIDEMIA PROPIÓNICA DIAGNÓSTICO, MANEJO Y SEGUIMIENTO

**Cuellar Y<sup>2,3</sup>; Ospina S<sup>1,2</sup>; Rodríguez M<sup>1</sup>; Restrepo N<sup>3</sup>**

1 Clínica Jorge Piñeros Corpas de Saludcoop. 2 Centro de Enfermedades Metabólicas Hereditarias Ltda. 3 Clínica Universitaria Colombia. Contacto: ymcuellar@colsanitas.com

*Introducción:* la acidemia propiónica (AP) es causada por la deficiencia de la enzima porpionil CoA carboxilasa mitocondrial, la cual cataliza la conversión de propionil CoA a metilmalonil CoA paso esencial en el metabolismo de metionina, treonina, isoleucina , valina (MYVI) y ácidos grasos de cadena larga impar. Las clínicas son secundarias a la acidosis metabólica, cetonemia, cetonuria, hipoglicemia e hiperamonemia. Clínicamente hay 3 formas: neonatal, crónica intermitente y lentamente progresiva. *Objetivo:* describir dos casos clínicos. *Materiales y métodos:* primer paciente: lactante Femenino de 3.5 meses, clínica desde RN de hiporexia a los 4 días de vida, dificultad respiratoria dx acidosis más desnutrición, hospitalizada 8 días. Consulta semanalmente por hiporexia, hipotonía, vómito y somnolencia; a los 2.5 meses es hospitalizada por convulsiones y pancitopenia. Estudios con acidosis metabólica, anión gap elevado, ácidos orgánicos compatibles con AP. Segundo paciente: lactante masculino de 3 meses de vida, antecedente de premurez, 32 semanas, cursa hipotonía, DNT y pancitopenia; hospitalizado por falla de medro en estudios: Hiperamonemia y ácidos orgánicos compatibles con AP. Manejo con restricción de proteínas, carnitina, suplemento de calcio, hierro y vitaminas. El primer paciente manejo a los 9 meses con fórmula libre de MTVI y el segundo paciente, a los 3 meses. Ambos han mejorado su estado nutricional y su DSM. *Discusión y conclusión:* un diagnóstico tardío e interrumpido comprometen el DSM, neurológico y nutricional del paciente.

## EXPERIENCIA EN COLOMBIA DE 10 AÑOS EN EL MANEJO NUTRICIONAL DE ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO

**Cuellar Y<sup>1</sup>; Ospina S<sup>2</sup>; Márquez W<sup>3</sup>; Espinosa E<sup>4</sup>; Barrera L<sup>5</sup>; Echeverry O<sup>5</sup>; Morales I<sup>5</sup>; Uribe A<sup>6</sup>; Fajardo A<sup>7</sup>**

1 Centro de Enfermedades Metabólicas Hereditarias Ltda., Clínica Universitaria Colombia. 2 Clínica Jorge Piñeros Corpas de Saludcoop. 3 Instituto de Errores Innatos del Metabolismo, Pontificia Universidad Javeriana. 4 Fundación Hospital de la Misericordia. 5 Hospital Militar Central. 6 Centro de Investigaciones en Bioquímica de la Universidad de los Andes. 7 Fundación Santa Fe de Bogotá.

*Introducción:* los errores innatos del metabolismo (EIM) son causados por defectos en la actividad de una proteína o cofactor que ejercen funciones irremplazables en el metabolismo celular. Los síntomas pueden presentarse desde el periodo neonatal, la adolescencia o edad adulta, con signos y síntomas variables que pueden semejar otras patologías, retardando el diagnóstico y el tratamiento, lo cual puede dejar secuelas irreparables. El manejo nutricional se convierte en el pilar de algunos EIM, en otros es coadyuvante mejorando su calidad de vida. *Objetivo:* describir la importancia del manejo nutricional en algunos EIM para lograr un adecuado control metabólico y mejorar, mantener o prevenir deterioro nutricional. *Materiales y métodos:* análisis retrospectivos

de pacientes manejados en la consulta nutricional especializada en EIM, remitidos por diferentes especialidades. Se realizó valoración nutricional inicial, prescripción del tratamiento nutricional con fórmulas especializadas y/o modificación de la dieta, administración de nutrientes condicionalmente esenciales y educación alimentaria. Se realizó seguimiento con ajustes de acuerdo a la evolución antropométrica y bioquímica. *Resultados:* evaluación en 69 pacientes remitidos, edades entre un mes a 40 años. De estos han tenido seguimiento 58 pacientes: 2 fallecieron por su enfermedad de base y nueve no tuvieron continuidad en la consulta, observando mejoría nutricional y clínica en 57 pacientes dada por recuperación en el estado nutricional y clínico según la patología de base. *Discusión y conclusión:* el manejo nutricional temprano y adecuado disminuye la morbimortalidad en los pacientes con EIM. El soporte familiar y la adherencia al manejo juegan el papel más importante dentro del tratamiento.

## EFFECTO DE UNA DIETA HIPERPROTEICA EN OCHO PACIENTES COLOMBIANOS CON ENFERMEDAD DE POMPE DE PRESENTACIÓN TARDÍA EN TERAPIA DE REMPLAZO ENZIMÁTICO

**Cuellar Y<sup>1,5</sup>; Ospina S<sup>1</sup>; Baños I<sup>2</sup>; Castellanos J<sup>3</sup>; Rueda M<sup>4</sup>**

1 Centro de Enfermedades Metabólicas Hereditarias Ltda., Clínica Universitaria Colombia. 2 Clínica Universitaria San Juan de Dios, Clínica Jorge Piñeros Corpas de Saludcoop. 3 Fundación Cardiovascular de Bucaramanga, Instituto de Errores Innatos del Metabolismo de la Pontificia Universidad Javeriana. 4 Clínica Universitaria Colombia.

*Introducción:* observaciones realizadas en pacientes con enfermedad de Pompe de presentación tardía, han postulado que el catabolismo proteico tiene un rol importante en la miopatía. Además de disminuir los depósitos de glucógeno, el manejo nutricional debe aumentar los aminoácidos disponibles como fuente energética para el músculo, conllevando a disminución del catabolismo muscular y mejorando la fuerza muscular, tolerancia al ejercicio y recuperación nutricional. *Objetivo:* observar el efecto de una dieta con alto aporte de proteínas y calorías sobre el estado nutricional en pacientes con enfermedad de Pompe. *Materiales y métodos:* seguimiento nutricional a 8 pacientes con enfermedad de Pompe; incluía antropometría y anamnesis alimentaria, con hallazgos se ajustó manejo nutricional, adecuando calorías y nutrientes según objetivo nutricional en cada paciente, siempre aporte proteico entre 20 al 25% del VCT. *Resultados:* pacientes con presentación tardía, entre 10 a 40 años, se realizó seguimiento nutricional a 7 de los 8 pacientes que inicialmente se valoraron. Durante el tratamiento se observó mayor tolerancia al ejercicio en 6 de los 7 pacientes, disminución del requerimiento ventilatorio en 2 de 2 pacientes con este tratamiento; aumento del índice de masa corporal  $P=0,003$ , estadísticamente significativo; aumento en la circunferencia del brazo  $P=0,006$ , reserva muscular del brazo  $P=0,149$  y pliegue de tríceps  $P=0,0764$ . *Discusión y conclusión:* una dieta con alto aporte de proteínas y calorías contribuye a mejorar el estado nutricional y la función muscular, optimizando los resultados de la terapia de remplazo enzimático y mejorando la calidad de vida de estos pacientes.

## ACIDEMIAS ORGÁNICAS UNA REALIDAD EN NUESTRO MEDIO

**Echeverri-Peña OY<sup>1</sup>; Guevara J<sup>1</sup>; Pulido F<sup>2</sup>**

1 Instituto de Errores Innatos del Metabolismo, Pontificia Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá. 2 Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá.

Contacto: oyecheve@javeriana.edu.co

*Introducción:* las acidemias orgánicas son enfermedades raras con un amplio espectro de edades de inicio y manifestaciones clínicas que en general son poco específicas, haciendo de su diagnóstico un reto para el personal médico. El diagnóstico bioquímico se realiza mediante la detección de perfiles de ácidos orgánicos anormales en muestra de orina mediante cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (GC/MS), método que se estableció en países desarrollados desde la década de los 80. Colombia dispone de esta tecnología para uso clínico desde la década de los 90. *Objetivo:* describir la acidemias orgánicas encontradas durante los últimos 12 años en el Instituto de Errores Innatos del Metabolismo. *Materiales y métodos:* análisis retrospectivo de los resultados de las muestras remitidas al Instituto de Errores Innatos del Metabolismo para análisis de Ácidos Orgánicos en orina. *Resultados:* se procesaron 1505 muestras encontrándose perfiles sugestivos de acidemia orgánica en el 32%, de las cuales solo fue posible confirmar la existencia de 123 (~8.8%) acidemias orgánicas; sin embargo, se observó que hasta un 80% de los perfiles anormales no fue concluyente para una patología en particular. Las acidemias orgánicas más frecuentes fueron la Isovalérica y la Metilmalónica. También se diagnosticaron entidades raras dada su baja incidencia a nivel mundial, tales como acidemia 2-hidroxiglutárica, piroglutámica, metilglutacónica, deficiencia de cetotiolasa, entre otras. *Discusión y conclusión:* las acidemias orgánicas constituyen urgencias médicas, ya que su diagnóstico oportuno permite, en la mayoría de los casos, la implementación de manejo nutricional que resulta en el control del cuadro clínico, mucha veces incluso puede lograrse la reversión de las lesiones iniciales, mejorando la calidad de vida del individuo. Los datos encontrados por nosotros están acordes con los datos reportados por la literatura mundial donde se describe que para una población de alto riesgo, la ocurrencia de un error innato del metabolismo se confirma en cerca de un 10% de los pacientes evaluados. En este trabajo se pone de manifiesto los casos diagnosticados, su presentación clínica, las dificultades y los retos como una radiografía de la situación actual del diagnóstico de estas patologías en nuestro medio.

## LA MUTACIÓN IVS8-1G>C EN EL GEN DE LA 7 DEHIDROCOLESTEROL REDUCTASA CONFIRMA UN CASO CON DIAGNÓSTICO GENÉTICO CLÍNICO DE SÍNDROME DE SMITH-LEMLI-OPITZ

Acosta-Aragón MA<sup>1</sup>; Correa LN<sup>2</sup>

1 M.D., M.Sc. Genética Clínica. Ph.D. Genética de Poblaciones 2 Hospital de la Misericordia, Bogotá, Colombia.

**Introducción:** se trata de un desorden hereditario del metabolismo del colesterol congénito, asociado a múltiples dismorfismos. Esta condición genética autosómica recesiva es debida al déficit o ausencia de la actividad de la enzima microsomal 7 —dehidrocolesterol delta 7— reductasa, enzima que cataliza el paso final en la síntesis del colesterol. Su incidencia es de 1 por cada 40.000 niños. **Objetivo:** caracterización clínica y bioquímica de un paciente colombiano con síndrome de Smith-Lemli-Opitz, posiblemente el primero que ha sido publicado hasta el momento en el país. **Materiales y métodos:** se evaluó al paciente para realizar su historia médica y un examen clínico completo. La historia familiar y el tipo de herencia se obtuvieron mediante interrogatorio con la familia del caso índice. Se confirma el diagnóstico clínico inicial mediante exámenes paraclínicos que incluyeron la confirmación final molecular para identificar la mutación. **Descripción del Caso:** Paciente masculino actualmente con tres años de edad, procedente de Popayán, Cauca; padres de grupo poblacional mestizo, no consanguíneos; producto del primer embarazo de una madre G1P0C1A0 que realizó control prenatal, cesárea por presentación podálica a las 37 semanas; peso al nacer 2800 g., Talla 47 cms, PC: 32 cms, PT: 32 cms; desde el momento del nacimiento hipoactividad y succión débil, diagnóstico de ductus arterioso persistente el cual evolucionó favorablemente. Evaluado por Genética Clínica se encuentran entre otros hallazgos dismórficos, retraso en el crecimiento, microcefalia, epicanto, estrabismo, puente nasal ancho, nariz pequeña con narinas antevertidas, pabellones con baja implantación y pequeños, boca con comisuras dirigidas hacia abajo, paladar alto, micrognatia, con cuello corto, hipospadias, micropene, clinodactilia bilateral en manos con sindactilia entre segundo y tercer artejo de ambos pies. La cuantificación del precursor 7-dehidrocolesterol mostró valores de 212,00 ug/ml (rango de referencia: 0.04-0.36). Exámenes para-clínicos complementarios mostraban bajos niveles de colesterol sérico y de las lipoproteínas séricas transportadoras: Colesterol LDL 31.2 mg/dl (60-180 mg/dl) Colesterol HDL 33 mg/dl (35-70 mg/dl), Colesterol VLDL 15.72 mg/dl, Colesterol Total 80 mg/dl (140-200 mg/dl). Triglicéridos 78.60 mg/dl (35-150 mg/dl). Pruebas tiroideas normales. Los potenciales auditivos mostraron compromiso auditivo derecho moderado de tipo neurosensorial. TAC cerebral simple normal. Se lleva a cabo secuenciación del gen, reportándose mutación positiva en el sitio de corte y empalme del intrón 8 del gen de la DHCR7. **Discusión y conclusión:** dado que se trata de un error congénito del metabolismo del colesterol cuyas consecuencias en el fenotipo humano son la disfunción sicomotora progresiva y el retardo en el crecimiento, esta entidad deberá ser considerada dentro de los diagnósticos diferenciales del recién nacido con hipotonía y en la infancia con aquellos que llevan hipotonía y retardo sicomotor, especialmente si están acompañados de dismorfismos. Hay reportadas 30 mutaciones diferentes en el gen DHCR7 (cambio de sentido, sin sentido y mutaciones en sitios de corte y empalme) pero sólo seis de estas mutaciones han sido encontradas en el 60% de los pacientes. En consecuencia, se realizó la secuenciación del gen

7 DHC7, con el fin de confirmar el diagnóstico y establecer si existe correlación fenotípica. En igual forma, será fundamental realizar el asesoramiento genético a los padres y proporcionar al niño las terapias apropiadas con los recursos existentes (dieta, suplementación con colesterol), con el fin de mejorar el fenotipo bioquímico y proporcionar un depósito de colesterol que sea transportado a los tejidos. Se podrá intentar incrementar la absorción exógena del colesterol y disminuir los niveles de sus precursores, por medio de las estatinas y otras drogas.

## ANÁLISIS RESTROSPECTIVO DE LAS ENFERMEDADES PEROXISOMALES EN EL INSTITUTO DE ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO

**Echeverri-Peña OY<sup>1</sup>; Pulido NF<sup>1</sup>; Guevara J<sup>1</sup>; Espinosa E<sup>1</sup>; Contreras G<sup>2</sup>; Sánchez Y<sup>3</sup>**

1 Instituto de Errores Innatos del Metabolismo, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá. 2 Universidad Industrial de Santander. 3 Hospital San Rafael, Tunja.

*Introducción:* el peroxisoma es un organelo celular, cuyas funciones principales son el catabolismo de ácidos grasos de cadena muy larga (VLCFA), síntesis de plasmalógenos, ácidos biliares, entre otras. Las enfermedades peroxisomales son patologías hereditarias consecuencia de alteraciones en la función de este organelo, ya sea por biogénesis anormal o deficiencia de una enzima puntual. Aunque en general son enfermedades poco frecuentes, algunas de ellas, como la Adrenoleuco-distrofia ligada a X (X-ALD), son de los errores innatos del metabolismo más frecuentes con una incidencia alrededor de 1:16.000. Estas enfermedades constituyen un grupo clínicamente heterogéneo, con amplio rango de edad de presentación y severidad; sin embargo, desde el punto de vista bioquímico el diagnóstico es común a la mayoría y se fundamenta en el análisis cuantitativo del perfil plasmático de VLCFA. *Objetivo:* describir las características clínicas de las enfermedades peroxisomales identificadas durante los años 2010-2012 en el Instituto de Errores Innatos del Metabolismo mediante análisis de VLCFA, remitidos al Kennedy Krieger Institute-Baltimore. USA. *Materiales y métodos:* análisis retrospectivo. *Resultados:* entre los años 2010-2012 fueron remitidos 114 muestras de pacientes para procesamiento de VLCFA, los cuales permitieron confirmar tres casos de X-ALD y una condrodisplasia rizomélica punctata. En los pacientes positivos se observa desde presentaciones clínicas clásicas, acompañadas de imágenes e historia familiar, hasta una presentación atípica sin síntomas clínicos específicos de la enfermedad. *Discusión y conclusión:* la medición de VLCFA constituye una herramienta confiable en el análisis bioquímico de estas enfermedades, permitiendo incluso el diagnóstico definitivo en muchas de ellas. En este reporte, llama la atención el bajo número de casos positivos encontrados, si se tiene en cuenta en primer lugar que enfermedades como la X-ALD son de los errores innatos del metabolismo (EIM) más frecuentes y en segundo lugar, que en la literatura se reporta que en población de alto riesgo el número de afectados por un EIM es cercano al 10%. Esto lleva a pensar que aún es necesario difundir entre el personal de salud información de estas patologías que permitan una mejor orientación de los pacientes, ya que se trata de un análisis costoso y demorado.

## FACTORES DEMOGRÁFICOS, CLÍNICOS Y GENÉTICOS ASOCIADOS CON RESPUESTA A METADONA EN ADICTOS A HEROÍNA

**Beltrán-Angarita L<sup>1</sup>; Isaza CA<sup>1</sup>; Henao J<sup>1</sup>; Sepúlveda AM<sup>1</sup>**

1 Universidad Tecnológica de Pereira, Grupo de investigación en Farmacogenética.

*Introducción:* el tratamiento de mantenimiento con metadona (TMM) es la estrategia más aplicada mundialmente para el manejo de adictos a heroína, pero tiene alta tasa de fracaso, debido al desconocimiento de los factores genéticos y no genéticos influyentes en la respuesta a metadona. *Objetivo:* determinar la contribución de variables demográficas, clínicas y genéticas en la respuesta a la metadona y en las concentraciones séricas de metadona en pacientes en TMM. *Materiales y métodos:* se incorporaron al estudio 80 heroinómanos entre 18 y 40 años, de ambos sexos, que vienen recibiendo metadona en forma supervisada y que por lo menos en las últimas dos semanas no tuvieron interrupción de la medicación ni cambios en las dosis de metadona y se sometieron a un test semanal de identificación de heroína en orina. Se registró la edad, género, índice de masa corporal, tiempo de abuso, adicción a otras drogas, problemas legales, tiempo de permanencia en el TMM, dosis diaria actual de metadona, comorbilidad y comedicación. Se realizó genotipificación de polimorfismos candidatos de los genes CYP2B6, ABCB1, SLC6A3, ARRB2, GRIN1, OPRM1 y POR mediante PCR Real-Time y cuantificación de enantiómeros de metadona mediante HPLC-DAD. Los análisis estadísticos se llevaron a cabo con el programa SPSS. *Resultados:* 49 (61,25%) pacientes se clasificaron como respondedores y 31 (38,75%) pacientes como no respondedores al tratamiento. Diferencias significativas entre respondedores y no respondedores fueron encontradas en relación con el genotipo del SNP rs2301364 del gen GRIN1 ( $p=0,02$ ). Se encontró una correlación entre la dosis y las concentraciones de R, S y RS-metadona ( $p<0,001$ ). No se encontraron diferencias significativas en las concentraciones de metadona en relación con el genotipo. *Discusión y conclusión:* los resultados indican que el polimorfismo rs2301364 del gen GRIN1, está asociado con respuesta al TMM.

## VARIANTES GENÉTICAS ASOCIADAS CON CONDUCTA ADICTIVA EN COLOMBIANOS ADICTOS Y NO ADICTOS A HEROÍNA O COCAÍNA

**Beltrán-Angarita L<sup>1</sup>; Isaza C<sup>1</sup>; Henao J<sup>1</sup>; Porras L<sup>1</sup>; González M<sup>1</sup>; Cruz R<sup>2</sup>**

1 Universidad Tecnológica de Pereira, Facultad de Ciencias de la Salud. 2 Universidad de Santiago de Compostela.

*Introducción:* la farmacodependencia está influenciada por factores psico-sociales, fisiológicos, genéticos y farmacológicos. Parte de la investigación se enfoca en la búsqueda de marcadores genéticos que influyan en la vulnerabilidad para la adquisición de la adicción, su persistencia y la propensión a las recaídas, lo que redundará en una mejor fundamentación científica de los programas de prevención y atención a drogadictos. *Objetivo:* determinar la prevalencia y comparar

marcadores genéticos involucrados en conducta adictiva en un grupo de adictos a cocaína/crack o heroína y en un grupo control de no adictos apareados por género, edad y etnicidad. *Materiales y métodos:* 120 varones adictos y 120 no adictos fueron encuestados y genotipificados para 18 alelos de los genes OPRM1, D $\beta$ H, DRD2, DRD4, SLC6A3, SLC6A4, ABCB1 y CYP2B6. Para la identificación de los diferentes alelos se utilizaron las técnicas de minisecuenciación y multiplex PCR. La etnicidad de casos y controles fue analizada con 61 marcadores ancestro-informativos. *Resultados:* la edad de inicio en el consumo de heroína o derivados de la coca fue de  $16,5 \pm 6$  años y el 99,2% de ellos eran policonsumidores. Los controles y los adictos pertenecen al mismo grupo étnico. Diferencias significativas entre adictos y controles fueron encontradas en relación con escolaridad ( $p < 0,001$ ), estado civil ( $p < 0,001$ ), seguridad social ( $p < 0,001$ ) e historia familiar de drogadicción ( $p < 0,001$ ), genotipo int8-VNTR del gen SLC6A3 ( $p = 0,015$ ) y al SNP 3435C>T (rs1045642) del gen ABCB1 ( $p = 0,001$ ). *Discusión y conclusión:* los resultados indican que el polimorfismo VNTR-6R del gen SLC6A3 y el genotipo 3435CC en el gen ABCB1, están asociados con conducta adictiva a heroína o cocaína.

## VARIANTES DE LOS GENES TPMT Y TYMS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

**Soler-Cantera AM<sup>1</sup>, da Luz J<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Facultad de Medicina, Universidad de la República, Montevideo.

*Introducción:* en Uruguay, aproximadamente el 80% de los niños con leucemias atendidos en el Servicio de Hemato-Oncología Pediátrica (SHOP) del Centro Hospitalario Pereira Rosell (CHPR) alcanzan la remisión completa con la quimioterapia convencional, aunque un porcentaje importante puede presentar efectos adversos a corto y/o largo plazo. Los efectos adversos pueden ser debidos a factores ambientales, genéticos o ambos. Variantes en los genes TPMT y TYMS pueden explicar parte de la variación genética al tratamiento. También se ha vinculado una respuesta menos favorable en poblaciones de origen africano, amerindio, e hispano. *Objetivo:* analizar las variantes de genes involucrados en el metabolismo de fármacos administrados en el tratamiento de leucemias pediátricas a pacientes del SHOP. *Materiales y métodos:* se analizó una muestra de 70 pacientes pediátricos con leucemia infoblastica aguda del CHPR y una muestra control de 100 niños sanos. Los alelos del gen TPMT y TYMS se determinaron por técnicas basadas en PCR. *Resultados:* de los 70 pacientes, ocho presentaron un alelo de deficiencia (11,4%). De estos, siete presentaron la variante 3A y uno la variante 2. En la muestra control tres individuos presentaron un alelo de deficiencia (3%), uno con la variante 3C y dos con la 3B. Respecto al gen TYMS, las frecuencias de los genotipos 2R/2R, 2R/3R y 3R/3R fueron 39%, 30% y 31% respectivamente y no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos. *Discusión y conclusión:* la diferencia observada en las frecuencias de TPMT entre la muestra de pacientes y controles puede deberse a diferencias en la ancestralidad de los dos grupos o problemas de muestreo, ya que no se ha reportado que variantes de TPMT sean factores de predisposición para el desarrollo de

leucemias. Adicionalmente, la frecuencia y espectro de mutaciones observadas en pacientes son similares a las observadas en poblaciones de origen europeo (TPMT 3A y TPMT 2). Las frecuencias observadas de las variantes de los genes TMPT y TYMS sugieren que estos podrían explicar parte de los efectos adversos observados en las leucemias así como en otras patologías donde se usen fármacos metabolizados por estos genes.

## CARACTERIZACIÓN GENÉTICO POBLACIONAL DE LA REGIÓN DE TOLIMA-HUILA, COLOMBIA CON STRS AUTOSÓMICOS

**Rojas-Castro MY<sup>1</sup>; Alonso-Morales LA<sup>1</sup>; Casas-Vargas A<sup>1</sup>; Chala-Aldana D<sup>1</sup>; Usaquén-Martínez W<sup>1</sup>**

1 Grupo de Genética de Poblaciones e Identificación, Instituto de Genética, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia.

Contacto: myrojasc@gmail.com

*Introducción:* al hacer estudios de subestructura genética es fundamental conocer la composición étnica de una población. En el caso de Tolima y Huila, su historia, la proporción de ancestría indígena (Pijao, Nasa, Guambiano), el mestizaje con los migrantes colonizadores y la llegada posterior de migrantes de otras regiones del país y extranjeros ha modelado su estructura actual. Es por esta razón que en este trabajo se evalúan hipótesis de subestructura desde el punto de vista histórico y genético. *Materiales y métodos:* se tomaron 387 individuos en varios municipios tanto de Tolima como del Huila, a los cuales se tipificaron para 15 loci STR autosómicos del kit comercial AmpFlSTR® Identifiler. Calculando frecuencias alélicas, heterocigosidad, Equilibrio Hardy Weinberg (EHW) y los estimadores forenses. Adicionalmente, para evaluar subestructura se agruparon los municipios según características socioculturales, así: Norte del Tolima, Tolima, Municipios con ancestría indígena, Huila y Sur Huila, y se les estimó los estadísticos- F, las comparaciones por pares de Fst, el análisis molecular de varianza (AMOVA), análisis factorial de correspondencias (AFC) y la asignación de individuos a poblaciones en el programa STRUCTURE. *Resultados:* se encontró que la población presenta alta diversidad, tanto por sistema como total y está bajo EHW, indicando que es homogénea. Adicionalmente, la baja magnitud y la falta de significancia de los valores de Fst indicaron que la población no se encuentra subestructurada en las agrupaciones planteadas a priori. Este resultado fue confirmado por los demás análisis. *Discusión y conclusión:* aunque en el Tolima y el Huila puedan diferenciarse algunas regiones por características históricas y socioculturales, al evaluar sistemas microsatélites autosómicos no encontramos diferencias genéticas. Encontramos que la población de Tolima y Huila es diversa gracias a su origen multiétnico; no obstante, debido al activo proceso de homogenización no encontramos diferenciación genética.

## MAPPING THE Y CHROMOSOME COMPOSITION OF THE CARIBBEAN DEPARTMENT OF BOLIVAR, COLOMBIA

**Noguera M<sup>1,2</sup>; Gómez V<sup>3</sup>; Álvarez L<sup>3</sup>; Uricoechea<sup>2</sup>; Amorim A<sup>3,4</sup>; Benavides E<sup>8</sup>; Silvera C<sup>7</sup>; Charris M<sup>5</sup>; Briceño I<sup>1,2</sup>; Bernal JE<sup>1</sup>; Gusmão L<sup>3,6</sup>**

1 Pontificia Universidad Javeriana, Instituto de Genética Humana, Facultad de Medicina. Bogotá, Colombia. 2 Universidad de la Sabana, Facultad de Medicina. Bogotá, Colombia. 3 IPATIMUP, Institute of Molecular Pathology and Immunology of the University of Porto, Portugal. 4 Faculty of Sciences, University of Porto, Portugal. 5 Universidad de Cartagena, Colombia. 6 Laboratório de Genética Humana e Médica and Programa de pós-graduação em Genética e Biologia Molecular, Universidade Federal do Pará, Belém, Brazil. 7 Universidad del Norte, Facultad de Medicina. Barranquilla, Colombia. 8 Universidad del Sinú. Cartagena, Colombia.

Contacto: mariacnoguera@gmail.com

*Objectives:* estimate the African, European and Native American paternal contributions in different samples from Bolívar, in the Caribbean Coast of Colombia, to investigate (a) if population substructure exists and (b) how much of the historical African heritage was preserved in admixed and African descendant populations. *Materials and Methods:* forty four Y-SNPs were typed in 175 samples from 5 municipalities of Bolívar Department. Two different samples were collected in the Northern municipality of Mahates: one from the town with the same name, and another from the village of Palenque de San Basilio, well known from having preserved strong African traditions. *Results:* a high diversity of Y-haplogroups was found. In all samples, the sum of European male lineages was higher than 57%, except in Palenque de San Basilio (42%). African lineages accounted for 54% of the chromosomes in this village, being the second most represented group in the other samples, except in the Southern municipality of Pinillos, where 24% of the chromosomes belong to the Native American haplogroup Q1a3a-M3. Genetic differentiation analyses showed significant differences in most pairwise comparisons between Bolívar municipalities, as well as in the comparison between Bolívar and other South American populations. *Conclusions:* The results revealed a genetic substructure inside the Bolívar department that can be attributed to a heterogeneous pattern of admixture. Although Caribbean populations are known to have strong African ancestry, at the paternal side they show a predominant European contribution, which is also high in the Afro-Colombian village of Palenque de San Basilio.

## ESTIMACIÓN DE HEREDABILIDAD Y CORRELACIONES GENÉTICAS EN CARÁCTERES MORFOLÓGICOS Y FISIOLÓGICOS PARA UNA POBLACIÓN DE LA CYCADA ZAMIA OBLIQUA

**Gómez-Lopera N<sup>1</sup>; López-Gallego C<sup>1</sup>; Bedoya-Berrio G<sup>1</sup>**

1 Universidad de Antioquia.

Contacto: natigolo@gmail.com

*Introducción:* para predecir la potencial respuesta a la selección natural de los caracteres cuantitativos en una población se usan parámetros genéticos como la heredabilidad del rasgo y las correlaciones genéticas entre caracteres. Estos parámetros clásicamente se estiman a partir del grado

de semejanza fenotípica entre parientes en una población, pero esta estimación es impráctica en poblaciones naturales de organismos de ciclos de vida larga sin genealogías conocidas. Métodos basados en marcadores genéticos se han convertido en una alternativa para estimar parámetros de genética cuantitativa en poblaciones naturales como el método de Ritland. *Objetivo:* comparar los estimativos de heredabilidad y correlaciones genéticas entre caracteres morfológicos y fisiológicos en una población de la cycada *Zamia obliqua*. *Materiales y métodos:* muestreamos 181 individuos de *Zamia obliqua* y determinamos la varianza y covarianza para ocho rasgos fenotípicos, cuatro morfológicos (altura y diámetro del tallo, número de hojas, longitud de la hoja) y cuatro fisiológicos (área foliar, SLA, densidad estomática, cantidad de clorofila A). Usamos el método de Ritland para obtener estimados de la heredabilidad y correlaciones genéticas para los caracteres. *Resultados:* los rasgos morfológicos presentaron una heredabilidad más alta comparados con los fisiológicos. Por otro lado, no se pudieron obtener estimativos significativos de las correlaciones genéticas entre los rasgos. Sin embargo, usando las correlaciones fenotípicas como indicador de las relaciones genéticas entre rasgos se encontró una mayor correlación entre los caracteres morfológicos que dentro de los fisiológicos o entre rasgos morfológicos y fisiológicos. *Discusión y conclusión:* la baja heredabilidad de los rasgos fisiológicos puede deberse a que estos están expuestos a una mayor selección natural direccional que los morfológicos o a que exhiben alta plasticidad fenotípica. En cuanto a las correlaciones, este patrón podría ser el resultado de una mayor integración funcional entre los caracteres morfológicos en esta población. Este estudio genera información importante sobre parámetros básicos de genética cuantitativa que describen la varianza y covarianza genética para rasgos fenotípicos dentro de una población de una especie de larga vida, al probar algunas hipótesis que comparan la variabilidad de caracteres cuantitativos de distintas categorías como la de los morfológicos y fisiológicos en una población natural.

## ESTUDIO GENÉTICO POBLACIONAL DE DOS POBLACIONES COLOMBIANAS MEDIANTE EL USO DE SECUENCIAS ALU

**Velarde-Hoyos CA<sup>1</sup>; Duque-Vélez CE<sup>1</sup>; Bedoya-Berrio G<sup>1</sup>; Rojas-Montoya W<sup>1</sup>; Hoyos LS<sup>1</sup>**

1 Universidad del Cauca.

Contacto: elcrizdf@gmail.com

*Introducción:* las poblaciones humanas comprenden diferentes historias evolutivas, producto de eventos de demográficos que determinaron diferencias fisiológicas, etiológicas y culturales. Durante la migración de la población humana fuera del continente africano se dieron cambios a nivel de nuestro genoma antecedidos por eventos tales como migraciones, aislamientos, deriva genética, flujo génico, efectores fundadores entre otros. Dichos eventos tuvieron un efecto sobre estas variantes genéticas, evidenciando remarcables diferencias en sus frecuencias entre las poblaciones continentales. Este tipo de variantes genéticas se convierten en una valiosa herramienta en la elucidación de todos estos eventos demográficos y evolutivos que ocurrieron hace miles de años. Se les conoce como marcadores Informativos de Ancestría (AIMs). Tienen una amplia distribución

en el genoma, encontrándose a nivel gonosómico, autosómico y mitocondrial. Son polimorfismos neutrales, es decir, su frecuencia de distribución en las poblaciones humanas fue determinada solo por procesos al azar. Durante décadas, el uso de marcadores informativos de ancestría ha ido evidenciando la necesidad de implementar muchos y diferentes tipos de AIMs, con el fin de encontrar paneles más eficientes y confiables en la dilucidación del componente ancestral de las poblaciones humanas. Dado este hecho, desde mucho tiempo atrás, se han identificado sistemas genéticos tales como mitocondria, cromosoma Y, microsatélites, repeticiones cortas en tandem (STR), elementos móviles y polimorfismos de un nucleótido (SNPs). Este trabajo comprende el uso de elementos de móviles de retrotransposición tipo ALU. Son secuencias que comprenden en promedio 300 pb que exhiben un patrón bialélico codominante que se refleja en la presencia o ausencia de la inserción y su estado ancestral es la ausencia. Este tipo de secuencias comprenden un mecanismo de retrotransposición de tipo no autónomo, el cual comprende un mecanismo de replicativo copiar y pegar mediado por mecanismo enzimáticos auxiliares procedentes de los LINE (otro tipo de elementos móviles). Estas secuencias tuvieron lugar hace 65 millones de años restringiéndose a primates. Existen elementos móviles que son específicos de humanos. Muchos de ellos comprenden frecuencias muy diferentes entre las poblaciones continentales lo que los ha hecho muy útiles en la elucidación de la ancestría biogeográfica individual y las proporciones de mezcla. A nivel mundial se reportan muchos estudios con este tipo de marcadores genéticos donde se ha demostrado que los estimativos de ancestría biogeográfica individual, obtenidos usando un panel de secuencias ALU y un modelo de las cuatro poblaciones continentales tuvieron un alto grado de precisión y una baja varianza asociados a los estimativos de mezcla. *Objetivo:* comparar la composición genética ancestral denotada mediante 30 marcadores ALU respecto al componente genético ancestral inferido mediante otros paneles evaluados en la misma población. *Materiales y métodos:* para analizar la variabilidad genética 30 secuencias ALU fueron tipificados en 68 individuos de Antioquia y 200 individuos de Cauca (población colombiana). Las proporciones de mezcla fueron estimadas usando el programa ADMIXMAP. La estructura poblacional se analiza usando STRUCTURE. Se estima el parámetro Fst que aplica el algoritmo de Wright. Mediante diversos métodos estadísticos se hacen comparaciones de los estimativos de ancestría individual y grupal reportados por el panel de secuencias ALU respecto a la información que denotan otros paneles de AIMs validados en las mismas poblaciones (mismos individuos). *Resultados:* el pool genético en la población antioqueña fue enormemente determinado por el componente europeo ( $67,8\% \pm 7,4$ ) seguido del componente amerindio ( $20,4\% \pm 6,45$ ) y africano ( $11,8\% \pm 5,87$ ). En la población caucana el background genético presentó similar comportamiento que Antioquia, europeo ( $59,8\% \pm 10,4$ ), amerindio ( $31,5\% \pm 10,6$ ) y africano ( $8,7\% \pm 10,0$ ). Estos resultados son muy semejantes a los reportados por otros paneles de AIMs validados. Se observan diferencias significativas respecto al componente europeo y amerindio en la población caucana. En Antioquia se reportan diferencias significativas en el componente Europeo y Amerindio. A pesar de estos resultados el panel de secuencias ALU denotó en estas comparaciones varianzas menores a los AIMs con los cuales se comparan siendo estadísticamente significativas en Antioquia. Cuatro marcadores ALU (Ya5ACA647, FXIIIB, Ya5ACA1702, pAlu6-104772799) denotaron significativas diferencias respecto a sus frecuencias alélicas entre ambas poblaciones y de igual manera evidenciaron cierta diferenciación poblacional en los estimativos Fst.

## ASOCIACIÓN GENÉTICA DE ALGUNAS POBLACIONES AMERINDIAS COLOMBIANAS CON BASE EN LOS GENES HLA Y SU RELACIÓN LINGÜÍSTICA

**Parga-Lozano CH<sup>1</sup>; Díaz A<sup>1</sup>; Guardo L<sup>1</sup>; Reyes C<sup>2</sup>; Arrieta M<sup>1</sup>**

1 Universidad del Sinú 2 Universidad del Chamorro.

Contacto: chparga73@yahoo.com

*Introducción:* Colombia es un país al norte de Suramérica y debido a esta posición privilegiada fue la entrada para la colonización española desde el siglo XVI al continente. A la llegada de los españoles, habitaban en el territorio de la actual Colombia varias tribus que, al igual que en meso y Suramérica, fueron diezmadas por las guerras y por las enfermedades europeas. En la actualidad quedan los descendientes de estos indígenas que sobrevivieron distribuidos por todo el país y han transmitido sus costumbres lenguajes y genes. *Objetivo:* determinar la relación de algunas de las tribus actuales del territorio nacional con base en los genes HLA-DRB1 y DQB1 y además, establecer su relación con las lenguas nativas. *Materiales y métodos:* se compararon los resultados de 882 cromosomas de 11 poblaciones amerindias colombianas. Para la comparación se calcularon las distancias genéticas con dendograma Neighbour Joining y diagramas de correspondencia. *Resultados:* con base en estos análisis se encontró que existe una relación cercana entre los indígenas de la Sierra Nevada de Santa Marta tanto genética como lingüísticamente. También existe una relación cercana entre los indígenas del pacífico, compartiendo tronco lingüístico. Dos poblaciones se mostraron aisladas del patrón lingüístico y genético anteriores: los Wayuu y los Coreguaje. *Discusión y conclusión:* en este estudio se aprecian tres tendencias poblacionales y lingüísticas. Los indígenas de la Sierra Nevada de Santa Marta comparten raíces lingüísticas entre sí, ya que su tronco principal es el Chibcha. Las del Pacífico, poseen más relación geográfica que lingüística, pero tienen una asociación genética entre sí. Lo anterior puede llevar a concluir que en estos dos grupos pudo haber una mezcla entre ellos. Por otro lado, se presentan dos poblaciones aisladas de los dos troncos anteriores, tanto en lenguaje como genéticamente, los Wayuu y Coreguaje. Las tribus amerindias de la Sierra Nevada de Santa Marta y del occidente colombiano poseen relación genética y lingüística. También, se observó una influencia de lenguajes suramericanos en los indígenas de la Orinoquia, lenguajes centroamericanos y caribeños en los del Pacífico y una influencia Chibcha en los de la Sierra Nevada de Santa Marta.

## DIVERSIDAD GENÉTICA DEL CROMOSOMA Y EN GRUPOS AMERINDIOS TUCANO Y KAKUA DEL DEPARTAMENTO DEL VAUPÉS, COLOMBIA.

**Braga Y<sup>1</sup>; Rivera N<sup>1</sup>; Ocampo IC<sup>1</sup>; Arias L<sup>1</sup>; Barreto G<sup>1</sup>**

1 Universidad del Valle, Grupo de Investigación en Genética Molecular Humana, Departamento de Biología.

Contacto: guillermo.barreto@correounivalle.edu.co

*Introducción:* el departamento del Vaupés, en el Suroriente colombiano, presenta un escenario donde confluyen grupos amerindios de la familia lingüística Tucano Oriental y grupos de tradición nómada de la familia Kakua-Nukak, tejiendo una red de interacciones tanto comerciales como biológicas, las cuales aún no se han evaluado. Los grupos Kakua son considerados socialmente inferiores por sus vecinos Tucano y no hacen parte de la red marital exogámica, en la cual están prohibidos los matrimonios intraétnicos, que predominan en el Vaupés. *Objetivo:* evaluar las relaciones biológicas, en términos de diversidad genética, entre los grupos Tucano y Kakua del Suroriente colombiano. *Materiales y métodos:* se tipificaron 17 STRs y los SNPs M3 y M242 que caracterizan el haplogrupo Q en 47 individuos Tucanos y 14 Kakua sin relacionamiento patrilineal. *Resultados:* los Tucano presentaron 33 haplotipos y los Kakua 8, tres de los cuales estuvieron compartidos por los dos grupos. La diversidad genética fue de 0,9602 +/- 0,0201 para los Tucano y de 0,8901 +/- 0,0603 para los Kakua. Se encontraron 3 individuos Kakua que no pertenecían a M3 pero que sí pertenecían a M242. *Discusión: y conclusión:* el hecho que Tucanos y Kakua tengan haplotipos compartidos evidencia un contacto biológico entre los dos grupos. Sin embargo, los haplotipos propios de los Kakua muestran que éstos aún conservan una historia biológica diferente dentro de su poza génica. Más característico es que dichos haplogrupos pertenezcan a un linaje diferente a M3 que es el que está presente en la mayoría de los grupos Tucano. Se concluye que estos linajes (diferentes a M3 en Kakua) se han conservado y probablemente tengan un origen diferente, quizás más antiguo, que los linajes de los Tucano.

## EVALUACIÓN DE RESULTADOS DE DIFERENTES ANÁLISIS DE CASOS DE FILIACIÓN COMPLEJOS

**Gutiérrez A<sup>1</sup>; Suárez D<sup>1</sup>**

1 Fundación Gillow

Contacto: agutierrez@fundaciongillow.org

*Objetivo:* evaluar resultados de distintos análisis de casos de filiación complejos con el hijo a estudiar e hijos reconocidos del presunto padre, con o sin sus madres, mediante "simulaciones" hechas a partir de casos de paternidad previamente estudiados con presencia de la madre y el presunto padre. *Materiales y métodos:* se utilizaron perfiles genéticos con 15 marcadores STR (Identifiler Applied Biosystems), para estudiar 34 casos de madre, presunto padre y 2 hijos (misma madre) y 45 casos de padre e hijo, Todos analizados como casos de presunto padre e hijo, y se establecieron

índices de hermandad (hermanos medios / no relacionado, completos / no relacionados y hermanos completos / hermanos medios) y como reconstrucción de perfil genético del presunto padre, asumiendo uno de los hijos como reconocido y al otro como individuo en estudio. *Resultados:* los resultados varían dependiendo de la cantidad de alelos compartidos (casos de hermandad), del número de sistemas, cuando el genotipo reconstruido del presunto padre incluye el alelo obligado paterno del hijo en estudio y la cantidad de hijos reconocidos analizados. Las probabilidades de paternidad y los índices de relación biológica dependiendo del tipo de estudios hechos, demuestran que se puede realizar una muy buena aproximación matemática a la realidad biológica obtenida; sin embargo, el análisis debe ser realizado de forma muy cuidadosa, en especial al utilizar 15 sistemas y es recomendable usar marcadores adicionales autosómicos o de cromosomas sexuales, disminuyendo la probabilidad de falsas exclusiones o de falsas no exclusiones al resolver casos complejos de filiación.

## APLICACIÓN DE LA BIOINFORMÁTICA EN EL ANÁLISIS DE DATOS MOLECULARES EN EQUINOS, BOVINOS Y CANINOS. SAGA “SOFTWARE PARA ANÁLISIS DE GENOTIPIFICACIÓN ANIMAL”

**Zapata-Bedoya S<sup>1</sup>; Palacio O<sup>1</sup>; Posada Y<sup>1</sup>; Tangarife C<sup>1</sup>**

1 Laboratorio IdentiGEN , Universidad de Antioquia.

Contacto: solsilvana@yahoo.com

*Introducción:* el alto volumen de información que se obtiene del análisis de genotipificación y parentesco en equinos, bovinos y caninos generó la necesidad de crear una estrategia, por medio de los sistemas de información; con el fin de almacenar y estructurar los datos generados de estos análisis, de forma que sean fácilmente accesibles. *Objetivo:* crear una de las primeras bases de datos de marcadores genéticos en el área de genética animal en Colombia. *Materiales y métodos:* con la aplicación de técnicas para desarrollo de software tales como análisis, diseño e implementación, se creó el modelo de negocio, el diagrama de clases y los modelos de casos de uso, con el fin de generar actualizaciones en caso de mejoras en el desarrollo o incremento en los marcadores genéticos. Se utilizaron herramientas base, como Rational Rose 2002 y Visible Analyst 7.6. El lenguaje de programación utilizado fue Visual Basic 6. Se generó un modelo relacional de bases de datos para su almacenamiento, se diseñaron interfaces con motores de búsqueda especializados y se incorporaron herramientas para despliegue gráfico de resultados de genotipificación y parentesco en equinos, bovinos y caninos; anotaciones, seguimiento de caso, datos estadísticos y otra información relacionada. *Discusión y conclusión:* el Software para análisis de genotipificación animal SAGA, por tanto, constituye una herramienta informática para determinar frecuencias alélicas en marcadores genéticos tipo STR's, realizar análisis de parentesco (maternidad – paternidad) en equinos, bovinos y caninos, además de buscar coincidencia de perfiles genéticos y relaciones de parentesco en los ejemplares que se encuentren en la base de datos, permitiendo contar con una amplia bases de datos para futuras investigaciones en genética animal, basada en marcadores genéticos.

## CARACTERIZACIÓN MOLECULAR A TRAVÉS DE MARCADORES DE HLA CLASE I Y II DE LA POBLACIÓN SAN JOSÉ DE HERAS, ESTADO ZULIA, VENEZUELA

**Pardo-Govea T<sup>1</sup>; Fernández M<sup>1</sup>; Fleitas H<sup>1</sup>; Borjas L<sup>1</sup>; Zabala W<sup>1</sup>; Reyes F<sup>1</sup>; Quintero JM<sup>1</sup>; Delgado W<sup>1</sup>; Méndez K<sup>1</sup>; Bracho D<sup>1</sup>; Sánchez Y<sup>1</sup>; Aranguren JA<sup>1</sup>**

1 Universidad del Zulia.

*Introducción:* el antígeno leucocitario humano (siglas en inglés HLA) es codificado por un grupo de genes que se localizan en el cromosoma 6 región p21.3. La definición de las frecuencias alélicas y haplotípicas de marcadores genéticos del HLA proporcionan invaluable información, básica en estudios de predisposición genética y mecanismo moleculares fundamentales para el desarrollo de enfermedades. San José de Heras es una población negra ubicada al Sur del Lago de Maracaibo en la cual se analizaron por primera vez los polimorfismos genéticos HLA clase I y II para conocer parte de su estructura genética. *Objetivo:* Conocer la estructura genética de la población de San José de Heras, Estado Zulia, a través de marcadores de HLA de clase I (HLA-A, -B, -C) y de clase II (HLA-DRB1, -DQB1). *Materiales y métodos:* se seleccionaron 40 individuos, cuyos ADN fueron procesados a través de la Reacción en Cadena de la Polimerasa (siglas en inglés PCR) convencional para posteriormente hibridizar utilizando la técnica Dot Blot Reverso (siglas en inglés SSO). *Resultados:* la distribución alélica de los loci HLA estudiados están en Equilibrio de Hardy-Weinberg y las frecuencias alélicas más elevadas para los distintos loci HLA fueron para clase I, HLA- A\*02 (0.255), HLA- B\*57 (0.212), HLA-C\*04 (0.225). Para clase II, DRB1 \*15 (0.250), DQB1\*06 (0.321). *Discusión y conclusión:* los datos generados en este estudio coinciden con los reportados en la literatura a nivel mundial para poblaciones negroides. El estudio de la variabilidad genética de diferentes grupos étnicos en Venezuela permitiría determinar marcadores pronósticos de enfermedades, así como establecer concordancia entre donante-receptor de órganos para evitar el rechazo del tejido trasplantado o para minimizar el uso de drogas inmunosupresoras.

## CARACTERIZACIÓN MOLECULAR A TRAVÉS DE MARCADORES DE HLA CLASE I Y II DE LA POBLACIÓN DE MARACAIBO, ESTADO ZULIA, VENEZUELA

**Pardo-Govea T<sup>1</sup>; Pardo T<sup>1</sup>; Fernández M<sup>1</sup>; Fleitas H<sup>1</sup>; Borjas L<sup>1</sup>; Zabala W<sup>1</sup>; Reyes F<sup>1</sup>; Quintero JM<sup>1</sup>; Méndez K<sup>1</sup>; Bracho D<sup>1</sup>; Sánchez Y<sup>1</sup>; Aranguren JA<sup>1</sup>**

1 Universidad del Zulia.

Contacto: pardo.tatiana@gmail.com

*Introducción:* el antígeno leucocitario humano (siglas en inglés HLA) está ubicado en el brazo corto del cromosoma 6, región 21.3 y posee 3 regiones que se caracterizan por presentar genes altamente polimórficos, los cuales codifican para moléculas como las HLA clase I y II. *Objetivo:* conocer la estructura genética de la población de Maracaibo, Estado Zulia, a través de marcadores

de HLA de clase I (HLA-A, -B, -C) y de clase II (HLA-DRB1, -DQB1). *Materiales y métodos:* se seleccionaron 40 individuos, cuyos ADN fueron procesados a través de la Reacción en Cadena de la Polimerasa (siglas en inglés PCR) convencional para posteriormente hibridizar utilizando la técnica Dot Blot Reverso (siglas en inglés SSO). *Resultados:* la distribución alélica de los loci HLA estudiados están en Equilibrio de Hardy-Weinberg y las frecuencias alélicas más elevadas para los distintos loci HLA fueron para clase I, HLA- A\*02 (0.25), HLA- B\*40 (0.20), HLA-C\*03 (0.15). Para clase II, DRB1 \*04 (0.22), DQB1\*03 (0.45). *Discusión y conclusión:* los datos generados en este estudio coinciden con los reportados en la literatura a nivel mundial para poblaciones mezcladas con un marcado componente caucásico. El estudio de la variabilidad genética de diferentes grupos étnicos en Venezuela, permitiría determinar marcadores pronósticos de enfermedades, así como establecer concordancia entre donante-receptor de órganos para evitar el rechazo del tejido trasplantado o para minimizar el uso de drogas inmunosupresoras.

## VARIANTES GENÉTICAS PRESENTES EN EL GEN CCR5 Y SU PAPEL EN EL DESARROLLO DE LA CARDIOMIOPATÍA CHAGÁSICA EN SANTANDER, COLOMBIA

Gómez-Granados AD<sup>1</sup>; González C<sup>1</sup>

1 Grupo de Inmunología y Epidemiología Molecular, Facultad de Salud, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia.  
Contacto: anadgomez15@hotmail.com

*Introducción:* la enfermedad de Chagas (EC) representa un problema de salud pública en América Latina. La patogénesis de la enfermedad no está completamente entendida; sin embargo, se acepta que la respuesta inmunológica cumple un papel importante en el daño tisular del corazón y otros órganos afectados. El 30% de los individuos infectados desarrollan cardiomiopatía chagásica crónica (CCC), mientras que el porcentaje restante permanecen asintomáticos; este hecho sugiere una susceptibilidad genética diferencial la cual ha sido estudiada en diferentes poblaciones. Esta susceptibilidad genética estaría dada por variantes genéticas del hospedero, el genoma del parásito y factores ambientales; por lo tanto, la EC es considerada una enfermedad compleja y multifactorial. Las quimiocinas y sus receptores están involucrados en el proceso inflamatorio por su papel en la migración celular, en EC variantes del receptor de quimiocinas CCR5 y quimioquina CCL5 han sido involucrados en el desarrollo de la CCC tanto en población del departamento de Santander, Colombia como en población de Brasil, Perú y Venezuela. Por lo tanto, el presente estudio plantea el análisis de nuevas variantes presentes en el gen CCR5 que nos permitan definir regiones y haplotipos involucrados en el desarrollo de la CCC. *Objetivo:* determinar la asociación entre las variantes génicas rs2856758, rs2734648, rs1799987, rs1799988, rs41469351, rs1800023, rs1800024 presentes en el gen CCR5 y sus haplotipos con el desarrollo de CCC en individuos provenientes de zona endémica de Santander, Colombia. *Materiales y métodos:* se utilizó un estudio analítico poblacional de casos y controles donde se evaluaron las diferencias entre las frecuencias alélicas y genotípicas de los polimorfismos del gen CCR5, en pacientes seropositivos con CCC (casos236) y pacientes seropositivos asintomáticos (controles206). La genotipificación se realizó mediante

RT-PCR utilizando sondas Taq-Man (Applied Biosystems). Los datos se analizaron utilizando software PLINK y Haploview 4.2. *Resultados:* no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre casos y controles cuando se compararon las frecuencias alélicas y genotípicas de los SNPs rs2856758, rs2734648, rs1799987, rs1799988, rs41469351, rs1800023, rs1800024. *Discusión y conclusión:* nuestros datos sugieren que las variantes genéticas del gen que codifica para el CCR5 analizadas no tienen asociación con el desarrollo de la cardiomielitis chagásica en la población de estudio.

## IDENTIFICACIÓN DE SNPs, LOCALIZADOS CORRIENTE ARRIBA DEL GEN LACTASA Y ASOCIADOS CON DIGESTIÓN DE LACTOSA, EN UNA MUESTRA DE LA POBLACIÓN CARIBEÑA COLOMBIANA

**Mendoza-Torres E<sup>1</sup>; Villarreal JL<sup>1</sup>; Arias I<sup>2</sup>; Varela L<sup>1</sup>; Villanueva D<sup>1</sup>; Silvera-Redondo C<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Universidad Libre Seccional. 2 Universidad del Norte.

Contacto: emendoza@unilibrebaq.edu.co

*Introducción:* en poblaciones de Europa del Norte, el SNP C/T-13910, situado 13.9 kb corriente arriba del gen lactasa, está asociado con el fenotipo persistencia de lactasa que, contrario al fenotipo hipolactasia tipo adulto, consiste en el mantenimiento, durante la adultez, de los altos niveles de lactasa intestinal propios de la infancia y responsables de la digestión de lactosa. En poblaciones africanas y del Medio Oriente, otros SNPs (T/G-13915, C/G-13907, T/C-13913 y G/C-14010), situados en la misma región, han mostrado la misma asociación. *Objetivo:* identificar SNPs corriente arriba del gen lactasa que estén asociados con la capacidad de digerir lactosa en una muestra de caribeños colombianos. *Materiales y métodos:* a 60 sujetos se les aplicó prueba de Hidrógeno en el aliento para determinar la capacidad de digerir lactosa y se secuenció un fragmento de 400 pb corriente arriba del gen de la Lactasa. *Resultados:* 25 sujetos (42%) resultaron digestores de lactosa y 35 (58%) resultaron malos digestores. Se encontraron los SNPs C/T-13910 (n= 12, 20%), A/G-13899 (n= 13, 22%) y T/C-13906 (n=6, 10%). Todos los sujetos con el SNP T/C-13906 fueron malos digestores, mientras 9 (75%) de los sujetos con el SNP C/T-13910 y 8 (61%) con el SNP A/G-13899 fueron digestores de lactosa, igual que los sujetos con la combinación C/T-13910-A/G-13899. Se encontró desequilibrio de ligamiento entre estos SNPs. *Discusión y conclusión:* en la muestra analizada no se encontraron los SNPs identificados en poblaciones africanas y del Medio Oriente. Sin embargo, se encontró el SNP C/T-13910, identificado en poblaciones de Europa del Norte. Todos los sujetos que presentaron este SNP acompañado por el A/G-13899 fueron digestores de lactosa, este dato sumado al desequilibrio de ligamiento, sugiere que la expresión conjunta de esos polimorfismos influye en la capacidad de digerir lactosa en la muestra analizada. La combinación de los SNPs C/T-13910 y A/G-13899, a diferencia del T/C-13906, parece estar asociada con la capacidad de digerir lactosa en una muestra de caribeños colombianos.

## SIGNIFICANCIA DE LA PRUEBA DEL EQUILIBRIO DE HARDY-WEINBERG EN JÓVENES DE 20-25 AÑOS DE LA LOCALIDAD DE LIMA, PERÚ

**Benvenutto V<sup>1</sup>; Neira K<sup>1</sup>; Vargas M<sup>1</sup>; Ortiz J<sup>1</sup>; Briceño F<sup>1</sup>; Miranda A<sup>1</sup>**

1 Universidad Ricardo Palma.

Contacto: ctilab2012@gmail.com

*Introducción:* muchas pruebas se han basado en los estudios de muestras sanguíneas, y de ADN, asumiendo la prueba del Equilibrio de Hardy- Weinberg para los estudios genéticos. Es importante remarcar que la población peruana ha sido poco estudiada en estos aspectos. *Objetivo:* verificar si se cumplió el equilibrio de Hardy Weinberg en la población estudiada. *Materiales y métodos:* se analizaron 107 individuos entre 20-25 años de edad, pertenecientes a la Localidad de Lima. Para el análisis se empleó el programa SPSS versión 17 teniendo como método el Chi cuadrado para bondad de ajuste. *Resultados:* se encontró que las frecuencias fenotípicas observadas para el sistema ABO fueron: Grupo O 59,8%, grupo A 27,1%, grupo B 10,3% y finalmente grupo AB con 2,8%. Aplicando la fórmula y sus diferentes variantes del equilibrio de Hardy-Weinberg encontramos que las frecuencias fenotípicas esperadas fueron aproximadas a las observadas. Por lo que concluimos que se confirma mediante la prueba de chi cuadrado ( $p > 0.05$ ), cumpliéndose, de esta manera, con el Equilibrio de Hardy-Weinberg.

## IMPORTANCIA DEL USO DE BASES DE DATOS EN GENÉTICA FORENSE PARA RESOLUCIÓN DE CASOS DE IDENTIFICACIÓN HUMANA

**González-Molina AM<sup>1</sup>**

1 Fiscalía General De La Nación, Grupo De Genética, CTI.

Contacto: anyigonzalez@gmail.com

*Introducción:* existen diferentes programas informáticos y software que usan bases de datos útiles en la identificación humana, dichas bases se alimentan con datos poblacionales como huellas dactilares, información ante y post mortem, carta dental, hechos de desaparición y perfiles genéticos de ADN. *Objetivo:* mostrar que gracias a la integración estratégica de información de un conjunto de bases de datos de ADN como la Base Nacional de Perfiles Genéticos de Aplicación en Investigaciones Judiciales (CODIS) en correlación con otras bases como el Sistema de Información Red de Desaparecidos y Cadáveres (SIRDEC) se logró la identificación de una persona que al desaparecer en Antioquia finalmente es encontrada en Puerto Torres, Caquetá. *Materiales y métodos:* en octubre de 2002 se realizó la exhumación de 36 cuerpos en Puerto Torres, Caquetá; debido a dificultades circunstanciales que rodean los casos, para el 2011 el Grupo de Genética de la Fiscalía General de la Nación procede a realizar el análisis de los restos óseos recuperados para cotejarlos con familiares víctimas de grupos armados al margen de la ley en la zona. El DNA se

extrajo con solventes orgánicos, a PCR se realizó con los kits PowerPlex® 16 HS y PowerPlex® ESX 17 System, la electroforesis se hizo con el analizador genético ABI3130XL. El cotejo de los restos óseos con los perfiles de los presuntos familiares excluye una relación filial, por tanto se ingresan a CODIS obteniendo una coincidencia (match) con el perfil suministrado por una presunta madre del departamento de Antioquia, por tanto, se ampliaron marcadores moleculares sin encontrarse exclusión. *Resultados:* con el apoyo de la información disponible en el SIRDEC se confirma la coincidencia de los hechos respecto a modo, tiempo y lugar de la desaparición, finalmente con un total de 23 No Exclusiones en los marcadores analizados se obtuvo un Índice de maternidad de 61.221.997 y una probabilidad de maternidad 99.99999%. *Discusión y conclusión:* el uso de bases de datos de ADN en integración con otras bases informativas permitió orientar este caso aislado, llegando a la identificación de una persona desaparecida.

## GUÍA DE INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS DE MARCADORES GENÉTICOS PARA LA DETERMINACIÓN DE SEXO EN ESCENARIOS COMPLEJOS DE INTERÉS FORENSE

**Paredes-López M<sup>1</sup>**

1 Instituto Nacional de Medicina Legal y Ciencias Forenses.

Contacto: manuel.paredes@medicinalegal.go

El análisis de marcadores genéticos que permiten determinar el sexo en humanos es una práctica rutinaria en la investigación forense. En muestras de referencia indubitadas, donde no está en duda el sexo del individuo, el genetista forense utiliza tradicionalmente el análisis del gen de la Amelogenina (AMGX-Y), incluido en todos los kits comerciales para la detección de STRs autosómicos, como control adicional para verificar la autenticidad de una muestra enviada para análisis. Otras veces, este marcador sexual permite evaluar la presencia de células masculinas en una mezcla celular, como es común observar en los delitos sexuales. Igualmente, aporta información valiosa para establecer el origen de un fluido biológico, un cabello o fragmentos de tejido donde no es posible el diagnóstico del sexo del individuo fuente de la evidencia. Por otra parte, existen diferentes escenarios dentro de una investigación judicial, donde la autoridad requiere específicamente determinar el sexo de una muestra o de un individuo y constituyen un nivel de mayor complejidad para el analista forense. Se trata por ejemplo de procesos de cambio voluntario de sexo, casos de ambigüedad sexual, alteración de la identidad, etc. Del mismo modo, cuando se busca identificar restos humanos y el antropólogo forense no cuenta con los elementos anatómicos suficientes que presenten dismorfismo sexual, o porque solo ha recuperado fragmentos óseos no informativos del sexo o finalmente porque los restos corresponden a menores de edad, donde no existe aún diferenciación en el desarrollo óseo que permita definir el sexo de una muestra. Teniendo en cuenta, las limitaciones y ventajas que ofrecen los marcadores moleculares de rutina, el genetista forense debe conocer todos los posibles escenarios de resultados para interpretarlos adecuadamente y emitir un concepto útil a la autoridad para la resolución correcta de un caso. Se presenta una guía para la interpretación de resultados en investigaciones forenses específicas,

combinando al menos tres herramientas moleculares simultáneas en determinación de sexo: AMGX-Y, STR-Y y RT-PCR del SRY, se discuten los resultados esperados y discordantes que han sido documentados en nuestra casuística y en el ámbito forense internacional y se definen los casos que requieren de análisis complementarios.

## ANÁLISIS DE 12 MARCADORES STRS DEL CROMOSOMA X PARA NUEVE SUBREGIONES DEL DEPARTAMENTO DE ANTIOQUIA

**Granda-Agudelo JD<sup>1</sup>; Restrepo T<sup>1</sup>; Martínez ME<sup>1</sup>; Zuluaga L<sup>2</sup>; Prochnow A<sup>3</sup>; Ibarra AA<sup>1</sup>**

1 Laboratorio de identificación genética de la universidad de Antioquia, Identigen. 2 Gentech, Medellín, Colombia. 3 Qiagen GmbH. Contacto: juangranda255@hotmail.com

*Introducción:* los marcadores del cromosoma X son de gran utilidad en la resolución de casos forenses y paternidades complejas que involucran relaciones de parentesco padre e hija, madre e hijo o presunta abuela materna y nieta. *Objetivo:* estimar los parámetros forenses y los estadísticos genético poblacionales para 12 marcadores STRS del cromosoma X en 9 subregiones del departamento de Antioquia. *Materiales y métodos:* se analizaron 280 individuos de sexo masculino no relacionados entre si y nacidos en el departamento de Antioquia en cada una de las 9 subregiones. El ADN genómico fue extraído por el método de Chelex. La amplificación del ADN se realizó por PCR, empleando el Kit Investigator Argus X-12. Los productos de PCR fueron analizados con un secuenciador genético ABI-3130. Se empleó el programa Arlequín ver. 3.5 para calcular las frecuencias alélicas, haplotípicas, los parámetros poblacionales y subestructura. Los parámetros forenses fueron calculados con el recurso en línea de la pagina web <http://www.chrx-str.org>. El desequilibrio de ligamiento y las distancias genéticas se obtuvieron con el programa GDA. *Resultados:* en total se tipificaron 290 muestras, se presentaron alelos nulos en 16 muestras. El marcador DDXS10148 no amplificó en 13 muestras y el marcador DDXS10146 no amplificó en 3 muestras. De los 12 marcadores analizados 10 tienen un poder de exclusión mayor de 0,5 y solo 2 marcadores poseen un poder exclusión menor de 0,5. El análisis de desequilibrio de ligamiento demostró que hay ligamiento entre los marcadores que pertenecen a cada uno de los grupos de ligamiento propuestos para el cromosoma X. El número de haplotipos hallados para los grupos de ligamiento 1, 2, 3 y 4 fueron 167, 155, 131 y 153 haplotipos respectivamente. Los resultados no mostraron la presencia de una subestructura en el departamento de Antioquia. *Discusión y conclusión:* las causas que originan los alelos nulos en los marcadores DDXS10148 y DDXS10146 deben ser investigadas y solucionadas, ya que estos alelos nulos pueden llevar a falsas exclusiones. Debido que los 12 marcadores se encuentran en grupos de ligamiento se debe considerar para los cálculos cada grupo como un haplotipo en lugar de loci individuales.

## UTILIDAD DE LOS MARCADORES X-INDELS PARA EL ANÁLISIS DE MUESTRAS DE ADN DEGRADADO Y CASOS COMPLEJOS DE FILIACIÓN

Álvarez-Díaz K<sup>1</sup>; Restrepo T<sup>1</sup>; Gusmão L<sup>2</sup>; Pereira R<sup>2</sup>; Ibarra A<sup>1</sup>

1 Laboratorio de Identificación Genética, Identigen. Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia. 2 IPATIMUP, Instituto de Patología e Inmunología Molecular de la Universidad de Porto, Portugal.

Contacto: geneticaudea@yahoo.es

*Introducción:* los polimorfismos de Inserción y Deleción (InDels) han sido utilizados para caracterizar la diversidad genética de las poblaciones, tanto con fines de identificación individual como en estudios de ancestría. Recientemente han sido descritos InDels con un elevado poder de discriminación intrapoblacional que podrían ser muy útiles en el campo forense. *Objetivo:* con el fin de demostrar el potencial de los InDels para su aplicación forense, en el presente trabajo se tipificaron 32 InDels del cromosoma X en muestras de ADN provenientes de restos óseos y paternidades complejas. *Materiales y métodos:* se extrajo ADN de restos óseos por el método de fenol cloroformo y se cuantificó por fluorometría. Las muestras de referencia y de los casos complejos de filiación se extrajeron a partir de manchas de sangre en FTA utilizando el método Chelex®100. Todas las muestras han sido tipificadas para los 32 X-InDels, en una sola reacción de PCR multiplex. La separación y determinación del tamaño de fragmentos amplificados por PCR se ha llevado a cabo por electroforesis capilar en un analizador automático AB3130. *Resultados:* los resultados demostraron que es posible obtener perfiles genéticos completos para marcadores X-InDels en muestras de restos óseos en las que no se había obtenido resultados para marcadores STR autosómicos, o en las que sólo se lograron perfiles parciales, debido a la degradación del ADN y/o a la presencia de inhibidores de la PCR. *Discusión y conclusión:* con este trabajo se demostró la utilidad de los X-InDels para el análisis de casos complejos inconcluyentes, permitiendo complementar la información obtenida con STRs autosómicos. Los InDels poseen las ventajas de los marcadores con amplicones cortos (SNPs) y la facilidad técnica de los STRs, lo que los convierte en herramientas útiles para el análisis de muestras de ADN degradado. Por otro lado, el patrón de transmisión de los X-InDels y su elevado poder de discriminación, hacen de ellos una herramienta poderosa para el análisis de casos complejos de filiación.

## INVESTIGACIÓN DE LA RELACIÓN BIOLÓGICA PRESUNTO ABUELO PATERNO – NIETO

Bravo-Aguiar LJ<sup>1</sup>; Manrique A<sup>1,2</sup>; Aguirre DP<sup>1</sup>; Afanador CH<sup>1,3</sup>; Castro JF<sup>1,2</sup>; Mendoza L<sup>1</sup>; Builes JJ<sup>1,2</sup>

1 Laboratorio GENES Ltda., Medellín, Colombia. 2 Instituto de Biología, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia. 3 Universidad de Pamplona, Pamplona, Colombia.

Contacto: genforense@genesltda.com

*Objetivo:* en este trabajo damos a conocer la eficiencia técnica científica de la investigación de casos complejos de relación biológica. *Materiales y métodos:* el estudio se realizó con el presunto

Abuelo Paterno, el Nieto y la Madre de este. A cada individuo se le tomó una muestra de frotis de células bucales con citocepillos estériles en la cara interna de las mejillas. El ADN fue aislado empleando la técnica de Chelex 100 estandarizado en el Laboratorio Genes Ltda. Mediante la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) y empleando los estuches comerciales Qiagen Multiplex PCR (Qiagen) y el PowerPlex® 16 BIO System (Promega), se tipificaron 15 STR autosómicos y la Amelogenina (TH01, TPOX, CSF1PO, D3S1358, VWA, FGA, D5S818, D13S317, D7S820, D8S1179, D21S11, D18S51, D16S539, Penta D, Penta E). Adicionalmente, se tipificaron los marcadores D1S1656, D12S391 y el Haplótipo Mínimo del Cromosoma Y. Los productos amplificados se separaron mediante electroforesis en geles de poliacrilamida al 5% y se visualizaron con un analizador genético FMBIO IIe (HITACHI CO). La asignación alélica se realizó siguiendo las recomendaciones de la Comisión de ADN de la Sociedad Internacional de Genética Forense (ISFG). Con el perfil genético de la madre se obtuvo el genotipo haploide autosómico paterno del nieto, lo que permitió, junto con el Haplótipo Mínimo del Cromosoma Y, calcular los parámetros estadísticos Índice de Relación Biológica (IRB) y Probabilidad de Relación Biológica (W). *Resultados:* se llegó a un diagnóstico conclusivo de inclusión de la Relación Biológica Abuelo – Nieto, con un IRB de 45664,8451 y una W de 0.999978, confiriéndole validez al diagnóstico para un acto jurídico de acuerdo a la Ley 721 de 2001. Con esta investigación se demuestra una vez más que con los STR de los cromosomas sexuales se resuelven todos los casos de disputa de relación biológica.

## CÁLCULO DE LA TASA DE MUTACIÓN DE 20 SISTEMAS STRs AUTOSÓMICOS EVALUADOS EN EL LABORATORIO DE GENÉTICA UIS

**Castillo-Pico A<sup>1</sup>; Gil-Zapata AM<sup>1</sup>**

1 Laboratorio de Genética de la Universidad Industrial de Santander.  
Contacto: castillo@uis.edu.co

*Introducción:* la tipificación de STRs es una práctica de rutina en los laboratorios que realizan análisis de filiación, donde la mayoría puede resolverse fácilmente con estos marcadores; sin embargo, con alguna frecuencia pueden encontrarse casos donde aparecen inconsistencias en solo uno o dos de los marcadores genéticos analizados, haciendo necesario el estudio de un mayor número de marcadores para confirmar si es una exclusión de la filiación o una mutación. En caso de mutación es necesario tener en cuenta dichos hallazgos en los cálculos matemáticos, haciéndose imperativo conocer la tasa de mutación que presenta cada sistema en la población estudiada. *Objetivo:* establecer la tasa de mutación para 20 marcadores STRs autosómicos utilizados en el Laboratorio de genética de la UIS, con el fin de establecer su valor e incorporarlo en los cálculos estadísticos de los casos que lo requieran. *Materiales y métodos:* se analizaron 917 paternidades con probabilidad acumulada de paternidad > de 99.99%. Se tipificaron de 15 a 20 STRs autosómicos incluidos en los Kits: PowerPlex 16, FFFL y CS7. En 1806 meiosis analizadas se hallaron 30 mutaciones localizadas en 10 de los 20 sistemas analizados, 20 fueron de origen paterno, 5 de origen materno y 5 de origen indeterminado. La tasa de mutación específica por loci varió entre  $0,55 \times 10^{-3}$  y  $2,77 \times$

10-3. *Discusión y conclusión:* la mayoría de las mutaciones detectadas corresponden a ganancia o pérdida de una repetición, excepto en el sistema FGA donde una mutación se originó por la pérdida de 2 repeticiones. Los eventos mutacionales en la línea germinal masculina fueron más frecuentes que en la línea germinal femenina. La tasa de mutación observada en este estudio para la mayoría de los sistemas no difieren de las presentadas por la AABB en el annual report de 2008; sin embargo, se observó una tasa de mutación superior en el sistema PENTA E y una inferior para los sistemas D18S51 y D16S539 a las reportadas, por lo que recomendamos crear una base de datos de todo el país que pueda ser utilizada en la resolución de este tipo de casos en Colombia.

## ANÁLISIS DE MUTACIÓN DE 17 LOCI DE STR AUTOSÓMICOS HALLADOS DURANTE PRUEBAS DE PATERNIDAD EN EL LABORATORIO DE IDENTIFICACIÓN HUMANA DE LA UNIVERSIDAD MANUELA BELTRÁN

**Moreno-Valencia SP<sup>1</sup>; Gutiérrez-Polo V<sup>1</sup>; Pineda-Monsalve CR<sup>1</sup>**

1 Universidad Manuela Beltrán, Laboratorio de Identificación Humana.

Contacto: sandra.moreno@umb.edu.co

*Introducción:* con la tipificación de STR (short tandem repeat) en las pruebas de paternidad es cada vez más común observar mutaciones en loci STR, evidenciadas por inconsistencia entre el presunto padre o madre y el hijo(a). Cuando el evento mutacional ocurre es necesario investigar más STR para incrementar el valor del índice de paternidad (IP), lo que es diferente de la identificación personal. *Objetivo:* conocer la tasa de mutación locus específica y sus características, en 17 loci STR autosómicos tipificados para 2583 casos de prueba de paternidad por ADN confirmadas (1832 tríos, 751 dúos presunto padre -hijo(a), analizados en el Laboratorio de Identificación Humana de la Universidad Manuela Beltrán. *Materiales y métodos:* la amplificación PCR se realizó en un GeneAmp PCR System 9700 (Applied Biosystems) utilizando los kit comerciales Power Plex 16 System (Promega), y/o Identifiler, y/o Power Plex 18 System (Promega). La tipificación se llevó a cabo por electroforesis capilar en un ABI Prism 3100 Avant Genetic Analyzer (Applied Biosystems), la asignación alélica se realizó con el software GeneMapperID v3.1 (Applied Biosystems). *Resultados:* un total de 2583 casos involucran la mutación de alelos en 15 loci STR de un total de 17 loci STR analizados. El loci FGA exhibe la tasa de mutación más alta de 0,00227, mientras que el loci D13S317 muestra la tasa de mutación más baja de 0,00023. Para los marcadores TH01 y Penta E no se observa mutación. Se encontraron 43 eventos mutacionales de un paso, lo que corresponde al 84.3% del total de las mutaciones, mientras que mutaciones de 2 y 3 pasos solo se observaron para 4 y 2 eventos mutacionales respectivamente. En 2 eventos mutacionales podría corresponder a 1 o 2 pasos. Se observan 22 mutaciones por ganancia de repetición, 21 por pérdida y 8 indeterminadas. El 62.7 % de las mutaciones son de origen paterno, el 23.5% de origen materno, y el 13.7 % de origen desconocido.

## IDENTIFICACIÓN DE RESTOS HUMANOS SEMICARBONIZADOS HALLADOS EN UNA ESCENA DE CRIMEN USANDO STRS Y MINISTRS AUTOSÓMICOS

**Merchán-Merchán FM<sup>1</sup>; Hidalgo-Cerón VF**

1 Grupo Genética-CTI Fiscalía General de la Nación.

Contacto: v.hidalgo@yahoo.com.mx

*Introducción:* la genética forense, como valiosa herramienta en la investigación de crímenes, permite obtener información útil en evidencias que han sido sometidas a condiciones extremas. En este caso, un cuerpo sin vida fue expuesto al fuego con el objetivo de desaparecer toda evidencia, lo cual impedía la identificación por otros métodos; sin embargo, mediante la genética forense se obtuvo un perfil genético que fue usado como herramienta fundamental para establecer la identidad de la víctima. *Objetivo:* obtener el perfil genético de los fragmentos de restos óseos incinerados encontrados en una escena del crimen mediante el análisis de marcadores STR's y miniSTR's autosómicos. *Materiales y métodos:* se recolectaron cuatro pequeños fragmentos de restos óseos incinerados en una escena de crimen. Se removió la superficie externa, se realizó lavado, secado y pulverización. El pulverizado se sometió a lisis celular, procesos de extracción orgánica directa (Fenol: Cloroformo: Alcohol Isoamilico) y decalcificación. El producto extraído se cuantificó con el kit Quantifiler® Duo, se realizó la PCR con los kits PowerPlex® 16HS, PowerPlex® ESX-17, PowerPlex® S5 y AmpFlSTR® MiniFilerTM. La electroforesis capilar se efectuó en un analizador genético 3130XL y los resultados se analizaron con el software Genemapper IDx. Adicionalmente, se procesó una muestra de sangre aportada por la presunta madre de la víctima. La probabilidad y el índice de maternidad se obtuvieron usando las frecuencias alélicas publicadas para la región Andina-Amazonia-Orinoquia, (Paredes, 2003) y los cálculos estadísticos se hicieron aplicando las formulas de Luque JA (2001). *Resultados:* el procedimiento de decalcificación seguido por extracción orgánica arrojó los mejores resultados en cuanto a calidad y cantidad de ADN. Se obtuvo un perfil genético masculino de dieciocho marcadores STR's que demostraron reproducibilidad. Al realizar el cotejo con el perfil genético de la presunta madre se obtuvieron dieciocho No Exclusiones, con una probabilidad de maternidad igual o superior a 99.999%. *Discusión y conclusión:* se ha demostrado la utilidad de la genética forense en el proceso de identificación humana a partir del análisis de marcadores STR's y miniSTR's autosómicos y la efectividad del protocolo de extracción de ADN en muestras difíciles usado en el laboratorio de genética de la Fiscalía General de la Nación en casos donde se cuenta con escasa evidencia, convirtiéndose en un verdadero desafío para las ciencias forenses.

## CARACTERIZACIÓN GENÉTICA DE UNA MUESTRA POBLACIONAL DEL DEPARTAMENTO DEL CAUCA CON 15 MARCADORES STRs

**Afanador C<sup>1</sup>; Bravo M<sup>1</sup>; Manrique A<sup>1,2</sup>; Aguirre D<sup>1</sup>; Castro J<sup>1,2</sup>; Mendoza L<sup>1</sup>; Builes J<sup>1,2</sup>**

1 Laboratorio GENES Ltda., Medellín, Colombia. 2 Instituto de Biología, Universidad de Antioquia, Medellín.  
Contacto: carlosmendel20@gmail.com

*Introducción:* la estructura genética del suroccidente colombiano ha sido poco estudiada, y aún existen vacíos de información que es necesario cubrir con miras al establecimiento de una batería de marcadores genéticos con fines forenses. *Objetivo:* determinar la variabilidad genética y establecer parámetros de interés forense a partir de una muestra de individuos no emparentados del Departamento del Cauca. *Materiales y métodos:* se emplearon 172 individuos no emparentados procedentes del Departamento del Cauca (87 hombres y 85 mujeres). Se tomó una muestra sanguínea o de células bucales. El ADN se aisló mediante Salting-out y Chelex 100. Para la PCR se utilizaron los estuches Qiagen Multiplex PCR Kit (Qiagen) y el PowerPlex® 16 BIO System (Promega CO). Los amplificados se separaron mediante electroforesis en geles de poliacrilamida al 5% y se visualizaron con un analizador genético FMBIO IIe (HITACHI CO). La asignación alélica se realizó utilizando las escaleras alélicas del estuche. La diversidad alélica, el equilibrio de Hardy-Weinberg, el desequilibrio de ligamiento y las comparaciones con otras poblaciones colombianas se realizaron con el software ARLEQUIN versión 3.5. y con las aplicaciones gendist y neighbor del software Phylip versión 3.69. Los parámetros forenses fueron calculados con el software POWERSTAS versión 12 (Promega CO). Todos los sistemas presentaron una heterocigocidad mayor al 60% y un buen número de alelos en la población. El Penta E y el Penta D fueron los únicos sistemas que no se encuentran equilibrio de Hardy Weinberg ( $p < 0.05$ ). *Resultados:* con respecto a los parámetros de interés forense, todos los sistemas evaluados presentaron valores adecuados para su uso rutinario en genética forense. Al comparar la población del Departamento del Cauca con otras poblaciones colombianas se encontró que la población del Departamento de Antioquia es la que presenta una mayor distancia genética mientras las poblaciones de los Departamentos del Casanare y de Nariño son las más próximas. Con este estudio se establece una base de datos con 15 marcadores tipo STR para el Departamento del Cauca para ser utilizados en la práctica forense, incluyendo análisis de paternidad y relaciones biológicas en general.

## MUTACIONES PATERNAS EN INVESTIGACIONES DE PATERNIDAD CON STRs: UN ESTUDIO DE SIETE AÑOS DE CASOS CONSECUTIVOS DEL LABORATORIO Identigen DE LA UNIVERSIDAD DE ANTIOQUIA

Posada Y<sup>1</sup>; Ibarra Rodríguez AA<sup>1</sup>

1 Laboratorio Identigen, Universidad de Antioquia.

Contacto: yenyposada@gmail.com

*Introducción:* en investigaciones de paternidad con loci STR, con frecuencia se observan mutaciones: alelos entre padres-hijos que no siguen patrones de herencia mendeliana. Cuando ocurren puede afectar el resultado final de la prueba, haciéndose necesario incrementar el número de STRs para obtener una Probabilidad de Paternidad (W) de 99.9%. Se analizaron mutaciones paternas en 15 STRs autosómicos, durante 7 años consecutivos en 3826 casos confirmados de paternidad, recibidos en el Laboratorio Identigen de la Universidad de Antioquia. *Objetivo:* determinar las tasas de mutación paterna en 15 loci STR utilizados en investigaciones de paternidad durante 7 años consecutivos, en el Laboratorio Identigen de la Universidad de Antioquia. *Materiales y métodos:* 3826 investigaciones de paternidad (W: >99.9%), fueron tipificados, utilizando Identifiler® (Applied Biosystems), PowerPlex 16® (Promega), FFFL® (Promega) y Triplex (In house); este último contiene los loci D18S535, D2S1338 y SE33. Se realizó extracción de ADN por los métodos Chelex 100®, FTA® y genotipificación en el analizador genético ABI 3130 (Applied Biosystems). Las mutaciones fueron asumidas y contadas, después de restar los alelos nulos. Las mutaciones fueron analizadas utilizando el método Brenner [2] y los alelos nulos las fórmulas de Juan A. Luque [3], con las tasas de mutación publicadas por la AABB [4]. Todos los casos de mutaciones y alelos nulos se confirmaron por repetición de la tipificación. *Resultados:* un total de 98 mutaciones se observaron en 3826 investigaciones de paternidad, en 15 loci STR. (Tabla 1). El FGA exhibe la tasa de mutación mas alta, 0,0058; mientras que el D19S433, muestra la menor tasa de 0,0006. Tasa de mutación total fue de 0,0256. El 98,9% de los eventos mutacionales fueron de un paso, ganancia o pérdida de una sola unidad de repetición. No se observaron mutaciones de dos pasos y sólo se observó una de 3 pasos; datos consistentes con los errores de replicación de la polimerasa (slippage) y el modelo de mutación paso a paso [1]. Se observaron 9 casos de alelos nulos en 7 loci STR. Al analizar las mutaciones por género, respecto a los hijos, se encontraron 53 masculinas y 45 femeninas. *Discusión y conclusión:* estos resultados muestran la dinámica mutacional de los STRs, especialmente en el FGA, consistente con publicaciones similares.

## MORBILIDAD ASOCIADA CON TUMORES Y UTILIDAD DE TAMIZAJE EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON NEUROFIBROMATOSIS TIPO I

Prada CE<sup>1</sup>; Serrano NC<sup>1</sup>

1 Centro de Medicina Genómica y Metabolismo Fundación Cardiovascular de Colombia (FCV) Hopkin RHC Cincinnati, Children's Hospital (CCHMC).

Contacto: carlosprada@fcv.org

*Introducción:* neurofibromatosis tipo 1 (NF1), se asocia con alto riesgo de desarrollo de tumores, especialmente neurofibromas plexiformes (NPs), gliomas de la vía óptica (GVOs), y tumores malignos de la vaina neural periférica (TMVNP). Los GVOs y NPs son tumores benignos que ocurren esporádicamente entre 15% a 30% de las personas afectadas con NF. Actualmente no existen guías de Tamizaje para GVOs y NPs en pacientes con NF1. *Objetivo:* caracterizar la morbilidad, mortalidad, y utilidad de tamizaje en pacientes pediátricos con NF1 y tumores. *Materiales y métodos:* se realizó un análisis retrospectivo de historias clínicas, imágenes diagnósticas, y reportes quirúrgicos en 826 pacientes pediátricos con NF1 evaluados en el CCHMC y la FCV en de 5 años. *Resultados:* tamizaje sistemático fue aplicado para GVO entre los 18 y 24 meses. 149 (18%) pacientes fueron identificados con GVO. Ninguno de los 677 (82%) pacientes con tamizaje negativo para GVO desarrollaron tumores sintomáticos. Se requirió quimioterapia en 22 de los 149 pacientes con GVOs. Pacientes con tumores quiasmáticos (15/42) y postquiasmáticos (4/11) tienen el riesgo más alto de necesidad a tratar en comparación con tumores prequiasmáticos (3/96) ( $p<0.0001$ ). Tamizaje para NPs fue desarrollado solo para pacientes sintomáticos. Se identificaron 200 pacientes (24%) con NPs sintomáticos. La tasa de mortalidad en pacientes con NF1 y NPs fue mayor (7/200, 3.5%) que en pacientes sin NPs (2/626, 0.3%;  $p = 0.020$ ). La causa más importante de mortalidad en esta población es TMVNP (4/7). Después de cirugía hubo alta recurrencia para tumores en el cuello, cabeza, y tórax ( $p<0.001$ ). Tamizaje de todo el cuerpo fue realizado en 4 pacientes asintomáticos con NF1 durante la adolescencia (10 a 12 años) con la finalidad de determinar la necesidad de monitoreo clínico para riesgo de TMVNP. En estos 4 pacientes no se detectaron NPs. *Discusión: y conclusión:* la localización de GVOs es el factor pronóstico más importante de progresión y necesidad de quimioterapia en pacientes con NF1. La presencia de NPs incrementa el riesgo de complicaciones y mortalidad en pacientes con NF1. El desarrollo de guías de tamizaje para tumores es necesario en NF1.

## SÍNDROME DE WILLIAMS BEUREN REPORTE DE 6 CASOS EN COLOMBIA

García C<sup>1</sup>; Torres L<sup>2</sup>; Suárez A<sup>2</sup>

1 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. 2 Hospital de San José.

Contacto: latorres@fucsalud.edu.co

**Introducción:** el Síndrome de Williams Beuren (SW) es una entidad de origen genético, poco común, la cual se presenta con una frecuencia de 1 en cada 8000 nacidos vivos; de distribución mundial, con alto impacto socio-económico debido al enfoque multidisciplinario de su manejo y a las comorbilidades de estos pacientes. Es una alteración generada en la Meiosis, durante el proceso de entrecruzamiento de los cromosomas de los progenitores, en la mayoría de los casos, de manera espontánea. La delección del cromosoma secundaria a errores de recombinación conllevan a la deficiencia de aproximadamente 40 genes importantes para el organismo y que causan las alteraciones cognitivas y de la personalidad de estos pacientes entre los cuales se encuentran el ELN, WSTF, FKBP, LMK1, entre otros. La delección desencadena un espectro clínico muy característico con algunas variaciones. Las características morfológicas de estos pacientes son tan claras que permiten que el diagnóstico de esta entidad sea mayormente clínico aunque los fenotipos variados pueden crear confusiones con otras entidades de origen genético por lo cual el diagnóstico se prefiere confirmar con pruebas moleculares como el FISH. Las características físicas más comunes son las facies de “duendecillo”, el iris estrellado, estenosis aórtica supravalvular e hipercalcemia; de estas, las cardiopatías ocupan la mayor frecuencia. La personalidad de estos individuos suele ser también característica y discrepa con el retardo mental que oscila entre leve a moderado. En nuestro país no existen datos estadísticos sobre el SW y los datos clínicos son en algunos aspectos diferentes comparados con la experiencia de la enfermedad a nivel mundial. **Materiales y métodos:** se realiza un análisis de los datos clínicos obtenidos de 6 pacientes colombianos de los cuales 3 son hombres y 3 son mujeres con edades que oscilan entre los 2 y 25 años. El 100% de ellos tiene FISH positivo para microdelección, 100% tiene algún grado de retardo mental, 100% cuentan con alguna de las características físicas típicas, 50% cuentan con alguna cardiopatía y 83.3 tiene alguna habilidad artística. Los pacientes han sido congregados a través de redes electrónicas por la Asociación Colombiana Síndrome de Williams Beuren.

## REPORTE DE UN PACIENTE CON HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA CON UNA DOBLE MUTACIÓN NO CLÁSICA Y UNA DE ELLAS DE BAJA FRECUENCIA

**Gutiérrez LD<sup>1</sup>; Duque M<sup>2</sup>; Camacho J<sup>2</sup>; Arias D<sup>2</sup>; Suárez A<sup>2</sup>**

1 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. 2 Hospital infantil universitario de San José.

Contacto: [luz\\_dary2001@yahoo.com](mailto:luz_dary2001@yahoo.com)

La Hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) es una enfermedad autosómica recesiva, debida a trastornos hereditarios de la esteroidogénesis causada por una anomalía en alguno de los pasos enzimáticos necesarios en la conversión de colesterol. Se presenta el caso de un recién nacido con pérdida progresiva de peso, deshidratación grado III, acidosis metabólica, hiponatremia e hipercalemia, desnutrición crónica e hipervirilización. Se realiza las cuantificaciones de cortisol, las cuales oscilaban entre normales y disminuidas por lo que se consideró inicialmente un pseudohipoaldosteronismo. Sin embargo, se instaura manejo con corticoides con una respuesta adecuada del paciente. Se realiza el estudio molecular y se confirma diagnóstico de HSC con reporte positivo para 2 mutaciones en CYP21A2, gen de la 21 hidroxilasa: Alelo 1: V281L + F306+T, Alelo 2: V281L + F306+T. En las formas clínicas tardías de HSC se presentan principalmente mutaciones de cambio de aminoácido y son frecuentemente homocigotos para p.Val281Leu y más infrecuentemente heterocigotos compuestos para dos mutaciones puntuales leves (p.Val281Leu+p.Pro30Leu, p.Val281Leu+p.Pro453Ser). El caso que se presenta es un homocigoto compuesto con HSC severa que presenta la mutación p.Val281Leu y la mutación + F306+T que tiene una frecuencia menor al 0.3 % y que se correlaciona con la complejidad del cuadro clínico del paciente.

## REPORTE DE CASO DE UNA FAMILIA CON EXOSTOSIS MÚLTIPLE CON MUTACIONES EN EL GEN EXT2

**Camacho J<sup>1</sup>; Gutiérrez-Castañeda LD<sup>1</sup>; Rubio L<sup>1</sup>, Suárez A<sup>2</sup>**

1 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. 2 Hospital infantil universitario de San José.

Contacto: [jhonmed25@hotmail.com](mailto:jhonmed25@hotmail.com)

*Introducción:* La exostosis hereditaria múltiple es una enfermedad caracterizada por el crecimiento anormal de osteocondromas (OC) especialmente en las metáfisis de huesos largos que pueden provocar acortamiento o deformidades de las extremidades, son las tumoraciones óseas más frecuentes en niños, generalmente benignas y suelen diagnosticarse en la primera década de la vida. Es una enfermedad autosómica dominante poco frecuente con una prevalencia de 1 / 50.000 - 100.000 habitantes caucásicos. En Colombia se desconoce su prevalencia. Los genes implicados son el EXT1, EXT2 y el EXT3 que codifican enzimas glucosiltransferasas responsables de la síntesis de glucosaminoglicanos (heparan sulfato) y además actúan como genes supresores de tumor. *Materiales y métodos:* se presenta el caso de 3 miembros de una familia afectada con OC, 2 hermanos con historia de aparición de masas en regiones óseas desde el periodo preescolar,

actualmente presentan entre 10 a 20 OC, predominantemente en miembros inferiores, ninguno ha presentado condrosarcomas, se realizó análisis molecular y mediante MLPA no se demostraron mutaciones en EXT1 por lo cual se realizó re-secuenciación directa del exón 3 del gen EXT2. *Resultados:* El análisis reveló que 3 miembros eran portadores de una mutación heterocigótica c.544C>T. Esta mutación genera un codón stop (p.Arg182\*), resultando probablemente en la formación de ARNm inestable o una proteína truncada que conlleva a la formación de proteínas EXT2 no funcionales, causando los OC y el cuadro clínico de estos pacientes. Se conocen cerca de 184 variantes en EXT2, de las cuales 36 son mutaciones "Nonsense" y producen pérdida de la función. La mutación que reportamos presenta 14 entradas en la base de datos "Multiple hereditary exostoses."

## VARIANTE DE UN PACIENTE CON DIAGNÓSTICO CLÍNICO Y MICROSCÓPICO DE TRICOTIODISTROFIA QUE TIENE ADEMÁS HEPATOMEGALIA Y OBESIDAD ABDOMINAL

**Suárez A<sup>1</sup>; Barrera JA<sup>1</sup>(†); Ducuara N<sup>1</sup>; Marín EA<sup>1</sup>**

1 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud.

Contacto: alfonsoSuárez@yahoo.com

*Introducción:* la tricotiodistrofia (TTD) es una enfermedad poco frecuente, de carácter autosómica recesiva, caracterizada por cabello y uñas frágiles debido a un déficit de azufre, lo cual conlleva a disminución de proteínas de la matriz extracelular ricas en cisteína. Además presentan piel ictiosiforme y retraso psicomotor. El 50 % de los pacientes tienen fotosensibilidad relacionado con defectos en la reparación del ADN por alteración en el sistema de excisión de nucleótidos. *Materiales y métodos:* reportamos un paciente de sexo masculino, de 11 años de edad, quien presenta talla baja, cabello escaso y quebradizo, orejas en pantalla, alteración de la dentición, abdomen globoso, hepatomegalia confirmada por ecografía, manos y pies pequeños, distrofia ungueal, piel seca y escaso panículo adiposo en tronco y abdomen, que permite ver la circulación venosa, retraso en el lenguaje y trastorno leve de lectoescritura, la audiometría muestra hipoacusia conductiva en oído derecho. Su talla fue de 52 cm y su peso de 3000 gr en el momento del nacimiento. Padres no consanguíneos, sin antecedentes familiares similares, un hermano sano. Cabello evaluado por patología bajo microscopia de luz polarizada, reportó un patrón alternante entre claro y oscuro similar a la "cola de un tigre". *Resultados:* La tricotiodistrofia es causada por mutaciones en uno o más genes encargados en la reparación de ADN como lo son el XPB, XPD o TTDA que aunque son genes involucrados en Xeroderma pigmentoso en la tricotiodistrofia no se presenta cáncer. Este paciente no tiene retraso psicomotor ni fotofobia, pero si hepatomegalia y obesidad abdominal, estas dos características no han sido reportadas en la literatura, por lo cual lo consideramos una variante que justifica este reporte.

## ANÁLISIS DE TENDENCIA PARA INDICADORES DE DESEMPEÑO EN CITOGÉNÉTICA CLÍNICA

**Bermúdez-Fernández A<sup>1</sup>; Crane-Urueña AJ<sup>1</sup>; Martínez-Hernández C<sup>1</sup>**

1 Instituto Nacional de Salud, Grupo de Genética.

Contacto: abermudez@ins.gov.co

*Introducción:* el Programa de Evaluación del Desempeño en Citogenética Clínica –EEDDCARIO– nace en el año 2006 con el propósito de fortalecer la calidad en la prestación de servicios en citogenética. Se fundamenta en las normas ISO – NTC 55.1 y 55.2, como ejercicio intercomparaciones. Se revisa el desempeño técnico, analítico e interpretativo con base en estándares internacionales y se hacen las recomendaciones de mejora. *Objetivo:* caracterizar el desempeño de los laboratorios de citogenética. Identificar oportunidades de mejora. Establecer estrategias para la optimización del desempeño. *Materiales y métodos:* el universo de estudio son los laboratorios de citogenética inscritos voluntariamente en el programa desde 2006 hasta 2012. Se hace un análisis del desempeño histórico de cada uno a través de líneas de tendencia para cada campo de desempeño y se comparan los promedios obtenidos por cada laboratorio entre su primera y última participación. Test de significancia al nivel de  $p<0.05$ . *Resultados:* el programa inicia con la participación de 12 laboratorios, de los cuales continúan vinculados al programa el 66% a la fecha. Se han vinculado a lo largo de estos 6 años nuevos participantes sumando un total de 22, con participaciones intermitentes de un 28% de estos. En cuanto al desempeño, se encuentran debilidades técnicas que amenazan el análisis de los casos observando que menos del 40% de los participantes alcanza una evaluación aceptable en su desempeño, amenazando la calidad en la prestación del servicio. *Discusión y conclusión:* hay factores propios de cada laboratorio que repercuten en los resultados de la evaluación, entre los que se incluyen baja capacitación del personal técnico a cargo y obsolescencia tecnológica que dificulta la evaluación de los resultados obtenidos. Debe considerarse ampliar el espectro de los ejercicios enviados para evaluación, con el fin de cubrir la totalidad de pruebas de citogenética clásica y molecular disponibles en el mercado. Todos los participantes mostraron tendencia a la mejora en sus tres indicadores de desempeño, lo cual se corrobora estadísticamente con la mejora significativa del desempeño en la última participación. Esto muestra la relevancia de participar en los ejercicios de evaluación del desempeño, en especial por la importancia creciente de la citogenética en varios campos de la salud pública.

## SÍNDROME DE SMITH-LEMLI-OPITZ: A PROPÓSITO DE UN CASO DE DESORDEN DEL DESARROLLO SEXUAL (DSD)

**García Restrepo N<sup>1</sup>; Giraldo Santa DC<sup>1</sup>**

1 Universidad de Caldas.

Contacto: natalia.garcia@ucaldas.edu.co

*Introducción:* el Síndrome de Smith Lemli Opitz, se incluye dentro de las causas sindrómicas de Desordenes del Desarrollo Sexual y evidencia un patrón malformativo debido a un error innato

del metabolismo. Presentamos un caso documentado desde la clínica y los hallazgos de laboratorio. **Materiales y métodos:** paciente producto de primer embarazo, 35 semanas de gestación, madre de 38 años, hipotiroidea en tratamiento durante el embarazo, parto por cesárea por oligoamnios severo, peso al nacer: 2015 g. Al examen físico el paciente muestra microcefalia, occipucio prominente, piel redundante en nuca, cuello corto, puente nasal bajo, ptosis palpebral bilateral, micrognatia, paladar ojival, soplo holosistólico grado II/IV, genitales ambiguos falo con meato hipospádico, pliegues labioescrotales, seno urogenital, gónadas en canal inguinal bilateral, manos trisómicas, polidactilia postaxial en manos bilateral, y pie derecho, sindactilia cutánea en 2-3 dedo pie izquierdo. Paracálinicos Ecocardiograma DAP-CIA con Hipertensión Pulmonar, Ecografía Renal: Hipotrofia de Riñón Izquierdo. Ecografía Pélvica: testículos en canal inguinal. RMN cerebral: disminución del volumen de los hemisferios cerebrales. 7 Dehidrocolesterol: 169 micromol/L, Colesterol Total: 38 mg/dl. Cariotipo: 46, XY. El paciente muestra un deterioro clínico posterior, falleciendo al mes de vida. **Discusión y conclusión:** la aproximación al paciente con Desórdenes del Desarrollo Sexual (DSD) incluye la valoración completa en la búsqueda de otras anomalías mayores o menores, el análisis citogenético como protocolo, pero en este caso específico la determinación de alteraciones a nivel enzimático que influencien el sexo hormonal, el desarrollo del sistema nervioso central y un conjunto de malformaciones que delinean un síndrome como el Smith Lemli Opitz.

## MUTACIÓN IVS-8-IG $\geq$ C CONFIRMA EL DIAGNÓSTICO INICIAL GENÉTICO CLÍNICO DE UN CASO DEL SÍNDROME DE SMITH-LEMLI-OPITZ

**Acosta Aragón MA<sup>1</sup>; Correa LN<sup>2</sup>**

1 Universidad del Cauca, Facultad de Ciencias de la Salud. 2 Hospital de la Misericordia, Bogotá, Colombia.  
Contacto: morin1924@gmail.com

**Introducción:** se trata de un desorden hereditario del metabolismo del colesterol congénito, asociado a múltiples dismorfismos. Esta condición genética autosómica recesiva es debida al déficit o ausencia de la actividad de la enzima microsomal 7-dehidrocolesterol delta 7-reductasa, enzima que cataliza el paso final en la síntesis del colesterol. Su incidencia es de 1 por cada 40.000 niños. **Objetivo:** caracterización clínica y bioquímica de un paciente colombiano con síndrome de Smith-Lemli-Opitz, posiblemente el primero que ha sido publicado hasta el momento, en nuestro país. **Materiales y métodos:** se evaluó al paciente para realizar su historia médica y un examen clínico completo. La historia familiar y el tipo de herencia se obtuvieron mediante interrogatorio de la familia del caso índice. Se confirma el diagnóstico clínico inicial mediante exámenes paraclínicos que incluyeron la confirmación final molecular para identificar la mutación. Paciente masculino actualmente con tres años de edad, procedente de Popayán, Cauca. Padres de grupo poblacional mestizo, no consanguíneos. Producto del primer embarazo de una madre G1P0C1A0. Realizó control prenatal, cesárea por presentación podálica a las 37 semanas. Peso al nacer 2800 g. Talla 47 cms, PC: 32 cms, PT: 32 cms. Desde el momento del nacimiento hipoactividad y succión débil,

diagnóstico de ductus arterioso persistente el cual evolucionó favorablemente. Se encuentran entre otros hallazgos dismórficos, retraso en el crecimiento, microcefalia, epicanto, estrabismo, puente nasal ancho, nariz pequeña con narinas antevertidas, pabellones con baja implantación y pequeños, boca con comisuras dirigidas hacia abajo, paladar alto, micrognatia, con cuello corto, hipospadias, micropene, clinodactilia bilateral en manos con sindactilia entre segundo y tercer artejo de ambos pies. La cuantificación del precursor 7-dehidrocolesterol mostró valores de 212,00 ug/ml (rango de referencia: 0.04-0.36). Exámenes paraclínicos complementarios mostraban bajos niveles de colesterol sérico y de las lipoproteínas séricas transportadoras: Colesterol LDL 31.2 mg/dl (60-180 mg/dl) Colesterol HDL 33 mg/dl (35-70 mg/dl), Colesterol VLDL 15.72 mg/dl), Colesterol Total 80 mg/dl (140-200 mg/dl). Triglicéridos 78.60 mg/dl (35-150 mg/dl). Pruebas tiroideas normales. Los potenciales auditivos mostraron compromiso auditivo derecho moderado de tipo neurosensorial. TAC cerebral simple normal. Se lleva a cabo secuenciación del gen reportándose mutación positiva en el sitio de corte y empalme del intrón 8. *Discusión y conclusión:* dado que se trata de un error congénito del metabolismo del colesterol cuyas consecuencias en el fenotipo humano son la disfunción sicomotora progresiva y el retraso en el crecimiento, esta entidad deberá ser considerada dentro de los diagnósticos diferenciales del recién nacido con hipotonía y en la infancia con aquellos que conllevan hipotonía y retraso sicomotor especialmente si están acompañados de dismorfismos. Hay reportadas 30 mutaciones diferentes en el gen DHC7 (cambio de sentido, sin sentido y mutaciones en sitios de corte y empalme) pero sólo seis de estas mutaciones han sido encontradas en el 60% de los pacientes.

## TERATOGENICIDAD POR METIMAZOL, REPORTE DE 2 CASOS

**Mateus HE<sup>1</sup>; León MJ<sup>1</sup>; Ospina-Lagos SY<sup>1</sup>; Rivera-Nieto C<sup>1</sup>**

1 Universidad del Rosario.

Contacto: heidi.mateus@urosario.edu.co

*Introducción:* el Metimazol es un medicamento antitiroideo usado comúnmente para el manejo del hipertiroidismo; sin embargo, su uso durante el primer trimestre del embarazo se ha visto relacionado con la ocurrencia de defectos congénitos tales como aplasia cutis congénita, atresia de coanas, atresia esofágica, atelia o hipotelia, características faciales dismórficas, defectos cardiovaseulares, déficit cognitivo y coloboma de retina. La primera evidencia publicada de teratogenicidad por metimazol fue en 1972 cuando un incremento en la incidencia de aplasia cutis fue notado en los pacientes expuestos al medicamento durante el embarazo; hasta la actualidad solo se encuentran reportados en la literatura 13 casos. *Materiales y métodos:* se describe el caso de dos hermanas la primera presenta atresia de coanas y atelia; la segunda con ptosis palpebral izquierda, retraso del desarrollo del lenguaje e hipotelia, ambas expuestas a metimazol durante la gestación. La atresia de coanas es una entidad rara que en la mayoría de los casos hace parte de diferentes entidades dentro de estos la asociación CHARGE; lo que hace claramente importante que a cualquier recién nacido con atresia de coanas se debe realizar una historia clínica adecuada,

incluyendo antecedentes de medicación durante la gestación para así descartar la embriopatía por metimazol como una posible causa de esta. *Discusión y conclusión:* se describen los hallazgos y se compara con reportes previos de la literatura.

## SÍNDROME DE MICRODELECIÓN 17Q21.3: REPORTE DE DOS CASOS QUE ESTRECHAN EL FENOTIPO

**Mateus-Arbelaez HE<sup>1</sup>; Rivera-Nieto C<sup>1</sup>; Ospina-Lagos SY<sup>1</sup>**

1 Universidad del Rosario.

Contacto: heidi.mateus@urosario.edu.co

*Introducción:* el síndrome de microdelección 17q21.31 (MIM# 610443), fue uno de los primeros desórdenes de este tipo, identificados por las plataformas de hibridación genómica comparativa y tiene un fenotipo bien definido, dado por déficit cognitivo moderado a severo, rasgos faciales característicos: cara alargada, fisuras palpebrales antimongoloides y pliegues epicánticos, nariz tubular o en forma de pera, labio inferior grueso, micrognatia, hipotonía y comportamiento amigable (OMIM). Se presentan dos casos con fenotipos similares con algunas características clínicas diferenciales que permiten estrechar el fenotipo, se analiza la región delecionada y las consecuencias moleculares de esta perdida. *Materiales y métodos:* Caso 1: Paciente masculino de 7 años de vida, que acude a consulta de genética por talla y peso bajos. Retardo global del desarrollo, discapacidad cognitiva moderada y fenotipo particular. Caso 2: Paciente masculino de 5 años con retardo en el desarrollo psicomotor, actitudes de autoagresión y comportamiento dentro del espectro autista asociado a fenotipo particular. *Discusión: y conclusión:* la microdelección 17q21.31 es un síndrome bien caracterizado, con características fenotípicas muy bien documentadas, asociadas a déficit cognitivo de diferentes grados e hipotonía. Sin embargo, teniendo en cuenta la prevalencia estimada de 1:16000, se considera que es subdiagnosticado. En los pacientes, se encuentra el déficit cognitivo, asociado a un retardo global del desarrollo, con compromiso del lenguaje, el cual ya se ha descrito en otros casos y unas facies características. Así, con el desarrollo de nuevas tecnologías como las plataformas para hibridación genómica comparativa, se ha logrado un gran avance en el diagnóstico de los pacientes con déficit cognitivo, autismo y/o múltiples anomalías congénitas de origen desconocido. En la actualidad, estos arrays se han propuesto como el estudio de elección en este tipo de pacientes. Adicionalmente, de acuerdo al tamaño de la región delecionada se pueden atribuir los diferentes rasgos a segmentos específicos del gen, permitiendo estrechar la región crítica del Síndrome de Microdelección 17q21.3.

## SÍNDROME OKIHIRO: REPORTE DE CASO

**Rivera-Nieto C<sup>1</sup>; Restrepo-Fernández CM<sup>1</sup>; Mateus-Arbeláez HE<sup>1</sup>; León MJ<sup>1</sup>**

1 Universidad del Rosario.

Contacto: karitorivera@gmail.com

*Introducción:* el Síndrome Okihiro o también llamado Síndrome de rayo radial con anomalía de Duane (DRRS) es una entidad genética rara de herencia autosómica dominante. Se describe como anomalías de los miembros superiores, oculares y en algunos casos renales. Dentro de las anomalías oculares usualmente se encuentra la anomalía de Duane, la cual no se encuentra presente en todos los pacientes. Otras características menos comunes son sordera neurosensorial y anomalías gastrointestinales como el ano imperforado. *Materiales y métodos:* se describe un caso de una paciente con cuadro de asimetría corporal y facial, tortícolis congénita, parálisis facial derecha y coartación de aorta que se presentaron desde el nacimiento quien además presentó retardo en el desarrollo psicomotor. Al examen físico se encuentra frente amplia, asimetría facial por hipoplasia derecha, plagiocefalia y dolicocefalia, prominencia occipital derecha, sutura sagital prominente, anomalía de Duane, fisuras mongoloides, escleróticas azuladas, pabellones auriculares de implantación baja, el puente nasal es ancho, hay prominencia del músculo esternocleidomastoideo izquierdo, asimetría de tórax con pectus excavatum, hipoplasia de mamalia derecha; genitales normoconfigurados, escoliosis torácica de concavidad derecha, pliegue palmar único bilateral, pulgares engrosados, camptodactilia, hipermovilidad articular y acortamiento del cuarto metatarsiano. Exámenes radiológicos muestran defectos radiales que, asociados a la anomalía de Duane y al cuadro clínico de la paciente, sugieren síndrome Okihiro. El análisis molecular del gen SALL4, reporta mutación, con lo que se confirma el diagnóstico. *Discusión y conclusión:* la importancia de un diagnóstico temprano en este síndrome permite realizar un seguimiento adecuado de los pacientes, con un tratamiento oportuno para prevenir complicaciones y así mismo, por tratarse de una entidad autosómica dominante dar el asesoramiento genético adecuado con el fin de conocer el riesgo de nuevos casos en generaciones posteriores.

## ICTIOSIS CURTH-MACKLIN: UN CASO DE FENOTIPO SEVERO CAUSADO POR UNA MUTACIÓN NUEVA EN EL GEN KRT1

**Fonseca-Mendoza DJ<sup>1</sup>; Chávez L<sup>1</sup>; Velandia F<sup>1</sup>; Laissue P<sup>1</sup>; Restrepo C<sup>1</sup>; Rojas RF<sup>2,3</sup>; Vergara J<sup>2,3</sup>; Ríos X<sup>2,3</sup>; Uribe C<sup>2,3</sup>**

1 Universidad del Rosario. 2 Universidad Autónoma de Bucaramanga. 3 Clínica Carlos Ardila Lule.

Contacto: dora.fonseca@urosario.edu.co

La Ictiosis Curth-Macklin (ICM) es un desorden genético raro, caracterizado por keratoderma plantar severo, con keratinocitos que presentan anormalidades ultraestructurales como agregación de filamentos intermedios de queratina, vacuolización perinuclear y formación de células binucleadas. ICM es causada por mutaciones del gen de la queratina 1 (KRT1). En este estudio se

analizaron las muestras de ADN de dos afectadas (madre e hija), quienes presentaron un fenotipo severo de la enfermedad. Se realizó secuenciación del gen KRT1, encontrándose en las pacientes un cambio no reportado en estudios previos. El cambio heterocigoto corresponde a c.1577delG (p.Gly526Alafs\*88) y afecta el dominio variable V2 de la proteína, produciendo una proteína aberrante y un tallo truncado de 87 residuos de aminoácidos. Se hipotetiza que mutaciones que preservan los loops de glicina GL1-GL3 están relacionados con formas menos severas de la enfermedad.

## PAQUIDERMOPERIOSTOSIS CAUSADA POR MUTACIONES EN EL TRANSPORTADOR DE PROSTAGLANDINAS SLC02A1

**Rivera-Nieto C<sup>1</sup>; Restrepo CM<sup>1</sup>; Fonseca D<sup>1</sup>; Laissue P<sup>1</sup>; Bonthron DT<sup>2</sup>**

1 Universidad del Rosario. 2 School of Medicine, University of Leeds.

Contacto:karitorivera@gmail.com

*Introducción:* la paquidermoperiostosis u osteoartropatía hipertrófica primaria (PHO) se caracteriza por hipocratismo digital, hiperqueratosis y periostosis. Tres formas clínicas han sido descritas: 1) Completa, con hiperqueratosis y periostosis, 2) Incompleta, con alteraciones óseas pero sin hiperqueratosis y 3) Frustra, con hiperqueratosis y cambios óseos mínimos. Su incidencia es desconocida, se presenta con mayor frecuencia en hombres y en el 25%-38% de los casos existe historia familiar. Bonthron, en un estudio reciente, describió mutaciones causales homocigotas en el gen HPGD, que codifica la proteína 15- hidroxiprostaglandin deshidrogenasa, una enzima involucrada en la degradación de las prostaglandinas. Se considera que la elevación de la prostaglandina E2, secundaria a la alteración de la actividad enzimática de HPGD, contribuye al desarrollo del cuadro clínico. Sin embargo, la PHO es genéticamente heterogénea. *Materiales y métodos:* paciente de 46 años de edad, masculino, con cuadro de 24 años de evolución consistente en crecimiento de las epífisis distales de los huesos largos, hipocratismo digital, hiperqueratosis, cutis verticis gyrata e hiperhidrosis palmar. La madre, un tío materno, dos hermanos y una hermana muestran hallazgos clínicos compatibles con esta patología. Dos de los afectados presentan mielofibrosis. Los demás miembros de la familia presentan hiperhidrosis e hiperqueratosis palmar. *Discusión y conclusión:* la PHO es un desorden multisistémico hereditario, cuyas características son similares a la osteoartropatía reactiva que comúnmente se asocia a las patologías inflamatorias y neoplásicas. La secuenciación de las regiones codificantes del gen HPGD en el caso índice es negativa para variantes asociadas al fenotipo. Mediante secuenciación de exoma completo se identifican mutaciones recesivas del transportador de prostaglandinas SLC02A1 en el caso índice. En los demás miembros de la familia se realiza un análisis convencional de mutaciones en el gen SLC02A1. Se describe la familia, se revisa la literatura y se realiza una correlación genotipo-fenotipo.

## MUTACIONES EN CITED2 SON CAUSA POTENCIAL DE FALLA OVÁRICA PREMATURA

**Fonseca-Mendoza DJ<sup>1</sup>; Ojeda D<sup>1</sup>; Lakhal B<sup>1</sup>; Braham R<sup>1</sup>; Eggers S<sup>1</sup>; Turbitt E<sup>1</sup>; White S<sup>1</sup>; Landolsi H<sup>1</sup>; Elghezal H<sup>1</sup>; Saad A<sup>1</sup>; Restrepo CM<sup>1</sup>; Fellous M<sup>1</sup>; Sinclair A<sup>1</sup>; Koopman P<sup>1</sup>; Laissue P<sup>1</sup>**

1 Universidad del Rosario.

Contacto: dora.fonseca@urosario.edu.co

*Introducción:* recientemente han sido descritas anormalidades en el desarrollo gonadal de modelos murinos knockout para el gen CITED2. En las gónadas femeninas cited2<sup>-/-</sup>, se observó migración celular ectópica y retraso transitorio en la programación de la determinación sexual. Nosotros hipotetizamos que en humanos esta inhibición temporal de genes puede ser suficiente para llevar un desarrollo inadecuado de las gónadas femeninas, lo que puede desencadenar en Falla Ovárica Prematura (FOP). *Objetivo:* establecer si las mutaciones de CITED2 ocurren en pacientes afectadas con FOP. *Materiales y métodos:* se realizó un análisis mutacional del gen en afectadas y sanas. Se realizó secuenciación del ORF de CITED2 en 139 pacientes FOP y 290 controles. *Resultados:* este estudio encontró 5 variantes sinónimas y 3 no sinónimas. La variante no sinónima c.604C>A (p.Pro202Thr) se encontró exclusivamente en una mujer afectada. Los análisis *In Silico* de la mutación indicaron un potencial efecto deletero. Se concluye que mutaciones en CITED2 pueden estar involucradas en la patogénesis de FOP.

## PRIMER REPORTE DE CASO DE SÍNDROME DE TURCOT TIPO 1 EN COLOMBIA

**Vallejo-Ardila DL<sup>1</sup>; Bonilla-Garnica RA<sup>1</sup>; Garnica D<sup>1</sup>**

1 Universidad Industrial de Santander, Grupo de Investigación Genética Humana.

Contacto: dlucamed@gmail.com

*Introducción:* el Síndrome de Turcot (OMIM: #276300, MISMATCH REPAIR CANCER SYNDROME) es una enfermedad autosómica recesiva caracterizada por la presentación concurrente de un tumor primario del Sistema Nervioso Central y adenomas o carcinomas colorectales, durante las primeras décadas de la vida, con manifestaciones como maculas "café con leche" y efélides axilares, causado por la mutación homocigota o heterocigota de genes "mismatch repair" (MMR): MLH1, MSH2, MSH6 o PMS2 en el locus 3p22.2, 2p21, 2p16.3 y 7p22.1 respectivamente. Actualmente su prevalencia a nivel global y en Colombia es desconocida. *Objetivo:* reporte de caso y revisión de la literatura. *Materiales y métodos:* se consultaron bases de datos: PubMed, OVID y ProQuest, seleccionando artículos de revisión y reportes de casos, y excluyendo artículos donde el diagnóstico era dudoso o inconcluyente. Se reporta el caso en paciente masculino de 20 años, quien consulta por episodio tónico-clónico generalizado y deterioro del estado de conciencia con cuadro clínico de 20 días de evolución compatible con hipertensión endocraneana asociado a síndrome constitucional. Se realiza TAC CEREBRAL con hallazgos de hemorragia intraparenquimatosa con efecto de masa parieto-temporal derecha. Se realizó resección del tumor

cerebral y drenaje de absceso. Durante la hospitalización presentó hemorragia de vías digestivas bajas, se realizó colonoscopia que evidencia pólipos colorectales. En el reporte de histopatología e inmunohistoquímica se encontró tumor maligno pobremente diferenciado de origen glial. En el colon se encuentra adenoma tubulo-vellosa con displasia de alto grado. *Discusión y conclusión:* se establece impresión diagnóstica por tratarse de paciente en la segunda década de la vida con tumor primario cerebral tipo Glioma con Proteína Glial Fibrilar Positiva y KI 67 positivo, además en endoscopia pólipos adenomatosos #25 y al examen físico múltiples "manchas café con leche" y antecedente familiar de consanguinidad, se considera imperativo realizar la prueba molecular y consejería genética para diagnóstico precoz y manejo preventivo familiar. En Latinoamérica se han reportado 4 casos diagnosticados por histopatología e inmunohistoquímica, sin confirmación genética. En este caso a pesar de la dificultad administrativa para realizar el diagnóstico molecular, se logró determinar el diagnóstico mediante un abordaje clínico integral para establecer un plan de manejo preventivo.

## DETECCIÓN DE REARREGLOS SUBTELOMÉRICOS POR MLPA EN UN GRUPO DE PACIENTES COLOMBIANOS CON RETARDO MENTAL IDIOPÁTICO

**Piñeros-Urrego LL<sup>1</sup>; Arteaga-Díaz CE<sup>1</sup>; Velasco HM<sup>1</sup>; Medina A<sup>2</sup>**

1 Universidad nacional de Colombia. 2Universidad Militar Nueva Granada.

Contacto: llpinerosu@unal.edu.co

*Introducción:* el Retardo Mental (RM) se caracteriza por un funcionamiento intelectual significativamente inferior a la media. Su prevalencia se estima entre el 1 y 3% de la población general. Esta patología puede ser causada por cualquier condición que altere el desarrollo cerebral antes, durante el nacimiento o durante los años de la niñez, entre ellas embriopatías, fetopatías, eventos perinatales y neonatales, factores postnatales, genopatías y cromosomopatías. Sin embargo, alrededor del 40% de los casos tienen etiología desconocida, y se llaman Retardo Mental idiopático. Se estima que las causas genéticas podrían llegar a estar implicadas en un 50 % de los casos de retardo mental. *Objetivo:* detectar rearreglos subteloméricos por MLPA en un grupo de pacientes colombianos diagnosticados como RM idiopático, y determinar si ésta era la causa de su patología mediante la comparación de los hallazgos con bases de datos o establecimiento de su aparición de novo. *Materiales y métodos:* se analizó un grupo de 119 pacientes con y sin anomalías congénitas y con diferente grado de RM. Una vez realizada la técnica de MLPA en los pacientes, se encontró rearreglos subteloméricos en 5 pacientes no relacionados (4.2%). Uno de ellos con una delección en la región 1q44, el segundo con una delección en la región 1p36.3, el tercero con una delección en 8q24.3, el cuarto con una duplicación en 15q11.2-q12 y el último con una duplicación en 21q22.3. *Resultados:* se encontró que de los 5 casos, 3 eran de novo, 1 heredado y 1 en el que no se pudo determinar, por ausencia de los padres. En 4 casos las alteraciones detectadas pudieron considerarse como causantes del fenotipo que presentaban los pacientes; en el caso restante se deben realizar otros estudios que permitan determinar su importancia. Se confirmó

presencia de reordenamientos subteloméricos como causa de retardo mental y se refuerza la idea de analizar de forma rutinaria las regiones subteloméricas para llegar a un diagnóstico, establecer una correlación genotipo-fenotipo detallada y poder ofrecer un consejo genético adecuado.

## CROMOSOMOPATÍAS PRENATAL Y SU RELACIÓN CON FACTORES DE RIESGO

**López-Ortiz JB<sup>1</sup>; Márquez-Fernández ME<sup>1</sup>; Gómez-Mendoza JR<sup>2</sup>**

1 Universidad Nacional de Colombia Sede Medellín. 2 Laboratorio INGEIN.

Contacto: jlopez@unal.edu.co

*Introducción:* para el diagnóstico prenatal se usan un conjunto de técnicas que permiten valorar el crecimiento y desarrollo normal del feto antes de su nacimiento. En la actualidad existen diversos métodos diagnósticos como la ecografía fetal y las técnicas moleculares pero el cariotipo, por su alta precisión sigue siendo la evaluación definitiva para la detección de cromosomopatías. *Materiales y métodos:* en el presente estudio, se evaluaron 850 casos de pacientes, durante los años 1993 y 2009, remitidos con indicaciones de riesgo tales como edad materna avanzada, hallazgos ultra-sonográficos, triple marcador positivo, historia familiar y personal positivo para aneuploidías, abortos espontáneos, parejas con translocaciones balanceada, entre otros. Los cultivos celulares de líquido amniótico se realizaron en amnioMax, incubados a 37°C, 5% de CO<sub>2</sub> y humedad del 98% durante 6 a 12 días, los extendidos cromosómicos fueron bandeados con bandas R-replicativas mediante el uso de BrdU. *Resultados:* los resultados muestran que el 16,47% de los casos estudiados resultaron positivos para cromosomopatías siendo la más frecuente la trisomía 21 (3,24%) seguida de la monosomía X (3,76), la trisomía 18 (3,41%) y la trisomía 13 (3,24%), otras alteraciones como 4p-, XXX, XXY y digenesias gonadales se presentaron en frecuencia de 0.9%. Dentro de las cromosomopatías, la mayor frecuencia (77,86%) se observa en las indicaciones ecográficas, siendo la sonolucencia nucal y los higromas quísticos los de mayor correlación con estas patologías. De otra parte, las madres menores de 35 años explican el 70% de las cromosomopatías observadas, lo que estaría en contra de la teoría que comprometa a la edad materna avanzada como causa de anormalidades cromosómicas. De su parte, el triple marcador mostró baja correlación con la presencia de cromosomopatías. *Discusión y conclusión:* se muestra la importancia de los estudios cromosómicos prenatal como método definitivo para definir anormalidades cromosómicas. De otra parte, una vez más, se muestra la importancia de la Bandas R- Replicativas de alta resolución para detectar rearreglos crípticos y alteraciones en los cromosomas sexuales. Además se ilustra la necesidad de utilizar los métodos ecográficos como criterio para realizar estudios cromosómicos en líquido amniótico.

## EVALUACIÓN DE LOS MARCADORES GENÉTICOS DIFERENCIALES EN LOS DISTINTOS FENOTIPOS CLÍNICOS CUTÁNEOS EN LA HIPERSENSIBILIDAD A LOS AINES

**Castillo-León LF<sup>1</sup>; Porras L; Cruz R<sup>2</sup>; Carracedo A<sup>3</sup>; Vidal C<sup>3</sup>**

1 Universidad Santiago de Compostela. 2 Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). 3 Unidad de Alergias del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago (CHUS).

Contacto: lu-casti@hotmail.com

*Introducción:* los antinflamatorios no esteroideos (AINEs) son los medicamentos más vendidos alrededor del mundo. Por sus propiedades farmacológicas son ampliamente usados en todas las edades como tratamiento para el dolor, inflamación y fiebre. Uno de los efectos secundarios de su uso, son las reacciones de Hipersensibilidad a los AINEs, que se puede manifestar de forma cutánea (rash, urticaria y angioedema), respiratoria (rinitis y asma) o sistémica (shock anafiláctico). Su diagnóstico precisa, además de la historia clínica, la prueba de provocación oral controlada que no es apta para todos los pacientes. Por tanto es necesario desarrollar una prueba diagnóstico evitando la exposición del paciente. *Objetivo:* identificar genes candidatos de hipersensibilidad a AINEs (expresada como manifestaciones cutáneas) y evaluar su importancia para el diagnóstico de la enfermedad. *Materiales y métodos:* se seleccionaron 217 SNPs en 35 genes candidatos involucrados en las rutas de la inflamación y el mecanismo de acción de los AINE. Se realizó un estudio de caso-control en 550 individuos con hipersensibilidad a AINEs (casos: individuos con hipersensibilidad múltiple o selectiva) y 550 en individuos sanos (controles) los cuales fueron genotipados por espectrofotometría de masas con MALDI-TOF en la plataforma Sequenom. Las diferencias en frecuencias genotípicas entre casos y controles fueron evaluadas individualmente, mediante regresión logística, para cada uno de los SNPs que superaron los filtros de control de calidad. La calidad de las muestras (tasa de genotipado >90%) fue del 98.7% (543) y 96% (528) para casos y controles respectivamente. El 95.9% (208) de los SNPs cumplieron con los criterios de calidad establecidos (porcentaje de missing menor al 10%, MAF >0.01 y en equilibrio H-W). La regresión logística muestra, principalmente, una asociación de rs6962291 (p=0.00006) y rs10487667 (p=0.00056) del gen TBXAS1 con la hipersensibilidad múltiple y de rs4948672 (p=0.00064) del gen ALOX5 en la hipersensibilidad selectiva. *Resultados:* los resultados indican que la respuesta fenotípica a la exposición de los AINES es muy compleja. Sin embargo, señala la importancia de genes que pueden jugar un papel importante en la hipersensibilidad a AINEs (especialmente TBXAS1 y ALOX5) y por ende, posibles candidatos como marcadores diagnóstico.

## APLICACIÓN DE HERRAMIENTAS DIAGNÓSTICAS PARA EL DIAGNÓSTICO GENÉTICO PREIMPLANTACIONAL (PGD)

**López-Cáceres A<sup>1</sup>; Martínez P<sup>1,2,3</sup>; Basto N<sup>1</sup>; López A<sup>1</sup>; Suárez A<sup>1</sup>; Sánchez J<sup>3</sup>**

1 Centro Latinoamericano de Genética Molecular (CELAGEM), Bogotá, Colombia. 2 Corporación REPRONAT S.A, Bogotá. 3 Instituto Venezolano de Fertilidad (IVF), Caracas.

Contacto: celagem@gmail.com

El diagnóstico preimplantacional (PGD) es una técnica usada para el análisis genético de los embriones previa a la transferencia de este en el útero de la mujer, asegurando de esta manera una descendencia libre de enfermedad. Esta técnica fue desarrollada en Inglaterra en 1990 como parte de los avances en medicina reproductiva, y en Colombia hasta el momento solo se encuentra documentado un caso de diagnóstico de hemofilia realizado en 1995. Gracias a los avances en biología molecular y al desarrollo de nuevas técnicas se ha hecho posible que en Colombia la realización del PGD se convierta en una herramienta real. En el Centro Latinoamericano de Diagnóstico Genético Molecular (Celagem) en la actualidad se han llevado a cabo 3 casos de pacientes con enfermedades genéticas, una monogénica y dos por expansión de tripletas, donde se lleva una continuidad desde la toma de la biopsia del embrión en el día 3 de desarrollo embrionario. La biopsia debe ser realizada por personal con experiencia certificada para garantizar el éxito del proceso. Posteriormente se transfieren en el día 5 o blastocisto donde ya se han obtenido los resultados del diagnóstico de la enfermedad en cada blastomera, asegurando de esta manera la calidad y el manejo de los resultados por parte de los centros de Reproducción y fertilidad. Las herramientas para el análisis genético de una sola célula, tales como la amplificación del genoma, reacción en cadena de la polimerasa convencional, PCR en tiempo real, PCR fluorescente mediante la utilización de microsatélites marcados específicamente al cromosoma de interés y la secuenciación, han contribuido a desarrollar estrategias para alcanzar niveles de eficiencia y precisión en el diagnóstico genético preimplantacional de enfermedades numéricas y monogénicas en embriones humanos. Cifras mundiales nos demuestran que el procedimiento tiene una certeza diagnóstica del 90% y aún más alta en determinados estudios genéticos. Por tanto con la aplicación de estas herramientas diagnósticas y la estrecha colaboración entre los obstetras, especialistas en fertilidad, fecundación *in vitro* y de laboratorio de genética humana será posible alcanzar con éxito el objetivo fundamental el cual es garantizar el nacimiento de niños sanos en parejas con riesgo genético reproductivo.

## DIAGNÓSTICO DE DUPLICACIONES Y/O DELECCIONES SUBTELOMÉRICAS EN PRODUCTO DE ABORTO POR MLPA

**Carpeta S<sup>1,2</sup>; Sánchez L<sup>1,3</sup>; Serrano C<sup>1,3</sup>**

1Centro de Investigación en Genética Humana y Reproductiva. 2 Universidad Javeriana. 3 Universidad del Rosario.  
Contacto: genetixlbrtr@gmail.com.

*Introducción:* en más del 60% de los abortos la causa es una anomalía cromosómica, las cuales se evalúan por citogenética convencional y pueden presentar con frecuencia falla por no crecimiento

del cultivo celular. La utilización de técnicas moleculares, ha permitido evaluar alteraciones cromosómicas con gran sensibilidad y especificidad. *Objetivo:* analizar muestras de restos ovulares mediante MLPA's subteloméricos determinando la frecuencia de alteraciones cromosómicas. *Materiales y Métodos:* estudio descriptivo, retrospectivo en 125 muestras remitidas a Genetix. El aislamiento de ADN se realizó con el kit QIAamp DNA y se amplificó con el kit MLPA SALSA P070. *RESULTADOS.* De las muestras analizadas 44.8% presentaron alteraciones cromosómicas y el 55.2% fueron normales. Las trisomías fueron las más frecuentes presentándose en el 46.42% de los casos, mientras la monosomía X se encontró en un 21.42%. Las delecciones y duplicaciones se encontraron en el 12.5% y 14.28% respectivamente y dobles alteraciones cromosómicas en el 5.34% de los casos. La trisomía 21 se presentó con mayor frecuencia en el 16.07%, seguida de la trisomía 16 con 7.14% y la trisomía 15 y 13 con 5.35% de los casos. *Discusión y conclusión:* en este estudio se encontraron 44.8% con alteraciones cromosómicas. Estos valores son similares a los reportados a nivel mundial en aborto. Las alteraciones más frecuentes fueron las trisomías con el 46.42% de los casos seguida de la monosomía X. Diferentes estudios reportan una tasa de trisomías autosómicas del 50% y de monosomía de X del 20%. La trisomía 16 es una de las aneuploidías mas frecuentes en aborto. Los resultados evidenciaron una frecuencia 2 veces mayor para trisomía 21 que para la 16, lo cual podría ser explicado por análisis realizados en edades gestacionales mas tempranos en otros estudios. Una de las limitantes de los MLPA es que no permite detectar poliploidías que son una causa importante de aborto, es posible que esto haya influido una menor tasa de aneuploidías en este estudio frente a lo reportado a nivel mundial. La utilización de técnicas moleculares para el análisis de abortos como los MLPA's permite evaluar un alto porcentaje de alteraciones cromosómicas, algunas no detectables con el cariotipo.

## REPORTE DE UN CASO DE SÍNDROME BECKWITH WIEDEMANN (BWS) EN PACIENTE COLOMBIANO

**Zamorano-Murillo LA<sup>1</sup>; Jiménez N<sup>1</sup>; Hurtado PM<sup>1</sup>**

1 Departamento de Ciencias Básicas de la Salud, Pontificia Universidad Javeriana, Cali.

Contacto: laura.zamorano@javerianacali.edu

*Introducción:* En 1963 Beckwith presentó los resultados de autopsia de tres niños no relacionados que presentaban onfalocele, macroglosia así como hiperplasia de riñones, páncreas y glándulas suprarrenales; sugiriendo la posibilidad de un nuevo síndrome, al año siguiente Wiedemann publicó el nacimiento de tres hermanos, con macrosomia, hernia umbilical, exoftalmos, macroglosia y gigantismo. El síndrome Beckwith Wiedemann (BWS) es un síndrome de crecimiento congénito relativamente común, caracterizado por macrosomia, macroglosia y onfalocele. Otra serie de anomalías acompañan este síndrome como hipoglicemia neonatal, anomalías renales y cardiopatías. Los pacientes con BWS presentan una alta incidencia para desarrollar neoplasias como el tumor de Wilms. y hepatoblastomas. Pese a ser un síndrome común, en Países latinoamericanos como Colombia no ha sido reportado con mayor frecuencia. *Materiales y métodos:* paciente colombiano, recién nacido, de sexo masculino de 36 semanas de edad gestacional, un peso de 3.800 gr, que ingresó al programa de vigilancia de malformaciones congénitas por los siguientes

hallazgos: onfalocele operado al nacer, macroglosia y hemangioma plano de aproximadamente 12 mm de diámetro, de color rosado en la línea media de la cara. El paciente tenía diagnóstico prenatal de sospecha de síndrome de Beckwith Wiedemann y un cariotipo prenatal con complemento cromosómico 46,XY. Adicionalmente, la madre presenta características propias del síndrome lo que nos lleva a sospechar de una herencia autosómica dominante, lo cual es menos frecuente. El paciente tiene FISH para 11p15.5 negativo (este es positivo solo en 1% de los pacientes). *Discusión y conclusión:* desde su descripción como síndrome de sobrecrecimiento se han presentado gran variedad de casos que sugieren subgrupos de esta patología multigénica, con 80% de casos esporádicos y el restante por herencia autosómica dominante. Existen diversos mecanismos moleculares por los cuales se produce el BWS como la no metilación en el IC1 del cromosoma 11p15 materno, la disomía Uniparental, duplicación, inversión o translocación del 11p15. Este síndrome presenta una incidencia de 1 en 37.000 nacimientos. La macroglosia es el hallazgo clínico más común pero no se limita únicamente al BWS, en la población pediátrica otras patologías como el hipotiroidismo y linfangiomas, también la presentan. Generalmente requiere de cirugía en la primera infancia porque causa anomalías dento-músculo-esqueléticas, que generan dificultades en la fonación, masticación y manejo de la vía aérea. Presentamos paciente con la triada clásica macroglosia, hemangioma facial y onfalocele, consistente con síndrome de Beckwith.

## SÍNDROME DE FREEMAN SHELDON, PRESENTACIÓN NEONATAL

Reina F<sup>1</sup>; Jiménez N<sup>1</sup>; Hurtado PM<sup>1</sup>

1 Departamento de Ciencias Básicas de la Salud, Pontificia Universidad Javeriana, Cali.

Contacto: federico.reina@javerianacali.edu.co

*Introducción:* el síndrome de Freeman Sheldon fue descrito en el año de 1938 por Freeman y Sheldon al describir a dos pacientes con distrofia cráneo carpo tarsal y caracterizarlos por sus rasgos que predominaban como la microstomía, micrognatia, philtrum alargado con orificios nasales estrechos, desviación ulnar de las manos con contractura en flexión de los dedos y talipes equinovarus. Luego en 1963 se le denominó con el nombre de síndrome de cara silbante (Whistling Face Syndrome) por Burin. En 1972 Alam y Kuhhirt describen al síndrome con herencia autosómica dominante aunque se han reportado casos de consanguinidad en la que presentan hijos con síndrome de Freeman Sheldon estableciendo una sospecha de que también pudiera ser autosómico recesivo. *Materiales y métodos:* se describe un neonato de sexo femenino de 38 semanas de edad gestacional, que ingresó al programa de vigilancia de malformaciones congénitas por los siguientes hallazgos: facies de cara silbante, microstomia, mentón en "H", desviación ulnar de los dedos de ambas manos y pie equinóvaro bilateral, compatibles con síndrome de Freeman Sheldon. La paciente tenía un peso bajo para su edad gestacional y fue ingresada a la URN por pobre succión. Una semana después fue dada de alta para continuar estudios ambulatorios. *Discusión y conclusión:* el síndrome de Freeeman Sheldon (FSS), también conocido como Artrogriposis distal tipo 2A es una entidad monogénica, autosómica dominante en la mayoría de los reportes, causado por mutación en el gen MYH3. Las características del síndrome de Freeeman Sheldon en

niños y niñas son muy parecidas a otros síndromes de artogrirosis distal y en algunos casos se hace complejo diagnosticarlos definitivamente como síndrome de Freeeman Sheldon. Para este estudio, se describe un paciente con características clínicas compatibles con Síndrome de Free-man Sheldon. Y aunque no existe un tratamiento específico para los pacientes con este síndrome, estos sí pueden ser intervenidos con terapia ocupacional, psicológica y cirugías, según cada caso. Dada la dificultad en el diagnóstico y las complicaciones que pueden tener, se recomienda desde el nacimiento tener un seguimiento con diferentes especialidades. En cuanto al pronóstico, los pacientes no presentan anormalidades cognitivas y su sobrevida no se ve afectada por el síndrome.

## DELECIÓN 18P Y DELECIÓN 18Q EN MOSAICO: REPORTE DE CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

Contreras-García GA<sup>1</sup>; Castro-Rojas DL<sup>1</sup>

1 Instituto de Genética Humana, IGH - Pontificia Universidad Javeriana.  
Contacto: gustacon@yahoo.es

**Introducción:** El síndrome de delección del brazo corto del cromosoma 18 es una patología infrecuente. Las características clínicas principales son retardo mental, retardo del crecimiento, anomalías faciales, anomalías de miembros y malformaciones en varios sistemas ojos, cerebro, genitourinario y cardiovascular. El síndrome de delección del brazo largo del cromosoma 18 presenta gran variabilidad de expresión, caracterizado por retardo mental, baja talla, hipotonía, hipoacusia y deformidad de pies. La presencia de rearreglos complejos que involucran tanto el brazo corto como el brazo largo del cromosoma 18 han sido reportados, principalmente la combinación de trisomía parcial con delección. Se describe una paciente con alteración estructural en mosaico con delección 18p y delección 18q. **Materiales y métodos:** paciente femenina de 3 años, natural y procedente de Barrancabermeja. Producto de primera gestación, embarazo sin complicaciones, peso y talla normales al nacer, sin antecedentes familiares ni consanguinidad. Fue remitida por presentar baja talla y retardo psicomotor. Al examen físico se evidencia baja talla proporcionada, hipoplasia mediofacial, maloclusión dental, en genitales labios menores fusionados, clinodactilia del quinto dedo, manos delgadas, hipotrofia de región hipotenar, implantación anterior del pulgar, líneas de Blaschko en tronco y extremidades. Se realiza estudio citogenético que reporta: 46,XX/46,XX, der (18) [5/15], el estudio de Hibridación Genómica Comparativa array (aCGH) determina doble delección, la primera 18pter->p11.2 (>48 genes) y la segunda 18q21.1-> qter(>81 genes). Los estudios de extensión fueron normales. **Discusión y conclusión:** los rearreglos complejos del cromosoma 18 han sido reportados en la literatura, sin embargo la mayoría presentan combinación de duplicación y delección, cromosoma en anillo con delección del brazo corto y brazo largo, entre otros, pero no hay reportes de delección del brazo corto y delección del brazo largo del cromosoma 18 en mosaico. Se compara el fenotipo de la paciente con los casos de pérdida del brazo corto y del brazo largo. Ante la presencia de signos clínicos dados por retardo del crecimiento y neurodesarrollo se debe descartar alteraciones estructurales cromosómicas, complementando con estudios que combinan citogenética y molecular para ofrecer precisión en tamaño y genes comprometidos en estas regiones.

## REPORTE DE CASO: CROMOSOMA MARCADOR SUPERNUMERARIO (SMC) DEL CROMOSOMA 15 [SMC (15)] EN UN PACIENTE DE BUCARAMANGA

Contreras-García GA<sup>1</sup>; Castro-Rojas DL<sup>1</sup>

1 Instituto de Genética Humana, IGH, Pontificia Universidad Javeriana.

Contacto: gustaon@yahoo.es

*Introducción:* los cromosomas marcadores supernumerarios (SMC) ocurren con una frecuencia aproximada de 0,4/1.000 recién nacidos, siendo más frecuentes en población con retardo mental (RM) y/o signos dismórficos. El SMC originado del cromosoma 15 [SMC (15)] es el más común de los cromosomas marcadores, se considera que corresponde entre el 25-45% de todos los SMC y aproximadamente el 50% de los que se originan de cromosomas acrocéntricos. Basado en el tamaño de los SMC (15), pueden dividirse en dos grupos: pequeños, clínicamente irrelevantes, y grandes, clínicamente relevantes. Los dos grupos se distinguen por la presencia o ausencia de la región crítica para Prader-Willi/Angelman (PWACR) ubicada en 15q11-q13. El fenotipo asociado con SMC(15) grandes, se caracteriza por: talla baja (50%), anomalías menores faciales (20-100%), retardo mental (75-100%), convulsiones (50-100%), hipotonía (72-100%), estrabismo (25-44%), hiperlaxitud articular (12-64%), problemas de comportamiento (25-100%) e infecciones del tracto respiratorio superior, entre las más frecuentes. *Materiales y métodos:* paciente masculino de 14 años, natural y procedente de Bucaramanga. Producto de tercera gestación, a término, adecuado peso y talla al nacimiento. Desde los 2 meses se evidencia retardo del desarrollo psicomotor y estrabismo, corregido quirúrgicamente. Al examen físico: cabello de implantación baja, despigmentación de iris izquierdo, raíz nasal alta, filtrum corto, labios gruesos, paladar alto, apiñamiento y maloclusión dental, tórax asimétrico, escoliosis dorsolumbar de convexidad derecha, braquidactilia, lesiones descamativas en planta de pies. Estudios de extensión normales. Cariotipo bandeo G: 47,XY,+mar(25). Estudio de Hibridación Genómica Comparativa array (aCGH): muestra ganancia 12,7 Mb, correspondiendo a duplicación de 15q11.2-q13.2. Se realiza cariotipo a los padres cuyo resultado fue normal. *Discusión y conclusión:* el resultado de aCGH muestra duplicación de la región crítica para Prader-Willi/Angelman (PWACR) de 12,7Mb, que según la literatura, corresponde a un SMC(15) grande. Los hallazgos encontrados en el fenotipo del probando son compatibles con los descritos en las series de casos. Con respecto a la etiología, la mayoría de SMC(15) son de origen materno, en el caso del probando, se trata de un evento de novo. El uso de diferentes técnicas de diagnóstico molecular es de gran ayuda cuando los resultados del cariotipo son insuficientes.

## TRISOMÍA PARCIAL DE 19Q Y 20P CONCOMITANTE EN UN PACIENTE SANTANDEREANO

Contreras-García GA<sup>1</sup>; Castro-Rojas DL<sup>1</sup>

1 Instituto de Genética Humana, IGH - Pontificia Universidad Javeriana.

Contacto: gustacon@yahoo.es

**Introducción:** los cromosomas marcadores supernumerarios (SMC) se presentan en 0,4/1.000 recién nacidos, siendo más frecuentes en población con retardo mental (RM) y/o signos dismórficos. La trisomía parcial de 19q es un evento raro, las características son bajo peso al nacer, retardo del neurodesarrollo, microcefalia, malformaciones en cerebelo, dilatación de ventrículos laterales, agenesia parcial de cuerpo calloso, convulsiones, anomalías menores faciales, malformaciones cardíacas, tracto genitourinario y gastrointestinal. La trisomía parcial de 20p es poco frecuente, las características son cejas gruesas y arqueadas, macrotia, cuello corto, osteopenia, anomalías en cadera, retardo del neurodesarrollo, hernias umbilicales e inguinales. A la fecha no hay reportes de SMC compuestos por fragmentos de cromosoma 19q y 20p, causando trisomía parcial de ambos cromosomas en un mismo individuo. **Materiales y métodos:** paciente masculino de 9 años, natural y procedente de Santander. Producto de primera gesta, a término, adecuado peso y talla al nacimiento, hospitalizado en cuidados intensivos por edema facial, dificultad respiratoria e inestabilidad hemodinámica, evidencian criptorquidia bilateral. Presenta convulsiones, TAC cerebral reporta megacisterna magna, comunicación del IV ventrículo, ligera hipoplasia del vérnix cerebeloso, agenesia del cuerpo calloso y atrofia cortical segmentaria fronto-temporal. Se diagnostica ectopia renal cruzada derecha y estenosis congénita de válvula aórtica más insuficiencia leve. Al examen físico: dolicocefalia, cejas arqueadas, fisuras palpebrales oblicuas dirigidas hacia abajo, puente nasal ancho, narinas antevertidas, filtrum largo, micro-retrognatia, paladar alto, diastema y dientes en sierra. Pabellones rotados posteriormente, hipoplasia de antihelix y helix, cuello corto, braquidactilia, sindactilia entre primer y segundo dedo. Cariotipo reporta 47,XY+mar, se realiza Hibridación Genómica Comparativa array (aCGH) encontrando ganancia de 6,618 Mb en 19q y ganancia de 29,638 Mb en 20p, cariotipo de los padres normal. **Discusión y conclusión:** el fenotipo encontrado en el probando comparte características descritas en la literatura, tanto para trisomía parcial de 19q como para 20p. El cariotipo como herramienta en el diagnóstico del probando con múltiples anomalías orientó hacia presencia del SMC, pero el uso de aCGH establece con precisión la alteración.

## REPORTE DE CASO: DELECIÓN DEL CROMOSOMA 10 Y AUTISMO

**Torres L<sup>1</sup>; Aguilera E<sup>2</sup>; Suárez A<sup>2</sup>**

1 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. 2 Hospital Infantil universitario San José.  
Contacto: latorres@fucsalud.edu.co

Paciente femenina de 4 años de edad, con retraso severo del lenguaje, solamente pronuncia algunos bisílabos, hiperactividad, con algunos movimientos estereotipados en las manos que sugieren el diagnóstico de espectro autista. Sin Convulsiones. Madre de 36 años, con escolaridad bachiller, Padre de 41 años escolaridad bachiller no hay consanguinidad, pero si antecedentes familiares por línea paterna de retardo mental. Producto de primer embarazo a término con antecedentes de Preclancia desde el segundo trimestre, sostén cefálico 4 meses, caminó al año de edad, lenguaje solo bisílabos, pobre interacción social. En el estudio neurológico: sin lenguaje verbal, obedece órdenes, colabora con el examen, señala algunas partes del cuerpo, hay interacción visual con el medio. Sin rasgos dismórficos al examen físico. Tiene reportes de Aminoácidos en plasma y orina normales. Potenciales auditivos evocados normales, potenciales auditivos de tallo normales. En el informe del cariotipo bandas G de alta resolución: 46XX, del 10(q23.3). El cromosoma 10 es un cromosoma submetacéntrico que contiene 135 millones de Pb aproximadamente, 1391 genes, en la región q23.3 se encuentra el gen Phosphatase and tensin homolog entre otros. Se han publicado reportes de seis pacientes no relacionados con delección de la región 10q22.3q23.2. La delección de la región 22-23 se han descrito en individuos con alteraciones cognitivas y de la conducta, incluyendo características autistas. Los pacientes analizados por Balcuuniene, J. presentaron leves rasgos dismórficos como macrocefalia, hipertelorismo y aracnodactilia, y el retraso del desarrollo neurológico que incluye retraso del crecimiento, hipotonía y dificultades en la alimentación en el periodo neonatal. Las delecciones que involucran genes como BMPR1A, PTEN pueden presentar cáncer de colon y deben ser remitidos para cuidado preventivo y de vigilancia.

## SÍNDROME DE HIPOTONÍA CISTINURIA, DESCRIPCIÓN DE UN CASO CLÍNICO EN UN PACIENTE INDÍGENA COLOMBIANO

**Serrano N<sup>1</sup>; Prada C; Villamizar I<sup>1</sup>; Malavera M<sup>1</sup>; A<sup>1</sup>, Pabón L<sup>1</sup>**

1 Fundación Cardiovascular de Colombia.  
Contacto: normaserrano@fcv.org

*Introducción:* se han descrito dos síndromes autosómicos recesivos asociados a Cistinuria tipo I. El primero es el Síndrome de Hipotonía Cistinuria (SHC) caracterizado por hipotonía neonatal, mala alimentación, deficiencia de hormona del crecimiento y dismorfia facial. El segundo, conocido como delección 2p21, presenta además convulsiones neonatales, retraso severo, y anormalidades de la cadena respiratoria. La diferencia en el fenotipo puede ser explicado por el número de genes

implicados. En el SHC se han encontrado delecciones en dos genes contiguos, SLC3A1 y PREPL, mientras que en delección 2p21 se involucran genes adicionales PPM1B ó C2orf34. *Materiales y métodos:* paciente femenina abandonada por madre indígena de Caño Mochuelo (Cravo Norte, Arauca) producto de parto gemelar domiciliario, con peso al nacer de 1000 gr. Remitida a la Fundación Cardiovascular de Colombia a los 21 meses de edad por fiebre, diarrea, desnutrición crónica y retraso psicomotor global moderado. Al ingreso la paciente se encontraba alerta, caquética, peso 6.6 Kgr (<4 DS. Doliccefalia, ptosis bilateral, oídos grandes y rotados posteriormente, labio superior en tienda. RsCsRs con soplo sistólico Grado II/IV, ruidos pulmonares disminuidos con roncus en ambas bases pulmonares. Examen neurológico mantiene y sigue con la mirada, no obedece órdenes, se relaciona con el examinador, voz hipernasal, hipotrofia muscular e hipotonía generalizada, y movilización asimétrica con mayor predominio del hemicuerpo derecho. ECG reveló miocardiopatía dilatada del ventrículo izquierdo, disfunción ventricular con fracción de eyección del 40%, se instauró manejo con carvedilol y espironolactona, lográndose mejoría. Ante la sospecha de error innato del metabolismo se realizaron pruebas para estudios metabólicos. Cromatografía de aminoácidos en orina reveló cistina severa y cistinuria de 24 horas de 192.40 mg. Se instauró manejo con restricción proteínica y suplementación con citrulina. Estos hallazgos fenotípicos sugieren el diagnóstico de SHC (pendiente prueba molecular). *Discusión y conclusión:* SHC es un síndrome raro descrito solo en 22 pacientes en la literatura mundial pertenecientes a familias originarias de Bélgica, Francia, Israel, Italia, Canadá y Estados Unidos. No existen reportes previos en Suramérica. Este hallazgo sugiere la posibilidad de endogamia en tribus indígenas del Arauca y la necesidad de evaluación genética dada la alta morbilidad de estos pacientes.

## SÍNDROME DE BLEFAROFIMOSIS: PRESENTACIÓN DE CASO CLÍNICO

**Garavito P<sup>1,2</sup>; Arias I<sup>1,2</sup>; Ruiz M<sup>1,2</sup>; Silvera-Redondo C<sup>1,2</sup>**

1 Grupo de Investigación en Genética y Medicina Molecular, Fundación Universidad del Norte, Barranquilla. 2 Centro de diagnóstico Especializado (CDE), División Ciencias de la Salud, Fundación Universidad del Norte, Barranquilla.

Contacto: mpgaravi@uninorte.edu.co

*Introducción:* el Síndrome de Blefarofimosis-ptosis-epicanto inverso (BPES) (OMIM 110100) conocido también como Síndrome de Kohn-Romano, blefarofimosis familiar, blefarofimosis congénita entre otras, fue descrito por Vignes en 1889. Es una patología congénita del desarrollo craneo-facial poco frecuente, de etiología genética, originado por una alteración en la morfogénesis de los párpados que se traduce principalmente en una marcada disminución de la abertura situada entre los mismos. La prevalencia, aunque no ha sido evaluada de forma precisa, es probablemente menor de 1/5.000 nacidos vivos. Su ocurrencia se presenta como un rasgo autosómico dominante caracterizado por una variedad de síntomas como: blefarofimosis, blefaroptosis y epicanto inverso consistente en la prolongación del párpado inferior medio hacia adentro y hacia arriba. Otras características son retardo mental, microcefalia, cardiopatías, hipotonía muscular e hipertricosis

de cejas. *Materiales y métodos:* se presenta un paciente con antecedentes de retraso psicomotor, dismorfismo, síndrome convulsivo, cardiopatía y asma. Producto del tercer embarazo, madre no refiere ingesta de drogas teratogénicas. Los signos clínicos relevantes son blefarofimosis, epicanto inverso, ptosis palpebral y telecanto. Además ha cursado con craneosinostosis, comunicación interauricular, criotorquidia, crisis asmáticas y moderado retraso psicomotor y del lenguaje. Los hallazgos clínicos clasifican al paciente como el síndrome de Blefarofimosis-ptosis-epicanto inverso. Estudios clínicos mostraron cariotipo normal y ecocardiograma con CIA. *Discusión y conclusión:* el síndrome BPES, se encuentra dentro del grupo de patologías genéticas que afectan principalmente a la región ocular. Actualmente, se encuentra asociado a mutaciones en el gen FOXL2 (forkhead box L2), mapeado en la región 3q23 en el cual se han descrito 271 variantes y mutaciones intragénicas. En este trabajo, se presenta un caso clínico de BPES y se revisan los aspectos de diagnóstico diferencial con otros síndromes que comprometen la región ocular muy importante en la genética clínica y estudio del paciente dismórfico.

## SÍNDROME DE KABUKI: PRESENTACIÓN DE CASO CLÍNICO

**Osorio C<sup>1</sup>; Olaya D<sup>1</sup>; Arias I<sup>1,2</sup>; Ordoñez J<sup>3</sup>; Silvera Redondo C<sup>1,2</sup>; Garavito P<sup>1,2</sup>**

1 Grupo de Investigación en Genética y Medicina Molecular, Fundación Universidad del Norte-Barranquilla. (2) Centro de diagnostico Especializado (CDE), División Ciencias de la Salud, Fundación Universidad del Norte-Barranquilla. 3 Hospital Pediátrico, Barranquilla. Contacto: mpgaravi@uninorte.edu.co

*Introducción:* el síndrome de Kabuki (OMIM 147920), anteriormente también conocido como “Kabuki makeup síndrome” y “Niikawa–Kuroki Syndrome”, es una patología muy rara la cual fue descrita por primera vez en 1981 por los investigadores clínicos Niikawa y Kuroki en Japón. Inicialmente se creyó que esta patología solo se encontraba en la etnia japonesa, pero a partir de la década de los noventa, se publicaron casos en Estados Unidos y Europa. Actualmente se estima una prevalencia de 1 caso por cada 100,000 a 10,000,000 de habitantes a nivel mundial. En Colombia se conocen tres casos diagnosticados y publicados, con lo que el caso a presentar sería el cuarto en nuestro país. *Materiales y métodos:* presentamos la descripción del caso de una paciente de 2 años y 6 meses quien fue remitida al servicio de Genética por retraso psicomotor y pondoestatural, paladar hendido y rasgos dismórficos. Examen físico: fisuras palpebrales elongadas (euriblefarón), eversión del tercio lateral párpado inferior, telecanto, cejas arqueadas con tercio lateral más despoblado, puente nasal deprimido, boca en carpa, paladar hendido, pabellones auriculares de baja implantación con rotación posterior. Estos hallazgos permiten clasificar al paciente dentro de este síndrome. Cariotipo Bandas G: 46, XX normal; RMN Cerebro: moderado retraso en la mielinización. *Discusión y conclusión:* el síndrome de Kabuki se caracteriza por sus anomalías faciales peculiares que se consideran son la única manifestación que puede orientar al diagnóstico del Síndrome de Kabuki sin excepciones. Las anomalías faciales más descritas hasta ahora son: fisura palpebral elongada, eversión del tercio lateral párpado inferior, cejas arqueadas con tercio lateral despoblado, raíz nasal ancha, con punta deprimida, pabellones auriculares grandes y dismórficos.

Otras características menos frecuentes son paladar ojival, fisura palatina, micrognatia, dentición anormal, raíz de implantación del cabello baja, fosita o apéndice preauricular, anomalías esqueléticas, retraso mental y talla baja. Recientemente (2010) se han identificado mutaciones en el gen Mixed Lineage Leukemia 2 (MLL2) en pacientes con el síndrome de Kabuki. En este trabajo se revisan los resultados de esta nueva investigación que ofrecen una nueva herramienta para el diagnóstico de este síndrome sumado a sus hallazgos clínicos característicos.

## ACRODISOSTOSIS: DESCRIPCIÓN CLÍNICA Y RADIOLÓGICA DE UN PACIENTE

**Arévalo A<sup>1</sup>; Álvarez A<sup>1</sup>; Ordoñez J<sup>3</sup>; Latorre A<sup>4</sup>; Ruiz M<sup>1,2</sup>; Silvera-Redondo C<sup>1,2</sup>; Garavito P<sup>1,2</sup>**

1 Grupo de Investigación en Genética y Medicina Molecular, Fundación Universidad del Norte-Barranquilla. 2 Centro de diagnostico Especializado (CDE), División Ciencias de la Salud Fundación Universidad del Norte-Barranquilla. 3 Hospital Pediátrico, Barranquilla.

4 Cerid, Barranquilla.

Contacto: mpgaravi@uninorte.edu.co

*Introducción:* la Acrodisostosis (OMIM 101800) es una forma extremadamente rara de displasia esquelética descrita por Maroteaux y Malamut en 1968 que incluye braquidactilia severa, disostosis facial, hipoplasia nasal, talla baja y frecuentemente retraso mental. *Materiales y métodos:* se presenta la descripción clínica y radiológica de una paciente de 9 años de edad que fue remitida por Pediatría a la consulta de Genética por problemas en el aprendizaje y rasgos dismórficos. Como antecedentes importantes es producto de un tercer embarazo de padres no consanguíneos, ruptura prematura de membranas a los 6 meses de embarazo, parto por cesárea a las 36 semanas, no se precisan datos de talla y peso al nacimiento. Refiere la madre alteraciones en el comportamiento como agresividad, hiperactividad y muy bajo rendimiento escolar. Al examen físico se evidenciaron como hallazgos positivos: Braquicefalia, hipertelorismo ocular, nariz plana y pequeña, maloclusión dental con prognatismo, tronco largo, braquidactilia en manos y pies, arrugamiento de la piel de las manos. Los hallazgos radiológicos encontrados son: marcada deformidad de los metacarpianos y de las falanges de manera difusa con acortamiento y ensanchamiento de todos los huesos, existiendo mayor acortamiento de los metacarpianos. El primer dedo se muestra en abducción en forma bilateral. Extremos distales de radio y cubito normal. Deformidad por acortamiento y ensanchamiento de los metatarsianos y de las falanges, existiendo mayor acortamiento de los metatarsianos; en cráneo se evidencia depresión del arco nasal y a nivel de piernas ligero ensanchamiento con deformidad de la metáfisis proximal de ambas tibias en su aspecto medial. Cariotipo Bandas G: 46,XX. *Discusión y conclusión:* recientemente (2011-2012) se han descrito mutaciones en el gen PRKAR1A el cual codifica para la subunidad reguladora de la Proteína quinasa Tipo I-Alfa dependiente de AMPc, localizada en el locus 17q23-q24 y en el gen PDE4D que codifica para el AMPc específico de la fosfodiesterasa 4D. Estos hallazgos demuestran que la Acrodisostosis es un desorden genéticamente heterogéneo y subrayan la alta sensibilidad de muchos tejidos a las alteraciones en la homeostasis de AMPc. En el diagnóstico diferencial debe considerarse la osteodistrofia hereditaria de Albright.

## SÍNDROME DE COCKAYNE: PRESENTACIÓN DE CASO CLÍNICO

**Hamdan M<sup>1,2</sup>; Ahmad M<sup>1,2</sup>; Ruiz M<sup>1</sup>; Arias I<sup>1</sup>; Ordoñez J<sup>3</sup>; Garavito P<sup>1</sup>; Silvera-Redondo C<sup>1</sup>**

1 Grupo de Investigación en Genética y Medicina Molecular, Fundación Universidad del Norte, Barranquilla. 2 Centro de diagnóstico Especializado (CDE), División Ciencias de la Salud, Fundación Universidad del Norte, Barranquilla. 3 Hospital Pediátrico, Barranquilla. Contacto: csilvera@uninorte.edu.co

*Introducción:* el síndrome de Cockayne (CS), (OMIM 216400) es una enfermedad de origen monogénico y herencia autosómica recesiva cuya tríada consiste en talla baja severa, envejecimiento prematuro y anomalías neurológicas. En general, los pacientes desde el nacimiento cursan con severo retardo en crecimiento intrauterino y el progreso en talla y peso durante los primeros años se encuentra restringido, lo que se convierte en el motivo de consulta inicial. *Materiales y métodos:* se presenta el caso de una paciente de 3 años de edad que consulta por bajo peso y retraso en el crecimiento. La paciente es hija de padres sanos, jóvenes, no consanguíneos, ni endogámicos, con embarazo y parto normal. En el examen físico se encontró además, microcefalia, nariz “delineada”, escaso panículo adiposo especialmente en región malar y signos de fotosensibilidad. Los estudios clínicos, hematológicos y perfil lipídico, muestran resultados normales para su edad. Cariotipo con bandas G mostró complemento 46,XX normal. Con el estudio fenotípico, el paciente se clasifica como síndrome de Cockayne y como tal se da manejo de soporte y consejería genética. *Discusión y conclusión:* el CS se encuentra enmarcado entre las patologías asociadas a defectos en la reparación del ADN y a los síndromes que cursan con envejecimiento prematuro. Dos genes como CNK1 (ERCC8) y ERCC6 son los principalmente asociados a CS. Sin embargo, y debido a su relación con los cuadros clínicos de envejecimiento prematuro, mutaciones en los genes XP, que son los responsables del Xeroderma Pigmentosum, también se han asociado a este síndrome. En este trabajo se presenta un caso de síndrome de Cockayne y se revisan los aspectos clínicos y los relacionados a defectos de reparación del ADN y síndromes asociados a envejecimiento prematuro.

## TRASTORNO DEL LENGUAJE ASOCIADO A SÍNDROME TRIPLE X

**Ruiz M<sup>1,2</sup>; Arias I<sup>1,2</sup>; Carol I<sup>1</sup>; Garavito P<sup>1,2</sup>; Silvera-Redondo C<sup>1,2</sup>**

1 Grupo de Investigación en Genética y Medicina Molecular, Fundación Universidad del Norte, Barranquilla. 2 Centro de diagnóstico Especializado (CDE), División Ciencias de la Salud, Fundación Universidad del Norte, Barranquilla.

Contacto: csilvera@uninorte.edu.co

*Introducción:* el síndrome triple X es una anomalía cromosómica numérica relativamente frecuente con una incidencia de 1:10000 nacidas vivas. No suele sospecharse al nacimiento ni en la infancia por no presentar manifestaciones clínicas características y es diagnosticada tardíamente cuando la paciente presenta una insuficiencia ovárica prematura. El dismorfismo facial no es frecuente y las malformaciones asociadas descritas son en su gran mayoría a nivel del aparato genitourinario

como genitales ambiguos, disgenesia ovárica, extrofia de cloaca y agenesia renal. Otras alteraciones descritas en menos frecuencia son trastornos del lenguaje, mala coordinación, esquizofrenia, convulsiones y malformaciones cardíacas y gastrointestinales. *Materiales y métodos:* presentamos el caso de una paciente femenina de 10 años de edad que es remitida por Neuropediatría por déficit cognitivo leve, trastorno del aprendizaje y problemas en la articulación del lenguaje. Es producto del segundo embarazo de padres sanos no consanguíneos y sin antecedentes de exposición a teratógenos o sustancias mutagénicas. Parto por cesárea a término por distocia dinámica. Como antecedentes patológicos importantes bronconeumonía a los 7 años y rinitis alérgica. Familiares tiene una prima paterna disléxica. Hallazgos en exámenes paraclínicos: Escanografía cerebral de cráneo simple y con contraste reporta asimetría en la amplitud de los cuernos temporales por mayor tamaño del derecho posiblemente debido a Esclerosis Mesial Parahipocámpica derecha. La valoración por otorrinolaringología encontró incompetencia velopatinala. El examen físico mostró pliegues epicánticos insinuados más notorio en ojo derecho, puente nasal deprimido, paladar alto, abdomen prominente por abundante panículo adiposo. Extremidades, camptodactilia del quinto dedo, primer dedo en extensión, dificultad para la pronación. El estudio citogenético mostró un complemento cromosómico 47, XXX. *Discusión y conclusión:* el síndrome triple X se presenta con mayor frecuencia como resultado de una no disyunción durante la meiosis y en menor frecuencia una no disyunción postcigótica. En este trabajo se presentan los hallazgos clínicos de una paciente con el síndrome XXX y se revisan los aspectos relacionados con el origen de esta anomalía cromosómica.

## SÍNDROME DE GOLTZ: PRESENTACIÓN DE CASO CLÍNICO

**Cortés A<sup>1</sup>; Meléndez E<sup>1</sup>; Bravo M<sup>2</sup>; Silvera-Redondo C<sup>1</sup>; Garavito P<sup>1</sup>**

1 Grupo de Investigación en Genética y Medicina Molecular, Fundación Universidad del Norte, Barranquilla. 2 Clínica la Asunción, Barranquilla.

Contacto: mgaravi@uninorte.edu.co

*Introducción:* el síndrome de Goltz o Hipoplasia Dérmica Focal (OMIM 305600) es un desorden multisistémico caracterizado principalmente por el compromiso cutáneo, esquelético, ocular y de la cara, con un patrón de herencia ligada a X dominante con penetrancia variable, generalmente letal en el varón. *Materiales y métodos:* lactante de un mes de edad, sexo femenino, producto del segundo embarazo, de padres no consanguíneos. Ecografía obstétrica al quinto mes de gestación evidenció riñones poliquísticos, defecto cardíaco y ectasia renal. Parto por cesárea a las 36 semanas por restricción de crecimiento intrauterino y circular del cordón. Peso: 2130 gramos, talla 46cm y PC: 31 cm. Al nacimiento se evidenció disminución de la población pilosa en cuero cabelludo, orejas displásicas con rotación posterior, fisuras palpebrales asimétricas en longitud, coloboma canto externo de ojo derecho, alopecia de cejas y pestañas, dorso nasal ancho, lesiones papilomatosas periorales, micrognatia, ectrodactilia mano izquierda, camptodactilia en quinto dedo mano derecha; en pies sindactilia cutánea entre tercer y cuarto dedo de ambos pies, hipoplasia de uñas, en brazos y tronco se aprecian placas xeróticas, múltiples, hipoatróficas, nacaradas. Antecedente

de toracoplastia por agenesia tercio externo del esternón al segundo día de nacida. Biopsia de piel reportó hipoplasia dérmica focal. *Discusión y conclusión:* el síndrome de Goltz se considera una genodermatosis muy rara que afecta los tejidos derivados del mesodermo y ectodermo. Su diagnóstico se basa principalmente en los hallazgos clínicos e histopatológicos. Dentro de los signos clínicos frecuentes a nivel cutáneo se encuentran las lesiones atróficas hipo o hiperpigmentadas, hernias de grasa y áreas de aplasia cutánea y lesiones papilomatosas múltiples en mucosa y piel periorificial; las alteraciones esqueléticas son evidentes desde el nacimiento e incluyen sindactilia, hipoplasia o agenesia de los dedos, asimetría corporal, escoliosis y espina bífida y a nivel ocular se ha descrito colobomas, microtalmia, estrabismo, quistes del conducto lagrimal, microcórnea, queratocono y ceguera. Los estudios moleculares han descrito mutaciones en el gen PORCN localizado en el locus Xp11.23. En el diagnóstico diferencial debe considerarse la incontinentia pigmenti, síndrome de ectrodactilia-displasia ectodérmica, Síndrome de Rothmund-Thomson, aplasia cutis congénita.

## SÍNDROME DE DELECIÓN 5P: PRESENTACIÓN DE TRES CASOS CLÍNICOS

**Ruiz M<sup>1,2</sup>; Martínez R<sup>1</sup>; Mazo J<sup>1</sup>; Álvarez JC<sup>1</sup>; Arias I<sup>1,2</sup>; Caro I<sup>1</sup>; Garavito P<sup>1,2</sup>; Silvera-Redondo C<sup>1,2</sup>**

1 Grupo de Investigación en Genética y Medicina Molecular, Universidad del Norte, Barranquilla. 2 Centro de diagnóstico Especializado (CDE), División Ciencias de la Salud, Universidad del Norte, Barranquilla.

*Introducción:* la pérdida de material del brazo corto del cromosoma 5(5p) descrito por Lejeune en 1963, es conocido como el síndrome de Cri du Chat o maullido del gato (OMIM 123450) por el llanto tan peculiar que presentan estos pacientes. Entre mayor sea la pérdida de material genético, mayor será la gravedad del cuadro clínico del paciente. La incidencia de este síndrome varía de 1:15,000 a 1:50,000 recién nacidos vivos. *Objetivo:* describir tres casos de esta patología provenientes de la Costa Atlántica. *Materiales y métodos:* Caso 1: paciente de sexo femenino, 22 días de edad, remitida con impresión diagnóstica de Síndrome de Cornelia de Lange. Al examen físico: microcefalia, fontanela amplia, sinofris, hipertelorismo ocular, puente nasal deprimido, boca en carpa, orejas con rotación posterior, marcado aumento del vello interglúteo, pliegue palmar transverso en mano izquierda, leve hipertonía y llanto débil. Cariotipo Bandas G: 46,XX,del (5) (:p13.1-->pter). Caso 2: paciente de 10 meses de edad remitido por rasgos dismórficos, retraso psicomotor y cardiopatía congénita. Al examen físico mostró cabello escaso, orejas con rotación posterior leve, pliegues epicánticos bilaterales con hipertelorismo ocular, puente nasal deprimido, boca en carpa, micrognatia, pliegue palmar transverso bilateral, clinodactilia del quinto dedo de manos y pies bilateral, y soplo sistólico. El estudio citogenético mostró un complemento cromosómico 46, XY,del(5) (:p13-->pter). Caso 3: paciente de 9 meses de edad remitida por retraso psicomotor y cardiopatía congénita tipo comunicación interventricular y ductus arterioso persistente, estenosis valvular pulmonar leve y dilatación moderada de arteria pulmonar. Al examen físico se evidenció cráneo braquicéfalo, orejas aladas de baja implantación, fisuras palpebrales con inclinación inferior, hipertelorismo ocular, puente nasal deprimido, boca en carpa, micrognatia, cuello corto, hipertelorismo mamario, pliegue palmar transverso bilateral. El cariotipo mostró

complemento 46,XX, del(5)(:p15.2-->pter). *Discusión y conclusión:* las principales características de este síndrome son microcefalia, llanto agudo, cara redonda y retraso mental. En este trabajo se comparan los hallazgos citogenéticos con relación al fenotipo de tres casos de síndrome 5p-.

## SÍNDROME DE DOWN POR TRANSLOCACIÓN 21;21 DE NOVO

**Arias I<sup>1,2</sup>; Ruiz M<sup>1,2</sup>; Silvera-Redondo C<sup>1,2</sup>; Garavito P<sup>1,2</sup>**

1 Grupo de Investigación en Genética y Medicina Molecular, Universidad del Norte, Barranquilla. 2 Centro de diagnóstico Especializado (CDE), División Ciencias de la Salud.

Contacto: csilvera@uninorte.edu.co

*Introducción:* el Síndrome de Down (DS) es la cromosomopatía más frecuente a nivel mundial con una prevalencia de 1/700 recién nacidos vivos. Fue descrita por primera vez en 1866 por John Langdon Down, pero su etiología cromosómica sólo se estableció hasta el año 1959. El cuadro clínico clásico, cursa con anomalías faciales características, hipotonía, retraso en actividades psicomotoras y algunas complicaciones en diversos órganos como cardiopatías y atresia duodenal entre otros. El 95% de los casos de Síndrome de Down, presentan una trisomía del cromosoma 21 ocasionada por una no disyunción meiótica. Sin embargo, alrededor del 3 al 5% de los casos pueden ser producto de un mosaicismo o una translocación, siendo más frecuente las translocaciones robertsonianas que comprometen los cromosomas acrocéntricos. *Materiales y métodos:* en el presente trabajo, se presenta una paciente femenina de seis meses de edad, que consulta por hipotonía y retraso en sostén cefálico. Al examen se encontró fisuras oblicuas, puente nasal bajo, protrusión de lengua, cuello corto, línea simiana e hipotonía. El estudio citogenético, cariotipo bandas G, mostró trisomía 21, por translocación 21;21. El estudio citogenético a los progenitores, mostró cariotipo normal sin alteración estructural, por lo que se clasifica la paciente como una translocación 21;21 de novo. *Discusión y conclusión:* el síndrome de Down es la cromosomopatía más frecuentemente encontrada en clínica genética y por regla general es causada por una trisomía 21 libre asociada a los fenómenos de no disyunción que a su vez se asocian a edad materna avanzada. Existe un grupo de pacientes, en los cuales se presenta un evento postcigoto que da origen a los mosaicismos cromosómicos y por último un grupo de pacientes con translocaciones robertsonianas con compromiso de los cromosomas acrocéntricos. La alteración más frecuente es la translocación t(14;21) y con menor frecuencia la t(21;21). Por regla general, cuando hay un paciente con translocación robertsoniana, se espera encontrar a uno de los progenitores como portador de la misma y como tal se ofrece el asesoramiento genético. En este trabajo, se presenta un paciente con t(21;21) de novo y se revisan los aspectos citogenéticos relacionados con el origen de esta alteración basados en el comportamiento y estructura de los cromosomas acrocéntricos.

## FOCOMELIA: CASO CLÍNICO, ASPECTOS CLÍNICOS Y EMBRIOLÓGICOS

**Hernández H<sup>1,2</sup>; Rolon G<sup>2</sup>; Bayona B<sup>2</sup>; Ruiz M<sup>2</sup>; Arias I<sup>2</sup>; Garavito P<sup>2</sup>; Silvera-Redondo C<sup>2</sup>**

1 Universidad Cooperativa de Colombia, Santa Marta, Colombia. 2 Grupo de Investigación en Genética y Medicina Molecular, Universidad del Norte, Barranquilla.

*Introducción:* la focomelia consiste en una malformación de los miembros especialmente superiores en las cuales hay anomalía en los segmentos intermedios, por lo que la mano puede estar anexada directamente al tronco como también a una especie de brazo anómalo. Su nombre obedece a la similitud con los miembros de los mamíferos pinnípedos de la familia Phocidae. En general, los pacientes nacen con una severa reducción de miembros que pueden estar asociados a otros signos dismórficos conformando síndromes específicos como el síndrome de focomelia DK, el síndrome de pseudotalidomida, síndrome de Roberts o como el producto de un efecto teratogénico como fue descrito inicialmente por efecto del medicamento Talidomida. *Materiales y métodos:* en este trabajo se presenta el caso de un paciente que es remitido a la consulta de genética por dismorfia en miembros superiores. Paciente masculino de diez años de edad, hijo de padres sanos, jóvenes, no consanguíneos ni endogámicos, con embarazo y parto normales aunque hay información de exposición de la madre a misoprostol por vía genital y en bajas dosis. En el examen físico se encontró facies normal, talla baja moderada y en miembros superiores, una reducción marcada en su longitud por ausencia de brazo y antebrazo con presencia de manos con braquidactilia marcada que se encuentran anexados prácticamente al tronco. Los miembros inferiores se encontraron normales y no presentan otros signos dismórficos ni anomalías funcionales visibles. Como antecedente cursó con severo reflujo gástrico durante el período de lactancia. El estudio citogenético mostró cariotipo 46,XY normal y estudio gástrico normal. *Discusión y conclusión:* el desarrollo de los miembros a nivel embrionario se encuentra asociado a la interacción de diferentes procesos entre mesénquima y láminas embrionarias. Igualmente, la interacción entre factores de crecimiento y genes asociados como ESCO2 estarían formando parte de este complejo desarrollo de miembros. En el origen de anomalías de miembros como el caso de focomelia, se incluyen los efectos teratogénicos de sustancias usadas durante la gestación como sedantes y antieméticos como el caso de la Talidomida, actualmente con uso controlado y restringido a ciertas patologías. En este trabajo, se presenta un caso de Focomelia y se revisan los aspectos clínicos, clasificación y los procesos embrionarios asociados con su presentación.

## ANÁLISIS DEL POLIMORFISMO DEL GEN CYP2C19 EN POBLACIÓN LIBANESA RESIDENTE EN COLOMBIA

**Ahmad M<sup>1,2</sup>; Hamdan-Rodríguez M<sup>2</sup>; Arias I<sup>1</sup>; Hernández E<sup>3</sup>; Garavito P<sup>1</sup>; Silvera-Redondo C<sup>1</sup>**

1 Grupo de Investigación en Genética y Medicina Molecular, Universidad del Norte, Barranquilla, Colombia. 2 Grupo de Investigación en Enfermería, Fundación Centro Médico del Norte, Barranquilla, Colombia. 3 Universidad Cooperativa de Colombia Santa Marta. Contacto: csilvera@uninorte.edu.co

*Introducción:* el gen CYP2C19, está mapeado en la región 10q24.1, y se encuentra asociado al metabolismo de medicamentos como: inhibidores de la bomba de protones, antidepresivos, mefe-

nitoína, diazepam, imipramina, propanolol y proguanil. Se han identificado polimorfismos en el gen CYP2C19, siendo los más comunes CYP2C19\*1 (alelo normal); CYP2C19\*2 y CYP2C19\*3, los cuales son alelos mutados y su combinación da origen a tres tipos de metabolizadores (normales, intermedios y lentos). Existen diferencias poblacionales en cuanto a la distribución de los alelos los cuales son importantes en la farmacogenómica y el uso de diferentes medicamentos. En individuos Orientales del 13 al 23% son metabolizadores lentos y el 99% tiene los alelos variantes CYP2C19\*2 y CYP2C19\*3. Solo el 5% de los individuos Caucásicos son metabolizadores lentos y presentan únicamente el alelo CYP2C19\*2. En individuos Afrodescendientes, el 5.4% son metabolizadores lentos, con los alelos CYP2C19\*9, CYP2C19\*10 y CYP2C19\*12. *Objetivo:* determinar la distribución de los principales alelos del gen CYP2C19, estimar el tipo de metabolizadores presentes en la población Libanesa y comparar con poblaciones relacionadas. *Materiales y métodos:* se utilizó la técnica de PCR y primers apareados confrontados PCR-CTPP, y la selección de una muestra de individuos Libaneses residentes en tres Departamentos de Colombia: Atlántico, Bolívar y Guajira. Es un estudio descriptivo y comparativo entre la población estudiada y las reportadas en la literatura. *Resultados:* la población estudiada fue de 109 individuos, 38 mujeres y 71 hombres, quienes presentan el 34.9% y 65.1% respectivamente del total de muestras. En la posición 681, las frecuencias del alelo 1 y alelo 2 fueron 73.4% y 26.6% respectivamente. 80 individuos presentaron el genotipo CYP2C19\*1/CYP2C19\*1 y 29 presentaron el genotipo CYP2C19\*1/CYP2C19\*2. Por otro lado, en la posición 636, todos los individuos presentaron el alelo 1, con genotipo CYP2C19\*1/CYP2C19\*1. *Discusión y conclusión:* los resultados obtenidos en este estudio muestran concordancia con los resultados obtenidos en diferentes poblaciones del Medio Oriente y no se detecta una elevada frecuencia de metabolizadores lentos. Finalmente, se observó el pool genético característico de la población Libanesa residente en Colombia.

## MOSAICISMO 48, XXXY/49, XXXXY EN UN LACTANTE CON RETRASO PSICOMOTOR Y PALADAR HENDIDO

**Rolon G<sup>1</sup>; Ruiz M<sup>1,2</sup>; Arias I<sup>1,2</sup>; Garavito P<sup>1,2</sup>; Silvera-Redondo C<sup>1,2</sup>**

1 Grupo de Investigación en Genética y Medicina Molecular, Universidad del Norte, Barranquilla. 2 Centro de Diagnóstico Especializado (CDE), División Ciencias de la Salud, Universidad del Norte, Barranquilla.

Contacto: csilvera@uninorte.edu.co

*Introducción:* el síndrome Klinefelter fue descrito en 1942 por Harry F Klinefelter con la triada de ginecomastia, hipogonadismo hipergonadotrópico y concentraciones elevadas de hormona folículo estimulante (FSH). En 1959 se demostró que hombres con el SK tienen un cromosoma X adicional con cariotipo 47,XXY. La prevalencia reportada es de 1/500 a 1/1000 en la población general y de 3.1% en la población masculina infértil. Cerca del 80% de los casos presenta 47,XXY y el 20% tiene mayor número de cromosomas X (48,XXX, 49,XXXX), y en menor frecuencia se describen mosaicismos 46,XY/47,XXY, 47,XXY/48,XXX, y 49,XXXX suelen presentarse como fenómenos aislados en 1 por 50.000 y 1 por 85.000 varones nacidos vivos respectivamente. Ambos presentan signos clásicos que incluyen, retraso mental,

sinostosis radiolunar e hipogonadismo, existiendo una relación directa entre el número adicional de cromosomas X y la severidad del fenotipo, lo cual sugiere una posible correlación entre las anomalías clínicas y el exceso de genes inducidos por la polisomía. *Materiales y métodos:* se presenta el caso de un paciente masculino de 8 meses de edad, quien fue remitido por Pediatría, por retardo en su desarrollo psicomotor, paladar hendido y criotorquidia. Es producto del segundo embarazo, de padres sanos no consanguíneos. Al examen físico se evidenció prominencia frontal, hipertelorismo ocular, pliegues epicánticos bilaterales, puente nasal deprimido, boca en carpa, microstomía, micrognatia, paladar hendido, cuello corto, micropene y criotorquidia, en pies brachidactilia del 2º- 5º dedo mas clinodactilia del 2º bilateral. *Resultado:* el resultado citogenético mostró mosaicismo 48, XXXY/49, XXXXY. *Discusión y conclusión:* en este trabajo se discuten los hallazgos clínicos de esta variante del síndrome de Klinefelter y su posible origen citogenético.

## REPORTE DE UN CASO CON DEFICIENCIA COMBINADA DE FACTOR V Y FACTOR VIII EN EL HOSPITAL DE SAN JOSÉ DE BOGOTÁ

Lilian Torres L<sup>1</sup>; Hernández G<sup>1</sup>; Suárez A<sup>1</sup>

1 Fundación universitaria de Ciencias de la Salud, Hospital de San José.

Contacto: latorres@fucsalud.edu.co

*Introducción:* la deficiencia combinada de Factor V y Factor VIII es una deficiencia múltiple, presenta un mecanismo de herencia autosómica recesiva, poco común que afecta la hemostasis de hombres y mujeres por igual, con una frecuencia de 1:1'000.000. *Materiales y métodos:* se presenta una paciente de 29 años primigestante con 22 semanas de gestación, padres consanguíneos, sin antecedentes familiares conocidos. Desde hace 10 años tiene diagnóstico de Deficiencia combinada de factor V y VIII, con reportes iniciales de niveles disminuidos de factor V en 26.7%, e inhibidores de factor VIII negativos, actualmente la paciente se encuentra asintomática con niveles plasmáticos de Factor V: 7.6%, Factor VIII: 7.7% Factor IX de 92% PT 17.7/13.2 INR 1.4 PTT 48.6/30.8. Cursó embarazo sin complicaciones y se realizó cesárea a las 39 semanas de gestación con manejo, con plasma fresco congelado y factor VIII; la paciente tuvo una óptima recuperación luego del proceso quirúrgico y sin complicaciones. En la deficiencia de los factores V y VIII de la coagulación se encuentran valores entre 5 – 20% de estos factores, la mayoría de casos descritos en la literatura internacional (40 casos en 30 familias) se ubican en Europa y el Oriente Medio. Pese a encontrarse niveles bajos de los factores V y VIII, la alteración genómica no se encuentra en las secuencias de ADN de los genes que codifican para estos factores, sino en los genes, LECTIN MANNOSE-BINDING, 1 (LMAN1) 18q21.32 y MULTIPLE COAGULATION FACTOR DEFICIENCY PROTEIN 2; (MCFD2), quienes forman un complejo que facilita el transporte de factores de coagulación V y VIII desde el retículo endoplásmico hasta el aparato de Golgi a través de un compartimiento intermedio (ERGIC). Una alteración en la secuencia de una de estas moléculas lleva a una baja liberación de los factores V y VIII al plasma y como consecuencia de esto el fenotipo. El diagnóstico de esta enfermedad se basa inicialmente en pruebas de coagulación,

la cuantificación de los factores, muchos pacientes presentan hemorragias moderadas, severas o leves como en el caso de la paciente descrita.

## SEGUIMIENTO CLÍNICO DE UN GRUPO DE PACIENTES CON SÍNDROME MARFAN O HÁBITOS MARFANOÏDES

**Rubio C<sup>1</sup>; Lucumi JD<sup>1</sup>; Dinesh-Patarroyo E<sup>1</sup>; Torres-Tobar L<sup>1</sup>**

1 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud.  
Contacto: latorres@fucsalud.edu.co

*Introducción:* el Síndrome Marfan (SM) es una enfermedad que incluye alteraciones en el Sistema cardiovascular, esquelético y ocular principalmente, aunque pueden estar involucrados también la piel, el sistema pulmonar y nervioso. Algunos pacientes presentan varias manifestaciones pero no alcanzan a cumplir los criterios para el diagnóstico, estos pacientes se clasifican como Habitantes Marfanoides (HM). *Objetivo:* evaluar 10 pacientes con SM y 10 pacientes con HM en el 2012 y comparar estos hallazgos con los registrados en los mismos pacientes hace 8 años. *Materiales y métodos:* de un estudio previo se tenía la base de datos con el resumen de los hallazgos clínicos de los pacientes; ellos fueron citados a consulta de Genética, 8 años después de la primera evaluación, para realizar un seguimiento clínico utilizando la escala de diagnóstico descrita previamente, con la información obtenida de la consulta y de los exámenes aportados por los pacientes. *Resultados:* en el estudio se evaluaron en total 20 pacientes, de los cuales 9 fueron diagnosticados con SM, y 11 con HM, dentro del primer grupo de pacientes se observó que el 70% tienen historia familiar positiva. Al realizar el análisis de hallazgos, se pudo observar que las características del sistema esquelético cambiaron en la mayoría de pacientes. En cuanto al seguimiento clínico se encontró que al 92% del total de evaluados no se les ha realizado un seguimiento imagenológico funcional (ecocardiograma) ni clínico de los sistemas comprometidos en la presentación del SM, inclusive en los casos donde se determinó en el primer momento que cursaban con dilatación aórtica, indicando un pobre manejo de esta condición en estos pacientes, para evitar complicaciones y secuelas a futuro, situación evidente en el caso 17-2 paciente con SM presentó con ectopia lentis posterior a la primera evaluación, esto sugiere que las características fenotípicas del sistema ocular pueden variar según el cuadro familiar y la edad, de ahí la importancia del seguimiento clínico.

## DETECCIÓN DE UNA MUTACIÓN EN EL GEN (RFCF2) RECEPTOR TIPO II DEL FACTOR DE CRECIMIENTO DE FIBROBLASTOS EN DOS FAMILIAS CON CASOS ÍNDICE DE SÍNDROME APERT

**Torres-Tobar L<sup>1</sup>; Hernández G<sup>1</sup>; Barrera A<sup>1</sup>**

1 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud.  
Contacto: latorres@fucsalud.edu.co

*Introducción:* se realizarán dos reportes de casos de pacientes Síndrome Apert con hallazgos no convencionales de mutaciones frecuentes y expresiones fenotípicas de la enfermedad. *Objetivo:*

paciente 1: determinar si la alteración encontrada en una zona de splicing dentro del gen FGFR II del paciente, se comporta en él como una mutación que conlleva al Síndrome Apert o como un polimorfismo sin relación alguna con su enfermedad. Paciente 2: determinar si los fenotipos Apert y labio y paladar hendido pueden estar relacionados a mutaciones dentro del gen FGFR II en pacientes que pertenece a una familia. *Materiales y métodos:* paciente 1: Paciente con Síndrome Apert. 1) PCR del fragmento intrón 8 que incluirá tanto al paciente como a los padres. 2 Secuenciación de las muestras. Paciente 2: paciente con labio y paladar hendido, hermano con Síndrome Apert. 1 PCR del gen FGFR2 (Niño afectado Apert y hermano afectado con labio y paladar hendido). 2 Secuenciación del ADN del gen FGFR2 de ambos hermanos. Luego de obtenida la secuenciación de los ADN de ambos casos se procederá a buscar similitudes entre las moléculas, con el fin de establecer posibles relaciones de causa efecto entre los genotipos y fenotipos de los pacientes. *Resultados:* en espera a los resultados de las secuenciaciones.

## REPORTE DE UN CASO DE ACRODISOSTOSIS CON HIPODONCIA IMPORTANTE Y SIN RETARDO MENTAL

**Suárez A<sup>1</sup>; Romero L<sup>1</sup>; Torres T<sup>1</sup>**

1 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud.

Contacto: alfonsoSuárezc@yahoo.com

*Introducción:* desorden genético poco frecuente (1:4000 – 50000 recién nacidos) es una forma de displasia esquelética caracterizado por talla baja, braquidactilia severa, hipoplasia nasal y en algunos casos retardo mental, perdida auditiva, estenosis espinal, con un patrón de herencia autosómico dominante. *Materiales y métodos:* paciente de 11 años, sexo femenino, padres no consanguíneos, sin antecedentes familiares relacionados con la enfermedad; con malformaciones craneofaciales y extremidades. Peso 35 kg (ODS), talla: 149cm PC: 51 cm, envergadura 144cm SI:77cm, hipoplasia medio facial, ojos: pliegue epicántico bilateral con DICI:3(p50) DICE 9.5 (p80), boca: paladar alto, hipodoncia, con dientes apiñados, prognatismo, cardiopulmonar: soplo meso sistólico II/VI, extremidades: cubitus valgus, braquidactilias y sindáctilas en ambas manos, pies con falanges distales cortas, displasia ungueal, en los rayos x de las manos se observa acortamiento de las falanges medias y distales con compromiso de las cabezas de metacarpianos y metatarsianos, eco renal normal. Cuadro clínico compatible con acrodisostosis, sin antecedentes familiares, lo cual sugiere mutación de novo. En el 77% de los pacientes hay retardo psicomotor y mental, sin embargo, en este caso la paciente es estudiante con buen rendimiento académico, la hipodoncia marcada de la paciente se describe en el 3% de la mayoría de los casos. Se reconocen dos tipos de acrodisostosis. La tipo 1 relacionada con mutaciones en el gen PRKAR1A y la tipo 2 con el gen PDE4D. Teniendo en cuenta los casos reportados, nuestra paciente presenta manifestaciones clínicas tanto del tipo 1 como del 2.

## REPORTE DE UN CASO CON ENFERMEDAD DE HUNTINGTON Y DE UN HERMANO MAYOR CON LA MUTACIÓN, ASINTOMÁTICO. PENETRANCIA REDUCIDA

**Gutiérrez-Castañeda LD<sup>1</sup>; Suárez A<sup>1</sup>**

1 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud.

Contacto: luz\_dary2001@yahoo.com

*Introducción:* La enfermedad de Huntington (EH) es una enfermedad hereditaria neurodegenerativa, autosómica dominante, caracterizada por trastornos del movimiento, cognitivos y psiquiátricos. Su prevalencia es de aproximadamente 1 caso por cada 10.000 habitantes. Los síntomas comienzan generalmente entre la tercera y cuarta décadas de la vida, pero pueden aparecer en cualquier edad. La base molecular de la EH es la expansión del trinucleótido CAG en el primer exón del gen situado en el cromosoma 4 (4p 16.3), huntingtina. *Materiales y métodos:* se presenta el caso de un paciente de 62 años que acude a consulta con estudio molecular para la triplete CAG quien presenta un alelo con 16 repeticiones y otro con 39 repeticiones, actualmente es asintomático. El paciente presenta antecedente familiar de una hermana con diagnóstico de Huntington quién presenta alteraciones de movimiento, trastornos del sueño y alteraciones afectivas desde los 50 años y quien tiene estudio molecular para huntingtina con 16 repeticiones en un alelo y 39 en el otro. Presentamos el caso de dos pacientes con expansión de tripletas de igual número en los dos alelos y características clínicas diferentes que sugieren un posible mosaicismo somático para el número de repeticiones, penetrancia variable u otros factores que afecten la expresión del gen y que estarían directamente correlacionados con las discrepancias en cuanto al fenotipo de cada uno de los pacientes.

## ATRESIA ESOFÁGICA EN UNA DE DOS GEMELAS MONOCIGÓTICAS: REPORTE DE CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

**Rubio-Gómez C<sup>1</sup>; Suárez A<sup>1</sup>**

1 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Hospital Infantil Universitario de San José, FUCS.

Contacto: clade3@hotmail.com

*Introducción* La atresia esofágica (AE) es una malformación del intestino anterior consistente en la falta de continuidad del esófago a nivel torácico. Es una anomalía que tiene una incidencia de 1/2500 a 1/3500, observada usualmente en alteraciones cromosómicas como trisomía 13, 18 y 21. *Materiales y métodos:* este informe muestra una gemela afectada por AE sin fistula traqueo-esofágica no diagnosticada prenatalmente. Se trata de una pareja de gemelas monocigóticas, de padres no consanguíneos, producto de segundo embarazo con parto por cesárea, pretérmino de 34,5 semanas. La gemela I afectada requirió unidad de cuidados intensivos neonatal por 32 días por atresia esofágica, por lo que requirió corrección quirúrgica a los 10 días de nacida. Al examen

físico se evidenció paciente de 50 días de nacida, normocéfala, sin características dismórficas ni rasgos anormales. Tiene reporte de radiografía de columna, ecografía renal, ecocardiograma y ecografía transfontanelar normales, con lo que se descartó la presencia de malformaciones concomitantes o asociación VACTER. El examen físico de la gemela II fue normal. La AE aislada en una malformación congénita relativamente rara cuya etiología es desconocida. En ausencia de fistula traqueoesofágica suma el 7% de las AE y se asocia en el 40% de los casos a otras malformaciones en sistema cardiovascular, genitourinario o gastrointestinal. Los gemelos monocigóticos tienen una mayor frecuencia de malformaciones congénitas, dentro de ellas la AE, encontrándose pares de gemelos monocigóticos con concordancias del 2-5%, aunque según la población estudiada puede ser hasta del 50% lo que sugiere que varios factores dentro de ellos los genéticos y ambientales influencian su presentación. En el caso descrito se trata de una gemela con una atresia esofágica esporádica aislada con herencia multifactorial y riesgo de recurrencia bajo. En el presente informe se hace una descripción del caso y una revisión de la literatura sobre esta entidad.

## FIBROSIS QUÍSTICA NO CLÁSICA ASOCIADA A MUTACIÓN D1152H EN UN NIÑO DE 4 AÑOS

**Rubio-Gómez C<sup>1</sup>; Suárez A<sup>1</sup>**

1 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud- Hospital Infantil Universitario de San José- FUCS.

Contacto: clade3@hotmail.com

La Fibrosis quística (FQ) es la entidad genética de herencia autosómica recesiva más frecuente con una incidencia que oscila entre 1/1900 en caucásicos a 1/32000 en asiáticos. Se trata de un paciente masculino de 4 años, remitido por Neumología por antecedente de múltiples episodios respiratorios consistentes en disnea, cianosis y sibilancias, con necesidad de manejo de antibiótico e inhaladores. Se encuentra en manejo por el servicio de gastroenterología por masa que protruye y retrae por recto tipo prolapso rectal y estreñimiento. Producto de primer embarazo a término, parto vaginal, con amenaza de parto pretérmino. Padres no consanguíneos. Al examen físico antropometría normal para la edad, normocéfalo, cardiopulmonar sin alteración, abdomen sin masas, esfínter anal normal sin lesiones o protrusiones en el momento y extremidades sin edemas. Dentro de los paraclínicos tiene reporte de electrolitos en sudor de 58mmol/L en rango indeterminado, test de aeroalérgenos negativo y estudio molecular para el gen CFTR, que evidenció heterocigosis para la mutación D1152H, sin detección de una segunda mutación, sugiriendo un genotipo heterocigoto compuesto, el estudio realizado evaluaba 60 mutaciones, dentro de ellas las más frecuentes en población colombiana. El cuadro descrito podría verse en pacientes con FQ no clásica o atípica, que representa el 2% de afectados, esta puede cursar con sinusitis, tos crónica, patrón de obstrucción leve en espirometría, que responden poco al manejo con inhaladores, ó los pacientes pueden tener el fenotipo de fibrosis quística en al menos uno de los órganos, electrolitos en sudor normales o límitrofes y en su mayoría suficiencia pancreática. Teniendo en cuenta los datos de screening la mutación D1152H se encuentra en el 5-6% de afectados según la población, sin embargo, los reportes de casos son raros, sugiriendo que podrían cursar con enfermedad leve

o atípica. Cabe destacar que dependiendo del genotipo del paciente esta mutación se ha asociado a un amplio espectro clínico, dónde la enfermedad pulmonar puede debutar en la infancia, como en el paciente descrito, y ser severa en la adultez. Con un diagnóstico y manejo temprano el pronóstico mejora con una sobrevida que en general sobrepasa la de la mayoría de afectados.

## ENFERMEDAD DE WILSON: DIAGNÓSTICO EN PEDIATRÍA. REPORTE DE UN CASO

**Ladino Y<sup>1</sup>; Ramírez A<sup>2</sup>; Mora D<sup>1,2</sup>; Sarmiento F<sup>1,2</sup>; Beltrán O<sup>1</sup>**

1 Fundación Hospital de la Misericordia. 2 Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia.

Contacto: yaqueline.ladino@gmail.com

*Introducción:* la enfermedad de Wilson (EW) es una patología autosómica recesiva, debida a alteración de la proteína ATPB7 (ATPasa transportadora de cobre), produciendo acumulación tóxica del cobre en diferentes tejidos; con incidencia de 1 en 37.000, caracterizada por manifestaciones hepáticas, neurológicas, psiquiátricas y renales. *Objetivo:* describir el cuadro clínico y el genotípico de un niño de 14 años de edad con EW. *Materiales y métodos:* adolescente fruto de unión no consanguínea de padres de Lorica, Córdoba, con desarrollo psicomotor y lenguaje normal, con escolarización desde los 5 años con buen rendimiento hasta sexto grado. A los 11 años presenta cambios de ánimo, disartria, disgrafia, dolor y rigidez en manos, paresia progresiva de miembro superior izquierdo, sialorrea, hipotonía oral, deterioro global neurológico y cognitivo, movimientos anormales con distonía severa y desplome nutricional. *Resultados:* hallazgos clínicos de desnutrición, anillos de Kayser-Fleischer, hemograma y función hepática normales, ceruloplasmina 8mg/dl (17- 48), cobre sérico 49,65 µg/dl (<20), cobre en orina/24 horas 131 µg (>100). Biopsia hepática con tumefacción hepatocitaria, patrón cirrótico y la tinción con Rhodanina confirmó depósitos de cobre. La resonancia magnética cerebral mostró lesiones focales gangliobasales y talámicas. La secuenciación del gen ATPB7 demostró mutaciones [c.3207C>A] y [c.3809A>G]. *Discusión y conclusión:* la EW suele comenzar por sintomatología hepática (40%), neurológica (40%), psiquiátrica (20%) y anemia hemolítica (>1%). La mutación [c.3207C>A] es de origen europeo y es la más frecuente a nivel mundial, describiéndose en pacientes homocigotos y heterocigotos compuestos usualmente con EW de inicio neurológico. La mutación [c.3809A>G] se ha descrito en Centroamérica y la Costa Mediterránea, con una correlación genotipo- fenotipo variable incluyendo pacientes con respuesta inadecuada al tratamiento. Ambas mutaciones alteran el dominio de unión al ATP, disminuyendo su afinidad por el cobre. En este caso los síntomas iniciales de EW fueron neuropsiquiátricos, sin clínica de enfermedad hepática; correlacionándose con la presencia de la mutación [c.3207C>A]. El paciente recibe soporte de nutrición enteral, D-penicilamina, levodopa, zinc, toxina botulínica y biperideno con evolución favorable y continua en manejo interdisciplinario por gastroenterología, neopediatria, fisiatria y genética clínica.

## SÍNDROME DE MICRODELECIÓN 16P11.2-P12.2. FENOCOPIA DE SÍNDROME DE PRADER WILLI

**Páez-Rojas PR<sup>1</sup>; Rojas X<sup>2</sup>; Lamoggia JV<sup>3</sup>**

1 Universidad el Bosque. 2 Hospital Universitario Clínica San Rafael. 3 Fundación Santa Fe.

Contacto: paolapaezmd@gmail.com

*Introducción:* se presenta el primer caso colombiano con Síndrome microdelección 16p11.2-p12.2 que comprende el fenotipo de retardo global del desarrollo (RGD), hipotonía, obesidad y anomalías craneofaciales. *Materiales y métodos:* paciente de sexo masculino con historia de falla en el medro en la vida neonatal, obesidad mórbida desde los dos años de vida e hipotonía congénita de difícil manejo. No antecedentes familiares. Al examen físico presenta anomalías menores craneofaciales, manos y pies pequeños, hiperlaxitud generalizada, criotorquidia, obesidad, hipotonía troncal, pobre desarrollo de lenguaje. Cariotipo 46,XY. El paciente tiene signos clínicos y paracínicos de resistencia a insulina.

*Resultados:* se sospecha inicialmente Síndrome de Prader Willi el cual se descarta por FISH y análisis de metilación. La Hibridación genómica comparativa reveló microdelección de 550 kb en región 16p11.2 - p12.2. *Discusión y conclusión:* la microdelección 16p11 una prevalencia en la población de 3 por cada 10000 habitantes. Las características clínicas principales de este síndrome son: RGD de grado variable (leve en este caso), espectro autista (55%) (ausente en este caso) sobrepeso/obesidad, características dismórficas, alteraciones neuropsiquiátricas. Esta región comprende al menos 35 genes incluyendo el gen SH2B1 involucrado en las vías de señalización de leptina e insulina que podrían explicar los cambios metabólicos de este paciente y los demás reportados. La introducción de la hibridación genómica comparativa (CGH array) en el país ha permitido encontrar diagnósticos etiológicos en pacientes colombianos con retardo global del desarrollo asociado a obesidad que previamente no tenían etiología. En otras poblaciones, de cada 300 muestras para HCG por indicación clínica de autismo, retardo del neurodesarrollo o retardo mental corresponde a esta microdelección. Este caso pone de manifiesto la importancia de pensar en diagnósticos diferenciales diferentes a Prader Willi en casos de obesidad asociado a RGD y de la utilidad de la HCG en la delimitación de nuevos síndromes.

## ENFERMEDAD DE STARGARDT (DEGENERACIÓN MACULAR JUVENIL), ANÁLISIS CLÍNICO EN PACIENTES DE LA POBLACIÓN COLOMBIANA

**Mora-Barreto LM<sup>1</sup>**

1 Instituto De Genética Humana, Pontificia Universidad Javeriana.

Contacto : limmary3@hotmail.com

*Introducción:* la enfermedad de Stargardt o degeneración macular juvenil, es conocida como una entidad nosológica de herencia autosómica recesiva. Constituye la causa más frecuente de degeneración macular en la infancia; clínicamente manifiesta entre los 7 y 12 años, se muestra como un deterioro rápidamente progresivo de la agudeza visual, conservando la visión perifé-

rica. Se ha reportado una incidencia mundial de 1/10000, sin embargo, no se dispone de datos a nivel de la población colombiana. *Objetivo:* ampliar el conocimiento clínico y genético de la Enfermedad de Stargardt, con base en la evaluación clínica y paraclínica de pacientes colombianos con diagnóstico positivo previo. *Materiales y métodos:* 1. Investigación descriptiva, analítica y prospectiva en pacientes de la población colombiana seleccionados de la base de datos del programa de estudios genéticos en enfermedades visuales y auditivas, adelantado por la Fundación Oftalmológica Nacional y el Instituto de Genética Médica de la Universidad Javeriana. 2. Media de edad actual de 39.2 años, con rango de 12 a 69 años. 3. Historia clínica completa, fundoscopia directa bajo dilatación pupilar y mejor agudeza visual (AV) corregida mediante escala de Snell. 4. Seis pacientes fueron evaluados con imágenes de OCT, que fueron realizadas usando 5 líneas radiadas de scanner, manualmente centradas en la fóvea. 5. Usando el algoritmo de análisis de estratos, se estandarizó el grosor promedio central de la retina en 6mm de diámetro. *Resultados:* 1. El 100% de los pacientes cursa con AV mejor corregida de > 20/100. 2. El 80% de los pacientes evaluados se encuentra en estadio I/II. 4. Se encontró correlación inversa entre espesor fóveal y agudeza visual. 5. Se describe sintomatología de inicio en las dos primeras décadas de la vida, para el 90% de los pacientes evaluados. 6. El mecanismo de herencia AR es el más frecuente en la población estudiada. 7. Se reportó un 20% de pacientes con nictalopia y 10% con visión en túnel como síntomas iniciales. *Discusión y conclusión:* la enfermedad de Stargardt constituye una entidad patológica que se manifiesta en los primeros años de la vida y progresó rápidamente a una importante limitación visual. La literatura mundial nos refiere como principal patrón de herencia, el autosómico recesivo datos que se correlacionan con nuestros hallazgos; de igual forma se ha sugerido el uso de OCT (Tomografía de coherencia óptica) como una herramienta útil en el diagnóstico y seguimiento pronóstico, en nuestro estudio se logró realizar.

## RESULTADOS DEL PROGRAMA DE VIGILANCIA DE MALFORMACIONES CONGÉNITAS DE LA CIUDAD DE BOGOTÁ ENTRE ENERO DE 2010 Y ABRIL DE 2012

**Mallarino C<sup>1</sup>; Zarante I<sup>1</sup>; Gracia G<sup>2</sup>**

1 Instituto de Genética Humana Pontificia Universidad Javeriana. 2 Secretaría Distrital de Salud de Bogotá.

Contacto: mallarinoc@javeriana.edu.co

*Introducción:* el programa de vigilancia de malformaciones congénitas de la ciudad de Bogotá nació en el año 2001 con la vigilancia de un hospital, con base en la estrategia del Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC). Actualmente el programa vigila 50 Unidades Primarias Generadoras de Datos (UPGDs), que cubren más del 90% de los nacimientos de la capital. A continuación se exponen los resultados de las malformaciones más prevalentes de la ciudad de Bogotá en el período comprendido entre enero de 2010 y abril de 2012. *Materiales y métodos:* el programa de vigilancia de malformaciones congénitas de Bogotá es de base hospitalaria y se divide en dos modalidades: caso-control y monitor. En la primera, un grupo de médicos previamente capacitados para realizar un examen físico sistemático orientado a la búsqueda de

malformaciones congénitas se encarga de evaluar a todos los nacidos vivos y mortinatos mayores de 500 gramos. Los recién nacidos malformados son reportados a través de una ficha ECLAMC que consta de 167 variables, incluyendo datos básicos de la madre, antecedentes del embarazo y la descripción de la malformación, entre otras. En la modalidad monitor, los médicos encargados de evaluar a los recién nacidos, durante el período de adaptación en cada UPGD, son los responsables de detectar y reportar las malformaciones a través de una ficha más sencilla que solo consta de 16 variables. El personal del programa de vigilancia carga la información previamente diligenciada en las fichas a una base de datos digital y posteriormente se entrega al coordinador, quien evalúa la calidad de la información, recodifica cada malformación, carga fotografías de los casos y finalmente envía toda la información al servidor central y a la Secretaría Distrital de Salud. *Resultados:* en el período comprendido entre enero de 2010 y abril de 2012, se vigilaron un total de 180.432 nacimientos y se detectaron 2.479 neonatos malformados, para una prevalencia total de 137.4 x 10.000 nacimientos. La distribución de las malformaciones más frecuentes por subgrupo en orden descendente y tasas x 10.000 fue: apéndices o fístulas pre-auriculares (16.46), polidactilias (11.97), talipes (11.03), síndrome de Down (10.25), malformaciones congénitas múltiples (9.81), labio leporino con o sin paladar hendido (7.20), malformaciones congénitas múltiples (7.15), microtia (4.99), defecto de la pared abdominal (3.60), nevus (4.99). *Discusión y conclusión:* no se encuentran diferencias importantes en las prevalencias con relación a otros lugares del mundo, a excepción de la frecuencia de microtia que es elevada en nuestro medio. Cabe anotar que existe un subregistro importante de cardiopatías congénitas probablemente por bajo control y diagnóstico.

## EVALUACIÓN DEL PROGRAMA DE VIGILANCIA DE RUBEOLA CONGÉNITA DE LA CIUDAD DE BOGOTÁ EN EL PERÍODO COMPRENDIDO ENTRE 2008 Y 2011

**Zarante I<sup>1</sup>; Mallarino C<sup>1</sup>; Portilla A<sup>1</sup>; Patiño D<sup>1</sup>, Gracia G<sup>2</sup>**

1 Instituto de Genética Humana Pontificia Universidad Javeriana. 2 Secretaría Distrital de Salud de Bogotá.

Contacto: izarante@javeriana.edu.co

*Introducción:* el síndrome de rubeola congénita ha disminuido de manera dramática desde la Introducción de la vacuna triple viral (MMR) en 1995. Desde el año 2003, no se han registrado nuevos casos confirmados de síndrome de rubeola congénita en nuestro país. Sin embargo, debido a la alta morbilidad, mortalidad y discapacidad asociadas con este síndrome, es de gran importancia asegurarse de que el sistema de vigilancia epidemiológica se esté implementando de una manera adecuada. *Materiales y métodos:* se realizó un estudio retrospectivo, analizando y comparando los casos sospechosos de rubeola congénita detectados a través del Programa de Vigilancia de Malformaciones Congénitas de la ciudad de Bogotá (PVMCB) con los casos reportados en el archivo del laboratorio distrital de Salud Pública. Finalmente se evaluaron los atributos del programa con base en las guías de evaluación de sistemas de vigilancia en salud pública de la CDC. La sensibilidad se definió como la proporción entre los casos sospechosos del sistema que fueron enviados y evaluados en el laboratorio, y el total de casos registrados en el laboratorio. El valor

predictivo positivo se definió como la proporción de casos detectados por el sistema que fueron evaluados en el laboratorio de salud pública. *Resultados:* en el período comprendido entre 2008 y 2011 se reportaron 117 casos sospechosos de síndrome de rubeola congénita en el PVMCB, que equivale al 0.05% del total de nacimientos vigilados. La mayoría de los casos sospechosos fueron dados por cardiopatías congénitas (71%), seguidos de microcefalia (17.9%) y catarata congénita (5.98%). De los 117 casos sospechosos, solo se enviaron las muestras de 26 (22%) de ellos al laboratorio distrital de salud pública. Al evaluar los atributos específicos del sistema de vigilancia, se encontró una deficiencia importante en la sensibilidad (22%) y calidad de los datos (50% de las fichas tienen alguna casilla vacía). La aceptabilidad del sistema también se consideró un atributo débil. Finalmente, la simplicidad y la flexibilidad del sistema se consideraron como atributos apropiados al compararlos con otros sistemas de vigilancia del país. *Discusión y conclusión:* al evaluar el sistema de vigilancia de rubeola congénita a través de los casos detectados en el PVMCB, encontramos que tiene una baja sensibilidad principalmente por la falla en el envío de las muestras de los casos sospechosos al laboratorio de salud pública.

## TENDENCIA DE LA PREVALENCIA DE ALGUNAS MALFORMACIONES CONGÉNITAS SELECCIONADAS REGISTRADAS EN EL PROGRAMA DE VIGILANCIA DE MALFORMACIONES CONGÉNITAS DE BOGOTÁ ENTRE LOS AÑOS 2010 Y 2012

**Mallarino M<sup>1</sup>; Zarante I<sup>1</sup>; Gracia G<sup>2</sup>**

1 Instituto de Genética Humana Pontificia Universidad, Javeriana. 2 Secretaría Distrital de Salud de Bogotá.

Contacto: mallarinoc@javeriana.edu.co

*Introducción:* una de las principales funciones de un sistema de vigilancia de malformaciones congénitas es la detección de cambios en la tendencia de las frecuencias de las anomalías para identificar factores de riesgo que puedan estar afectando la aparición de las mismas. Desde el año 2010 el Programa de Vigilancia de Malformaciones Congénitas de Bogotá ha llevado a cabo una vigilancia continua de los recién nacidos con una cobertura actual que supera el 90% de los nacimientos de la capital. *Objetivo:* evaluar la tendencia de algunas malformaciones seleccionadas registradas en el Programa de Vigilancia de Malformaciones Congénitas de Bogotá desde el año 2010 hasta la actualidad. *Materiales y métodos:* el programa de vigilancia de malformaciones congénitas de Bogotá es de base hospitalaria y realiza vigilancia activa de los nacimientos de 50 UPGDs con base en la metodología ECLAMC (Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas). Se seleccionaron algunas malformaciones que tienen impacto en morbimortalidad infantil y/o que presentaron cambios aparentes en su prevalencia desde 2010. Se compararon las prevalencias entre los 3 años para cada malformación utilizando la regresión lineal simple con el software Stata V.11. *Resultados:* los coeficientes de variación que muestran tendencia a la baja son: Labio leporino con o sin paladar hendido -5.87 (R2 0.94, p=0.15), síndrome de Down -3.41 (R2 0.88, p=0.21), hipospadias -2.3 (R2 1.0, p=0.004), espina bífida -1.05 (R2 0.61, p=0.42), hidrocefalia -1.06 (R2 0.52, p=0.48), onfalocele -0.74 (R2 0.914, p=0.18), microtia -0.22 (R2 0.10,

p=0.78). Los coeficientes de variación que muestran tendencia hacia el aumento son: cardiopatías congénitas 0.29 (R2 0.90, p=0.20), polidactilia 0.40 (R2 0.99, p=0.013) y gastrosquisis 0.68 (R2 0.90, p=0.21). *Discusión y conclusión:* la tendencia al aumento de la polidactilia probablemente se deba al mejoramiento en la estrategia de vigilancia tanto por el cubrimiento de hospitales como por la capacitación de los médicos y diseminación de información. Las hipospadias vienen en descenso contrario a la tendencia vista en otros países del mundo. El aumento no significativo de las cardiopatías congénitas muy posiblemente se deba al mejoramiento del diagnóstico prenatal que esperamos continúe en los próximos años. La gastrosquisis llama la atención puesto que se reporta un aumento global que los datos de Bogotá no soportan. El labio leporino con o sin paladar hendido, el síndrome de Down, la espina bífida, la hidrocefalia, el onfalocele y la microtia tienen tendencia hacia la disminución.

## REPORTE DE CASO: DESCRIPCIÓN DE GENOTIPO Y FENOTIPO EN UNA PACIENTE CON SÍNDROME DE WAARDENBURG TIPO I (WS1) EN SANTANDER

**Castro-Rojas DL<sup>1</sup>, Contreras-García GA<sup>1</sup>**

1 Grupo de Genética Humana, Facultad de Salud, Departamento de Pediatría, Universidad Industrial de Santander, UIS.

Contacto: dlcastrogenetista@gmail.com

*Introducción:* el síndrome de Waardenburg (WS) es un desorden genético de herencia autosómica dominante, con amplia heterogeneidad clínica y genética. Está caracterizado por la asociación de anomalías en la pigmentación de pelo, piel e iris con hipoacusia neurosensorial congénita no progresiva uni o bilateral. Otras características como la presencia de distopia cantorum (desplazamiento lateral canto interno), anomalías músculo-esqueléticas de miembros, enfermedad de Hirschsprung o defectos neurológicos, son encontradas en los subtipos clínicos del WS, denominados: WS1, WS2, WS3, WS4. La prevalencia estimada del WS es 1/42.000 individuos, siendo responsable de 1–3% del total de sorderas congénitas. El WS1 presenta distopia cantorum, hipoacusia (60% casos), principalmente bilateral y profunda, poliosis (45% casos) o encanecimiento prematuro (<30 años), heterocromia o hipoplasia de iris asociado a leucoderma congénito. El diagnóstico de WS1 se establece por hallazgos clínicos y se confirma con estudio molecular para el PAX3. *Materiales y métodos:* paciente femenina de 33 años, natural y procedente de Bucaramanga, Santander. Padres no consanguíneos. Desde los 2 años se diagnostica hipoacusia neurosensorial profunda. Remitida a genética por sospecha de Síndrome de Waardenburg. En examen físico se encuentra: poliosis, distopia cantorum, iris azul y raíz nasal alta. Se valora madre de la paciente, mostrando los mismos hallazgos faciales. En interrogatorio dirigido, refiere que presenta poliosis e hipopigmentación de pestañas, las cuales tiñe. Potenciales evocados auditivos muestran hipoacusia leve a frecuencias altas. Se confirma diagnóstico por criterios clínicos de WS1 en ambas. Se solicita prueba molecular para PAX3, reportando mutación R271C en estado heterocigoto, la cual ya ha sido reportada en SW1. Se realiza asesoramiento genético a la paciente y su familia. *Discusión y conclusión:* los hallazgos presentes en el fenotipo de la madre y la paciente muestran expresivi-

dad variable. Fenómeno ya descrito en la literatura para esta patología. Se debe realizar examen exhaustivo en los pacientes con hipoacusia congénita y sus familias, en busca de otras anomalías mimetizadas que hagan sospechar un diagnóstico sindrómico temprano y evitar complicaciones de un inadecuado asesoramiento genético adecuado.

## REPORTE DE CASO: DESCRIPCIÓN DE MUTACIÓN NUEVA Y FENOTIPO EN UNA PACIENTE CON SÍNDROME DE USHER TIPO II A (USH 2<sup>a</sup>), IDENTIFICADA EN SANTANDER

**Castro-Rojas DL<sup>1</sup>; Contreras-García GA<sup>1</sup>**

1 Grupo de Genética Humana, Facultad de Salud, Departamento de Pediatría, Universidad Industrial de Santander, UIS.  
Contacto: dlcastrogenetista@gmail.com

*Introducción:* el síndrome de Usher (USH) es un desorden autosómico recesivo (AR), clínica y genéticamente heterogéneo, caracterizado por combinación de hipoacusia neurosensorial y ceguera secundaria a retinitis pigmentosa (RP) progresiva. La prevalencia en Colombia es 3,2 /100.000 habitantes. Se reconocen 3 subtipos: USH1, USH2 y USH3, definidos de acuerdo a severidad de alteración auditiva, presencia/ausencia de disfunción vestibular y edad de inicio de RP. El USH tipo II (USH2) se caracteriza por pérdida auditiva congénita de leve a moderada en frecuencias bajas, y severa a profunda en frecuencias altas, respuesta vestibular intacta y aparición de RP hacia la segunda década de vida. Tres genes se han asociado con USH2: USH2A (80%), GPR98 (VLGR1) (~15) y DFNB31 (<5%). *Materiales y métodos:* paciente natural de Suratá, Santander, producto de 9º gestación, padres consanguíneos, quien desde los 11 años presenta disminución progresiva de agudeza visual, asociada a hipoacusia desde los 16 años. Valorada por genética quien sospecha USH2. Se confirma diagnóstico por evaluación oftalmológica y electroretinograma que muestra RP, potenciales evocados auditivos con hipoacusia neurosensorial moderada bilateral para frecuencias altas y estudio molecular para USH2A, con mutación heterocigota compuesta: p.Y1992C/p.G4763R. La mutación p.Y1992C, ha sido reportada como de significado desconocido y la p.G4763R no ha sido reportada. Se realiza análisis bioinformático de mutación, mostrando que ambas causan un efecto deletéreo en su función. Se realiza asesoramiento genético a la paciente y su familia. *Discusión y conclusión:* los hallazgos en el fenotipo de la paciente, dados por RP en segunda década de vida, asociado a hipoacusia neurosensorial moderada sin hallazgos clínicos de disfunción vestibular, confirmaron el diagnóstico de Síndrome de Usher tipo II. El estudio molecular se llevó a cabo, siguiendo algoritmo diagnóstico, el cual se basa en la frecuencia mutacional reportada para cada uno de los genes implicados, en orden decreciente de aparición. El gen evaluado inicialmente fue USH2A, encontrando mutación en estado heterocigoto compuesto, causante del cuadro clínico del probando. Se reitera la necesidad de la búsqueda de mutación en los afectados siguiendo algoritmos diagnósticos reportados y el análisis bioinformático de los cambios no reportados, facilitando el asesoramiento genético del paciente y su familia.

## REPORTE DE CASO: DESCRIPCIÓN DEL FENOTIPO EN UNA PACIENTE CON SÍNDROME DE USHER (USH) TIPO ID (USH 1D), IDENTIFICADA EN SANTANDER

**Castro-Rojas DL<sup>1</sup>; Contreras-García GA<sup>1</sup>**

1 Grupo de Genética Humana, Facultad de Salud, Departamento de Pediatría, Universidad Industrial de Santander, UIS.

Contacto: dlcastrogenetista@gmail.com

*Introducción:* el síndrome de Usher (USH) es un desorden autosómico recesivo (AR), clínica y genéticamente heterogéneo, caracterizado por hipoacusia neurosensorial y ceguera secundaria a retinitis pigmentosa (RP) progresiva. Se estima una prevalencia en Colombia es 3,2 por 100.000 habitantes. Existen 3 subtipos clínicos: USH1, USH2 y USH3, definidos de acuerdo a la severidad de alteración auditiva, presencia/ausencia de disfunción vestibular y edad de inicio de la RP. El USH1 se caracteriza por hipoacusia congénita severa, ausencia de respuesta vestibular y aparición de RP en la 1<sup>º</sup> a 2<sup>º</sup> década de vida. Al momento se han reportado 5 genes relacionados con: USH1B: MYO7A, USH1C: USH1C, USH1D: CDH23, USH1F: PCDH15, USH1G: USH1G. De los cuales, MYO7A, CDH23 y PCDH15, se han identificado hasta en 70% de los afectados. *Materiales y métodos:* paciente natural de Bucaramanga, producto de primer embarazo, a término, sin complicaciones, padres no consanguíneos. Antecedente de ligero retraso en hitos del desarrollo. A los 12 meses de edad se diagnostica hipoacusia neurosensorial profunda, recibe implante coclear a los 32 meses. A los 4 años presenta nictalopía y disminución de agudeza visual, se confirma RP por Electroretinograma. Valorada por Genética quien considera diagnóstico de USH1, teniendo en cuenta algoritmo diagnóstico se solicita estudio molecular para MYO7A siendo negativo. Posteriormente solicita CDH23, confirmando mutación heterocigota compuesta: c.1134+1G>C / c.6060dupC ya reportada en la literatura. *Discusión y conclusión:* la presencia de hipoacusia congénita y RP en la primera década de vida orientan al diagnóstico inicial, asociado además al antecedente de leve retraso en los hitos del desarrollo, relacionado con disfunción vestibular temprana; confirman el diagnóstico clínico de un Síndrome de Usher tipo I. El test molecular se llevó a cabo, según algoritmo diagnóstico por frecuencia mutacional, solicitando inicialmente análisis para MYO7A causante del 55% de casos USH1. Seguido del test para CDH23, que corresponde al 35% de casos USH1, encontrando en este gen la mutación causante del cuadro clínico. El estudio de ésta y otras patologías monogénicas, siguiendo un algoritmo diagnóstico, es una adecuada estrategia, que logra disminuir tiempo y costos al paciente, facilitando el adecuado y pronto asesoramiento genético de este y su familia.

## ANÁLISIS *IN SILICO* DE MUTACIONES EN EL CANAL DE CLORO CLC1: VALIDACIÓN EN UN CASO DE HETEROCIGOSIS COMPUESTA CON MIOTONÍA CONGÉNITA

**Galvis-Rodríguez J<sup>1</sup>; Londoño-Velásquez MC<sup>1</sup>; Cifuentes-García RA<sup>2</sup>**

1 Instituto de Genética, Universidad Nacional de Colombia sede Medellín. 2 Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada.  
Contacto: ricardo.cifuentesgarcia@gmail.com

*Introducción:* se han descrito alrededor de 130 mutaciones que causan Miotonía congénita en el gen CLCN1 que codifica la subunidad del canal de cloro CLC-1. Clasificar nuevas mutaciones como patogénicas -dominantes y/o recesivas- requiere estudios de expresión no siempre disponibles oportunamente y limitados especialmente en caso de mutaciones recesivas. *Objetivo:* nuestro propósito fue analizar la ubicación tridimensional de cambios de aminoácidos ocasionados por mutaciones para predecir su comportamiento. *Materiales y métodos:* diseño tridimensional de CLC-1 (proteína molde P35523 en Protein Model Portal), modelación en SWISS MODEL, y evaluación mediante el puntaje GA341. Ubicación y análisis de mutaciones de cambio de sentido con Pymol 1.5 (uso académico). Comparación de la predicción del efecto de las mutaciones con su efecto clínico en un paciente heterocigoto compuesto. *Resultados:* el modelo resultó confiable (GA341=0,989). Las mutaciones patogénicas fueron menos frecuentes en dominios citoplasmáticos, ubicándose las dominantes preferencialmente en regiones de membrana en dos espacios, rara vez a más de 20Å del poro del canal. Se reporta un caso clínicamente sugestivo de miotonía congénita recesiva, con mutación patogénica recesiva c.2363A>C (p.Gln788Pro) y mutación c.937G>C (p.Ala313Pro) no descrita. La primera se encuentra en un dominio citoplasmático y la segunda en un espacio de mutaciones dominantes. *Discusión y conclusión:* mutaciones cercanas al poro del canal tienden a ser dominantes. En el caso reportado la mutación cambia un aminoácido no-polar por otro no-polar presentándose clínicamente recesiva diferente a la reportada dominante en la misma posición c.937G>A que cambia un aminoácido no-polar por uno polar. Así, esta predicción complementada con la clínica y evaluación del aminoácido cambiado promete orientar previamente al estudio in-vitro.

## PROLAPSO GENITAL NEONATAL Y MIELOMENINGOCELE. POLIMORFISMO C677T DE LA METILENTETRAHIDROFOLATO REDUCTASA

**Morales de Machín A<sup>1</sup>; Méndez K<sup>1</sup>; Borjas L<sup>1</sup>; Zabala W<sup>1</sup>; Delgado W<sup>1</sup>; Bracho A<sup>1</sup>; Solís E<sup>1</sup>; Hernández M<sup>1</sup>; Morales A<sup>1</sup>; Acosta D<sup>1</sup>**

1 Instituto de Investigaciones Genéticas. Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela.  
Contacto: alisandra\_machin@hotmail.com

*Introducción:* el prolapso genital neonatal (PGN) es una alteración poco común, frecuentemente asociado con anomalías del sistema nervioso central, tales como los defectos de cierre del tubo

neural (DCTN), considerados como defectos congénitos de herencia multifactorial, se debe a la interacción de factores ambientales y genéticos. El polimorfismo C677T del gen de la metilente-trahidrofolato reductasa (MTHFR) ha sido implicado como factor de riesgo para DCTN. *Objetivo:* reportar recién nacida (RN) con PGN más DCTN asociado al polimorfismo C677T de la MTHFR. *Materiales y métodos:* producto de primer embarazo de término, padres no consanguíneos, ambos en contacto antes y durante el embarazo con químicos de fumigación de plantas; RN de 26 días de edad con PGN, mielomeningocele toracolumbar e hidrocefalia; peso: 3,300 Kg; talla: 52 cm; CC: 33 cm; reflejos osteotendinosos en extremidades inferiores ausentes. Se analizaron tres muestras de ADN, correspondientes a la afectada y a los progenitores. A través de la reacción en cadena de la polimerasa, se amplificó un fragmento de 198 pares de base, sometido a digestión con la enzima de restricción Hinfl, que reconoce el sitio de restricción creado por la transición C>T en la posición 677. *Resultados:* los genotipos obtenidos fueron: afectada TT, madre TT, padre CT. *Discusión: y conclusión:* la identificación en ellos de estos genotipos permitió adecuado asesoramiento genético y sugerencia antes y durante nuevo embarazo de tratamiento con ácido fólico, así como evitar contacto con químicos de fumigación, ya que en esta familia se interrelacionan el defecto congénito, la constitución genética y los factores ambientales.

## DIAGNÓSTICO CLÍNICO Y ENZIMÁTICO DE ENFERMEDAD DE GAUCHER (EG) TIPO 2: UN VERDADERO RETO

**Bracho A<sup>1</sup>; Chong J<sup>1</sup>; Morales A<sup>1</sup>; Urdaneta K<sup>1</sup>; Delgado W<sup>1</sup>; Méndez K<sup>1</sup>; Rojas A<sup>1</sup>; Solís E<sup>1</sup>; Rincón R<sup>2</sup>; Castillo N<sup>2</sup>**

1 Instituto de Investigaciones Genéticas de La Universidad del Zulia. 2 Hospital Chiquinquirá de Maracaibo.

Contacto: anbracho@gmail.com

*Introducción:* la EG tipo 2 o Neuronopatía infantil, se caracteriza por afectación severa y progresiva del sistema nervioso, y en menor grado al bazo y al hígado. Su incidencia es menos de 1:100.000 recién nacidos. Los niños tienen un desarrollo normal hasta los 3 a 6 meses de edad. Generalmente fallecen antes de los 2 años. *Objetivo:* mostrar, a través de un caso, las dificultades en el diagnóstico clínico de la EG tipo 2. *Materiales y métodos:* lactante femenina de 14 meses de edad, producto de I embarazo a término, sin complicaciones, parto eutóxico; peso al nacer 3 kilos, talla 50 cm; padres no consanguíneos. Hospitalizada a los 7 y 10 meses con diagnóstico de neumonía, anemia y síndrome convulsivo. Desarrollo motor normal hasta los 6 meses, cuando inicia dificultad para ingerir alimentos y para mantenerse sentada. A los 14 meses es hospitalizada por dificultad para respirar y convulsiones. Examen físico: déficit pondoestatural. Malas condiciones, palidez cutáneo-mucosa, escaso panículo adiposo, mirada fija, sialorrea, tiraje subcostal, murmullo vesicular audible con roncus y bulosos en ambos campos pulmonares; abdomen globuloso, hígado palpable por debajo del reborde costal derecho; neurológico: hipotonía axial e hipertonía periférica, apraxia oculomotora, cuello en hiperextensión. Exámenes con resultados anormales: Hemograma: anemia y trombocitopenia moderada. Ecograma Abdominal: hepato-esplenomegalia de leve a moderada, difusa e inespecífica; RX de tórax: Neumonía derecha. Valorada por equipo multidisciplinario, quienes, tomando en cuenta los antecedentes y lo tórpido de su evolución, así

como los hallazgos paraclínicos, aunado al deterioro neurológico, deciden descartar EG tipo 2. Actividad enzimática de la  $\beta$  glucosidasa ácida (BGA): disminuida (0,1  $\mu$ mol/lh), quitotriosidasa (1622.27  $\mu$ mol/lh) elevada. Fallece a los 23 días de su hospitalización. *Discusión y conclusión:* la EG tipo 2 es poco frecuente, debe ser considerada como diagnóstico diferencial de otras enfermedades que cursan con afectación neurológica, hematológicas y hepatoesplenomegalia.

## DELECIÓN DEL CROMOSOMA 22 ASOCIADO AL GEN DE FUSIÓN BCR/ABL1 EN LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS, LIMA, PERÚ

Llimpe Y<sup>1</sup>; De Barrón M<sup>1</sup>; Arias-Velásquez A<sup>1</sup>; Sulcahuamán-Allende Y<sup>1</sup>; Chávez-Pasco VG<sup>1</sup>

1 Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas Lima, Perú.

*Introducción:* la leucemia mieloide crónica (LMC) es un desorden mieloproliferativo crónico clonal; genéticamente se caracteriza por la presencia de la translocación recíproca entre los cromosomas 9 y 22: t(9;22) (q34; q11), producto del cual se forma el gen híbrido BCR/ABL1 en el cromosoma 22, derivado llamado también cromosoma Philadelphia. El gen BCR/ABL1 codifica una proteína híbrida con actividad tirosina kinasa constitutiva. Algunos casos de LMC no presentan la translocación t(9;22) clásica aunque pueden presentar el gen híbrido BCR/ABL1. *Objetivo:* describir casos de LMC sin la translocación t(9;22) clásica y expresión del gen BCR/ABL1. *Materiales y métodos:* las muestras de médula ósea de dos pacientes, un varón de 37 años y una mujer de 19 años, se cultivaron en medio MarrowMaxTM(GIBCO) para el análisis citogenético convencional con la técnica GTG (bandas G). La nomenclatura de los cariotipos se realizó de acuerdo al International System for Human Cytogenetic Nomenclature (ISCN) 2009. Además se realizó el estudio por PCR cuantitativo (Q-PCR) para detección de la expresión del gen de fusión BCR/ABL1. *Resultados:* A través del estudio citogenético convencional, ambos casos no presentaron la translocación t(9;22) clásica, pero mostraron delección del brazo largo "q" del cromosoma 22, sin compromiso del cromosoma 9. Los cariotipos fueron descritos como: 46,XY,del(22)(q11.2). El estudio molecular por Q-PCR detectó la expresión del gen de fusión BCR/ABL1 cuantificándose 149,03% y 92.31% respectivamente, con respecto al gen control ABL1. *Discusión y conclusión:* aproximadamente el 95% de casos de LMC presentan el cromosoma Philadelphia; sin embargo el 5% restante no presentan dicho marcador citogenético. Los dos casos presentados mostraron únicamente delección del cromosoma 22 pero con expresión del gen de fusión BCR/ABL1, los que representarían variantes de la translocación t(9;22). Las técnicas de citogenética convencional (GTG) y molecular (Q-PCR) son complementarias para confirmar el diagnóstico de LMC. Existen casos de LMC como los descritos donde no se detecta la translocación t(9;22) clásica por citogenética convencional pero existe el rearreglo génico a nivel molecular.

## ESTUDIO PRELIMINAR PARA EL DIAGNÓSTICO MOLECULAR DE LA ENFERMEDAD DE HUNTINGTON EN COLOMBIA

**Jay L<sup>1</sup>; Bermúdez A<sup>1</sup>; Robayo D<sup>1</sup>**

1 Instituto Nacional de Salud.

Contacto: abermudez@ins.gov.co

*Introducción:* la enfermedad de Huntington (EH) es un desorden raro, progresivo y neurodegenerativo de herencia autosómica dominante y de aparición en la adultez, afectando a 1 de cada 10.000 individuos aproximadamente por aumento en el número de repeticiones de la triplete CAG en el gen IT15 ubicado en el cromosoma 4. Este gen contiene 67 exones. Codifica para una proteína de 3136 aminoácidos, llamada huntingtina de función desconocida. *Objetivo:* describir el diagnóstico molecular para la enfermedad de Huntington y los resultados en pacientes con manifestaciones clínicas de la enfermedad y sus familiares. *Materiales y métodos:* la población de estudio proviene del municipio de Juan de Acosta, departamento del Atlántico. Se analizaron 56 individuos con edades entre 1 y 73 años, 78% menores de 40 años. Se tomaron muestras de sangre con anticoagulante EDTA y se realizó la extracción del ADN (Kit PureLink Gemonic DNA de Invitrogen), seguida por la amplificación de parte del exón 1 del gen IT15 (NM 002111.6) donde se encuentran las repeticiones de la triplete CAG. Se observó en geles de poliacrilamida al 8%. *Resultados:* se encontraron 49 individuos normales (menos de 26 repeticiones), 6 individuos con penetrancia completa (>40 repeticiones), de los cuales solamente uno tiene las manifestaciones clínicas de la enfermedad y se identificó un individuo con penetrancia variable (entre 36 y 39 repeticiones). La segunda fase de este proyecto es realizar secuenciación para analizar polimorfismos en las regiones flanqueantes de la región repetitiva CAG, debido a que estos podrían tener significativas implicaciones en la predisposición para la inestabilidad de las expansiones CAG, y en la edad de inicio de las manifestaciones clínicas. *Discusión y conclusión:* mediante este estudio preliminar es posible iniciar el plan de salud pública para la prevención de la Enfermedad de Huntington en Juan de Acosta. Sin embargo, para fines de diagnóstico definitivo y consejo genético a las familias, es necesario concluir los estudios de secuenciación del gen IT15 incluidas las regiones flanqueantes.

## ROLE OF THE IL2+166 GENE POLYMORPHISM IN TRYPANOSOMA CRUZI INFECTION IN VENEZUELA

**Ogando V<sup>1</sup>; Avilés Y<sup>1</sup>; Fernández M<sup>1</sup>**

1 IVIC.

Contacto: vogandoster@gmail.com

*T. cruzi* infection stimulates production of proinflammatory cytokines, such as IL-1a/b, IL-6, and TNF-a. Infection-induced inflammatory reactions mediated by these cytokines against *T.*

cruzi result in effective expulsion of the parasites, although immunopathology from excessive inflammation also has a significant impact on the pathogenesis of experimental Chagas' disease. Cytokines produced in response to *T. cruzi* infection appear to modulate disease progression by enhancing or inhibiting parasite replication in a variety of cell types. Since inflammatory and anti-inflammatory cytokines play an important role during the chronic phase of Chagas disease and IL-2 is an immunoregulatory cytokine, we investigated in this study the potential association between the IL2+166 gene polymorphism and susceptibility to *T. cruzi* infection. Whole blood was collected from 153 ethnically mixed Venezuelan subjects, classified in two groups: serologically positive for *T. cruzi* (n= 87) and healthy individuals (n=70). To assess the cytokine genotypes, a polymerase chain reaction-sequence specific primer (PCR-SSP) methodology was applied. Frequencies were determined by direct counting and Fisher's exact test was applied to determine frequency differences between groups. We have observed a significant increase of the IL2+166 GG genotype among patients compared to healthy individuals (OR: 2,28; IC 95%: 1,1474-4,5268; p=0,01; pc=0,03), suggesting that this genotype could confer susceptibility to *T. cruzi* infection in Venezuelans. In addition, a decrease of the IL2+166 TG genotype was observed in patients when compared with healthy individuals (OR: 0,36; IC 95%:0,1859-0,7124; p=0,002; pc=0,006). The results suggest that the IL2+166 polymorphism could play an important role in the pathogenesis of chronic *T. cruzi* infection and support a possible involvement and potential role of the inflammatory and anti-inflammatory cytokines-related genes in Chagas disease.

## REPORTE DE UN CASO DE CROMOSOMA X EN ANILLO

**Castillo-Pico A<sup>1</sup>; Contreras-García GA<sup>1</sup>; Pérez VL<sup>1</sup>**

1 Laboratorio de Genética Universidad Industrial de Santander.

Contacto: castillo@uis.edu.co

*Introducción:* el síndrome de Turner se define como una aneuploidia con hallazgos físicos característicos, debidos a la ausencia total o parcial de un cromosoma X. La prevalencia es de 1/2000 a 1/5000 recién nacidos vivos, del total de estos casos, un 20% se debe a alteraciones estructurales como monosomía parcial, cromosoma en anillo e isocromosoma. Los pacientes con un cromosoma X en anillo cursan con una variante severa del síndrome de Turner con características como cardiopatía, anomalías renales, retardo del neurodesarrollo (30%) que en la mayoría de los casos termina en retardo mental, convulsiones y algunas anomalías menores como clinodactilia y sindactilia. *Materiales y métodos:* en este estudio se presenta una paciente de 2 años remitida de neuropediatria por síndrome de West sintomático refractario y sospecha de enfermedad mitocondrial. No tiene antecedentes patológicos familiares ni de consanguinidad, es producto de I gesta, embarazo controlado sin complicaciones, en ecografía prenatal se diagnóstica oligoamnios y RCIU, nace por cesárea con sufrimiento fetal agudo a las 37 semanas, PAN: 1300 gr. y TAN: 40 cm. Presenta cuadro convulsivo, retardo global severo, trastorno de la alimentación, vejiga neurogénica, infecciones urinarias, bronconeumonía y reflujo gastroesofágico grado IV. En la consulta genética, al examen físico se evidencia baja talla proporcionada, microcefalia, fisuras palpebrales

oblicuas dirigidas hacia arriba, clinodactilia del quinto dedo con hipoplasia de la falange media bilateral, hipotonía generalizada. Los estudios de extensión son normales. Se realiza cariotipo BG de alta resolución el cual reporta 46,X r(X), evidenciando un cromosoma X en anillo; se realiza Hibridación in Situ Fluorescente (FISH) con sonda centromérica del X, observando dos señales para el cromosoma X. El presente caso tiene un fenotipo atípico que no hace sospechar clínicamente un síndrome de Turner, esto confirma lo reportado en la literatura sobre la severidad de los casos que cursan con anillo del X, por lo que es importante realizar estudios citogenéticos en todos los pacientes con retardo global del desarrollo, ya que este fenotipo presenta una gran variabilidad de expresión.

## REPORTE DE UN CASO CON CROMOSOMA X EN ANILLO

**Castillo-Pico A<sup>1</sup>; Contreras-García GA<sup>1</sup>; Pérez VL<sup>1</sup>; Mendoza-Rojas V<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Laboratorio de Genética Universidad Industrial de Santander.

Contacto: castillo@uis.edu.co

*Introducción:* el síndrome de Turner se define como una aneuploidia con hallazgos físicos característicos, debidos a la ausencia total o parcial de un cromosoma X. La prevalencia es de 1/2000 a 1/5000 recién nacidos vivos; del total de casos, un 20% se debe a alteraciones estructurales como monosomia parcial, cromosoma en anillo o isocromosoma. Los pacientes con un cromosoma X en anillo presentan una variante severa del síndrome de Turner con características como cardiopatía, anomalías renales, retardo del neurodesarrollo (30%) que en la mayoría de los casos termina en retardo mental, convulsiones y algunas anomalías menores como clinodactilia y sindactilia. *Objetivo:* presentar un caso de síndrome de Turner con cromosoma X en anillo. *Materiales y métodos:* en este estudio se presenta una paciente de 2 años remitida de neuropediatría por síndrome de West sintomático refractario y sospecha de enfermedad mitocondrial. No tiene antecedentes patológicos familiares ni de consanguinidad, es producto de I gesta, embarazo controlado sin complicaciones, en ecografía prenatal; se diagnostica oligoamnios y RCIU, nace por cesárea con sufrimiento fetal agudo a las 37 semanas, PAN: 1300 gr. y TAN: 40 cm. Presenta cuadro convulsivo, retardo global severo, trastorno de la alimentación, vejiga neurogénica, infecciones urinarias, bronconeumonía y reflujo gastroesofágico grado IV. En la consulta genética, al examen físico se evidencia baja talla proporcionada, microcefalia, fisuras palpebrales oblicuas dirigidas hacia arriba, clinodactilia del quinto dedo con hipoplasia de la falange media bilateral, hipotonía generalizada. *Resultados:* los estudios de extensión son normales. Se realiza cariotipo BG de alta resolución con resultado 46,X r(X), evidenciando un cromosoma X en anillo; se realiza Hibridación in Situ Fluorescente (FISH) con sonda centromérica del X, observando dos señales para el cromosoma X. *Discusión y conclusión:* el presente caso tiene un fenotipo atípico que no hace sospechar clínicamente un síndrome de Turner, esto confirma lo reportado en la literatura sobre la severidad de los casos que cursan con anillo del X, por lo que es importante realizar estudios citogenéticos en todos los pacientes con retardo global del desarrollo pues este fenotipo presenta gran variabilidad de expresión. La paciente es diagnosticada con síndrome de Turner con complemento cromosómico 46, X r(X).

## ALTERACIÓN EPIGENÉTICA EN EL LOCUS GNAS CONFIRMA FENOTIPO PARA PSEUDOHIPO PARATIROIDISMO IB EN UN PACIENTE PEDIÁTRICO DEL SUR-OCCIDENTE COLOMBIANO

Acosta-Aragón MA<sup>1</sup>; Solano VE<sup>1</sup>; Holguín CM<sup>1</sup>; Lenis GF<sup>1</sup>; López OE<sup>1</sup>; Maya LA<sup>1</sup>

1 Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad del Cauca, Colombia.

Contacto: morin1924@gmail.com

*Introducción:* Fuller Albright y colaboradores describieron en 1942 un trastorno caracterizado por alteraciones del desarrollo y defectos esqueléticos, al que denominó Osteodistrofia hereditaria o Síndrome de Seabright-Bantam, señalando que las características clínicas son secundarias a una función anormal de las glándulas paratiroides. Cursa concomitantemente con anomalías bioquímicas con elevación de los niveles séricos de Parathormona (PTH), hipocalcemia e hiperfosfatemia, lo cual sugiere una falta de respuesta a la PTH endógena o exógena en diferentes tejidos (hueso, riñón). De acuerdo a la respuesta del AMPc tras la administración de PTH exógena se puede clasificar en Pseudohipoparatiroidismo (PHP) PHP-I, PHP-2, PPHP. A su vez, el PHP- I de acuerdo a la expresión o no de un fenotipo característico y la actividad de la Gs (subunidad alfa de la proteína G), se puede clasificar en PHP-Ia y PHP-Ib. El Pseudohipoparatiroidismo (PHP) es una patología compleja desde el punto de vista genético. El PHP-Ib puede tener un patrón de herencia autosómica dominante o esporádica. En los casos con patrón AD-PHP-Ib, la mayoría de los pacientes presentan pérdida en la metilación de forma exclusiva del exón A/B. Por el contrario, los casos esporádicos de PHP-Ib presentan un trastorno de la metilación más amplio, que afecta, además del exón A/B, a los otros exones alternativos (XLAs, NESP55). *Objetivo::* Clasificar Fenotípicamente y corroborar genotípicamente el diagnóstico de un Pseudohipoparatiroidismo tipo Ib. *Materiales y métodos:* Se evaluó al paciente para realizar su historia médica y un examen clínico completo, además de la recolección de los resultados paraclínicos. La historia familiar y el tipo de herencia se obtuvieron mediante interrogatorio de la familia y realización de las pruebas moleculares correspondientes al caso índice, al padre, a la madre y al hermano. *Descripción del Caso:* Presentamos una paciente femenina de 10 años de edad afro-descendiente, procedente de zona rural del Departamento del Cauca, Colombia, con desarrollo sicomotor normal, cuadro clínico de un día de evolución con seis episodios de convulsiones tónico-clónicas generalizadas con relajación de esfínter vesical y somnolencia post-ictal. Antecedentes familiares negativos. Al examen físico no hallazgos de dismorfismo. Durante la hospitalización presentó calcio sérico que oscilaba entre 5.4 y 5.8 mg/dl, calciuria entre 1 y 1.1 mg/dl, fosforo sérico entre 8.9 y 10.5 mg/dl, fosfaturia en 18.9 g/24h, índice calciuria/creatinuria de 0.02. lo cual descarta una tubulopatía renal perdedora de calcio, TSH 5.38 UI/ml, T4 libre 0.56 ng/dl. El TAC cerebral mostró calcificaciones bilaterales en ganglios basales, descartándose mediante la evaluación radiológica y pruebas para-clínicas toxoplasmosis o neurocisticercosis. Rx huesos largos y cráneo, reja costal normales. El estudio molecular determinó pérdida de la metilación en el locus GNAS (exones NESPas, XLAs y exón A/B), descartándose mediante análisis de los microsatélites flanqueantes una isodisomía. *Discusión y conclusión:* en nuestro caso, la paciente no presentaba ninguna de las características fenotípicas de la Osteodistrofia hereditaria de Albright (OHA) pero presentaba niveles de hor-

mona paratiroidea elevada con valores de calcio sérico disminuido, fosfato sérico aumentado y evidencia de resistencia a la TSH manifestado por hipotiroidismo primario; además presentaba calcificaciones de los ganglios basales asociado a hipocalcemia e hiperfosfatemia que ratifica lo referenciado en la literatura. Por lo anterior y con los resultados moleculares se corrobora el diagnóstico de un Pseudohipoparatiroidismo Ib. Se determinó que la paciente presentaba clínicamente un Pseudohipoparatiroidismo Ib con forma de herencia esporádica teniendo en cuenta la mutación en varios exones del locus GNAS en el caso índice y los antecedentes clínicos y moleculares familiares negativos.

## SÍNDROME DE HOLT-ORAM.PRESENTACIÓN DE CASO CLÍNICO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

**Acosta-Aragón MA<sup>1</sup>; Solano VE<sup>1</sup>; Muñoz C<sup>1</sup>**

1 Departamento de Pediatría. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad del Cauca.

Contacto: morin1924@gmail.com

*Introducción:* Este síndrome hace parte de los llamados síndromes cardiomielícos que se caracterizan por malformaciones esqueléticas sobre todo de miembros superiores acompañadas de malformaciones congénitas principalmente defectos de septo ventricular o auricular, cuyo origen se encuentra en mutaciones en proteínas que actúan como factores de transcripción con dominios de tipo T-Box. Se describe una frecuencia de uno por cada 100 000 nacimientos, no tiene predilección por sexos, aunque su presentación es más severa en la mujer, siempre hay afectación de miembros superiores y casi el 85% de los pacientes presentan anomalías cardíacas. *Objetivo:* presentar un síndrome poco frecuente que cursa simultáneamente con la alteración embriogénica del desarrollo de las extremidades y del corazón. *Materiales y métodos:* se evaluó al paciente para realizar su historia médica y un examen clínico completo. La historia familiar y el tipo de herencia se obtuvieron mediante interrogatorio de la familia del caso índice. *Descripción del caso:* Paciente femenina de 33 meses de edad, procedente del área rural del Departamento del Cauca quien ingresa con el diagnóstico de una desnutrición crónica, retardo del neurodesarrollo e infección respiratoria baja. Micrognatia, Hipoplasia bilateral de falanges de pulgares, soplo sistólico Grado III/IV, esplenomegalia. TAC abdominal: agenesia renal izquierda. *Discusión y conclusión:* en este paciente el diagnóstico de síndrome de Holt-Oram se estableció al integrarse las malformaciones de las extremidades superiores y cardíacas. Adicionalmente los pacientes con síndrome Holt-Oram tienen, fascias peculiares; anteriormente solo se había señalado la asociación con hipertelorismo, pero en los últimos años se incrementaron los informes sobre dismorfismo: abombamiento frontal, nariz hipoplásica con puente deprimido, alas nasales anchas y micrognatia, como se pudo observar en el paciente. Las malformaciones congénitas de las extremidades se presentan en 1 de cada 500 a 1 de cada 1000 nacidos vivos, como diagnósticos diferenciales deben plantearse otros síndromes de malformaciones congénitas múltiples que se acompañan de anomalías en extremidades, entre ellos la asociación VATER, la displasia ventrículo-radial, la anemia de Fanconi, la megacariocitosis congénita, el síndrome de Okihiro, síndrome Tabatznik y el síndrome de radio ausente. Teniendo

en cuenta el amplio rango fenotípico los hallazgos clínicos y paraclínicos confirman el diagnóstico en nuestro paciente de un síndrome de Holt-Oram.

## PRESENTACIÓN DE CASO CLÍNICO: NEUROFIBROMATOSIS TIPO II VARIEDAD DE WISHART

**Acosta-Aragón MA<sup>1</sup>; Ruiz-Beltrán G<sup>1</sup>; Gómez C<sup>1</sup>; Bolaños Bravo HJ<sup>1</sup>; Bastidas TO<sup>1</sup>**

1 Facultad de Ciencias de la Salud Universidad del Cauca

Contacto: morin1924@gmail.com

*Introducción:* del grupo de las Neurofibromatosis el 90% corresponden a la Neurofibromatosis tipo 1 o enfermedad de Von Reklinghausen y tan sólo el 10% a la Neurofibromatosis tipo 2. Por lo tanto es una patología poco frecuente, con una incidencia aproximada de 1 en 40.000 y una prevalencia estimada en 1 de cada 210.000 pacientes. Afecta por igual a hombres y mujeres, sin predilección étnica. *Objetivo:* clasificar el fenotipo de nuestro paciente de acuerdo con los hallazgos clínicos y para-clínicos dentro de una NF tipo 2. *Materiales y métodos:* Se evaluó al paciente para realizar su historia médica y un examen clínico completo. La historia familiar y el tipo de herencia se obtuvieron mediante interrogatorio de la familia del caso índice. Se recolectaron los datos correspondientes a los resultados de la Tomografía axial computarizada de cerebro y se realizó el estudio histopatológico el cual confirmó el diagnóstico clínico realizado previamente. *Descripción del Caso:* Se presenta un caso de un paciente masculino de 25 años de edad que ingresa al hospital con cuadro clínico de dos meses de evolución de episodios de cefalea intensa sin respuesta clínica a los analgésicos, con posterior deterioro neurológico, discapacidad funcional progresiva hasta la postración. Además proceso infeccioso severo a nivel pulmonar lo cual lo obliga a consultar. Al examen físico de ingreso se documenta paciente en malas condiciones generales con signos de insuficiencia respiratoria, manchas “café con leche”, presencia de neurofibroma cutáneo a nivel parieto-temporal izquierdo. La tomografía evidencia la presencia de 6 tumores infiltrantes de tabla ósea, uno de ellos a nivel ponto-cerebeloso, comprometiendo el conducto auditivo. *Discusión y conclusión:* la enfermedad que presenta nuestro paciente, se expresa en las primeras décadas de la vida, ocasionando manifestaciones clínicas en su mayoría severas e irreversibles sino se hace un diagnóstico preciso, lo cual lleva al paciente a una discapacidad parcial que evoluciona a permanente con gran repercusión en la percepción de la vida del individuo y ocasionando un impacto negativo en la economía del paciente y en su entorno familiar y social lo cual trae pérdida de años de vida saludable. La manifestación clínica más frecuente en el 65% de los pacientes es la pérdida auditiva, pero los tumores pequeños, menores de 1.5 cm de diámetro usualmente son asintomáticos, con preservación de la audición, como le sucedió al paciente. Cerca del 41% de los pacientes con NF2 desarrollan schwannomas vestibulares bilaterales por lo que presentan pérdida auditiva neurosensorial bilateral simétrica o asimétrica por afección del VIII par craneal y solo algunos presentan pérdida auditiva neurosensorial unilateral (HNS). La forma de presentación de HNS suele ser progresiva aunque puede ocurrir de manera súbita. Se debe recurrir de entrada a las pruebas audiométricas en pacientes en los cuales se sospecha de NF2. Respecto al seguimiento en estos casos debe hacerse con por un grupo multidisciplinario

que incluya: psicólogo, fonoaudiólogo, fisioterapeuta, neurólogo, genetista y oftalmólogo. Así, Por sus hallazgos clínicos, tomográficos e histopatológicos se concluye que se trata de un paciente con una Neurofibromatosis tipo 2 y por los hallazgos histopatológicos se demuestra asociación con Meningiomas y Neurotequeoma.

## REPORTE DE CASONEUROFIBROMATOSIS TIPO V CARACTERIZACIÓN CLÍNICA DE UNA PACIENTE COLOMBIANA

**Acosta-Aragón MA<sup>1</sup>; Zemanate E<sup>1</sup>; Romero AK<sup>1</sup>**

1 Departamento de Pediatría, Facultad Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca.

Contacto: morin1924@gmail.com

*Introducción:* la neurofibromatosis hace parte de los cuadros de síndromes neurocutáneos, y la neurofibromatosis segmentaria descrita en nuestro paciente corresponde a una forma muy rara de neurofibromatosis. *Objetivo:* discutir la epidemiología, biología molecular, pronóstico y asesoramiento genético de esta forma de neurofibromatosis. *Materiales y métodos:* se evaluó al paciente para realizar su historia médica y un examen clínico completo. La historia familiar y el tipo de herencia se obtuvieron mediante interrogatorio de la familia del caso índice. Se reporta el caso de una paciente de 10 años que presenta neurofibromas de diferentes tamaños en región torácica derecha. No hay antecedentes familiares de la misma patología. *Discusión y conclusión:* la Neurofibromatosis tipo 5 es una variante rara de NF en la cual las lesiones se encuentran circunscritas a un segmento corporal. El área afectada puede variar desde una pequeña y estrecha correspondiente a un dermatomotoma hasta casi la mitad del cuerpo. Debido a la publicación de casos con afectación sistémica, se recomienda la detección de neurofibromas profundos o compromiso visceral, así como la vigilancia prolongada de estos pacientes. Se discute la epidemiología, biología molecular, pronóstico y asesoramiento genético. El diagnóstico final corresponde al de una neurofibromatosis segmentaria verdadera.

## NEVUS MELANOCÍTICO CONGÉNITO GIGANTE. COMUNICACIÓN DE UN CASO CON 2 AÑOS DE SEGUIMIENTO

**Acosta-Aragón MA<sup>1</sup>; Castro-Delgado OE<sup>1</sup>**

1 Programa de Medicina. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad del Cauca.

Contacto: morin1924@gmail.com

*Introducción:* los nevus melanocíticos congénitos (NMC) se definen como proliferaciones nevomelanocíticas presentes desde el nacimiento. De acuerdo a su tamaño durante la infancia se clasifican en pequeños (NMCS) si miden menos de 0.5 cm, medianos (NMCM) entre 0.5 a 7 cm, grandes (NMCL) con tamaño mayor de 7 cm si están localizados en el dorso, glúteos o extremidades, o

12 cm si comprometen la cabeza y gigantes (NMCG) si son mayores de 14 cm. *Objetivo:* dar a conocer el caso de un paciente con nevus melanocítico congénito gigante (NMCG), reconociendo la importancia de esta entidad clínica, seguimiento y tratamiento debido al riesgo potencial de malignidad de dicha lesión. *Materiales y métodos:* se evaluó al paciente para realizar su historia médica y un examen clínico completo. La historia familiar y el tipo de herencia se obtuvieron mediante interrogatorio de la familia del caso índice. Descripción del caso: paciente de 2 años de edad, con un nevus melanocítico gigante (NMCG) congénito localizado en región dorsal superior y más de 25 lesiones satélites tipo nevus de pequeño tamaño, ubicadas en extremidades, región lumbar y glúteos. Tras un seguimiento clínico de 2 años a un paciente que presenta esta patología, no se encontraron signos de transformación maligna de la lesión. *Discusión y conclusión:* el nevus melanocítico congénito gigante (NMCG) es una lesión cutánea premaligna, y como tal amerita un seguimiento clínico adecuado y debe estudiarse de manera individual la posibilidad de realizar un tratamiento quirúrgico, además es importante su diagnóstico diferencial con el melanoma congénito. Se destaca la importancia del conocimiento de esta entidad y el reporte de este caso, pues se trata de una lesión premaligna, que requiere un adecuado seguimiento y tratamiento.

## REPORTE DE CASORARA ASOCIACIÓN DE DOS ENFERMEDADES AUTOSÓMICAS RECESIVAS EN UN MISMO PACIENTE ICTIOSIS LAMELAR CON HEMOGLOBINOPATIA SC

**Acosta-Aragón MA<sup>1</sup>; Romero AK<sup>1</sup>; Rocha DM<sup>1</sup>**

1 Hospital Universitario San José Popayán-Colombia.

Contacto: morin1924@gmail.com

*Introducción:* la ictiosis lamelar es una genodermatosis caracterizada por una amplia y generalizada hiperqueratosis. La mayoría de las formas son congénitas, su prevalencia es baja y su modo de transmisión es generalmente autosómica recesiva. Se han identificado mutaciones en el gen de la transglutaminasa 1 que explican la evidencia de heterogeneidad genética. La enfermedad falciforme-hemoglobina C (HbSC) es una enfermedad genética también con herencia autosómica recesiva, se caracteriza por la presencia de hemoglobina falciforme en los eritrocitos. Los individuos heterocigotos o portadores de HbS tienen el llamado "rasgo falciforme" (fenotipo AS), una condición generalmente benigna y asintomática. *Objetivo:* presentar el caso clínico de una paciente con ictiosis lamelar, que además cursa con una hemoglobinopatía SC. *Materiales y métodos:* Se evaluó al paciente para realizar su historia médica y un examen clínico completo. La historia familiar y el tipo de herencia se obtuvieron mediante interrogatorio de la familia del caso índice. Se recolectaron los datos correspondientes a los exámenes para-clínicos hematológicos y a la biopsia de piel. Se trata de una paciente de sexo femenino afrocolombiana, 10 años de edad, con desarrollo sicomotor normal, padres con consanguinidad positiva de segundo grado. Resequedad y "manchas" en la piel con estudio histopatológico de piel confirmatorio del diagnóstico de ictiosis lamelar. Leucopenia y anemia crónica con cardiomegalia, aspirado de médula ósea cambios megaloblásticos en las series mieloide y eritroide, con una serie eritroide elevada,

diseritropoyesis y eosinófilos de 6%. La electroforesis de hemoglobina reveló valores de hemoglobina C de 7.48 gr/dl y hemoglobina A de 5.12 gr/dl correspondientes al 40,6% y 59.4% del total de hemoglobina en sangre, cifras sugestivas de un rasgo falciforme. *Discusión y conclusión:* se han propuesto varias clasificaciones para la ictiosis lamelar dependiendo de parámetros clínicos, histológicos y ultraestructurales. Nuestro caso corresponde a la forma no eritematosa con hallazgos histopatológicos de hiperqueratosis y acantosis leve a moderada. Se propone que la enzima defectuosa es la Transglutaminasa de queratinocitos (TGK) codificada por el gen de la transglutaminasa (TGM1) cuyo locus se encuentra asignado al cromosoma 14(q11). Dicha enzima participa en el entrecruzamiento de las proteínas estructurales de la capa granular superior. Se hace necesaria la identificación de la mutación mediante secuenciación genética. Es el primer caso reportado en la literatura colombiana con esta patología y además asociado a Enfermedad falciforme -Hemoglobina C (HbSC).

## SIÍNDROME DE BRACHMANN-DE LANGE CON MUTACIÓN EN EL GEN NIPBL: REPORTE DE DOS CASOS EN EL DEPARTAMENTO DEL CAUCA

Acosta-Aragón MA<sup>1</sup>

1 Hospital Universitario San José Popayán, Colombia.

Contacto: morin1924@gmail.com

*Introducción:* el nombre del síndrome proviene de la doctora Cornelia de Lange, pediatra holandesa quien en una ponencia en 1933 describió a dos niños con características semejantes. Algunos historiadores y algunas publicaciones médicas llaman a este síndrome “Síndrome Brachmann- de Lange”, por el doctor W. Brachmann quien describió a un paciente semejante en 1916. La frecuencia de aparición de este síndrome es de 1 en 10000-30000 nacidos vivos. La mayoría son esporádicos pero se han descrito algunos casos familiares con patrones de herencia autosómica dominante y autosómica recesiva. Se han documentado múltiples casos con alteraciones en el cromosoma 3 y otras translocaciones que comprometerían otros genes diferentes a los de este cromosoma. Tonkin y Cols informaron mutaciones en el gen NIPBL (homólogo del Gen Nipped-B de la drosophila) localizado en el brazo largo del cromosoma 5, que junto a las mutaciones encontradas en los genes SMC1A y SMC3 explican el 65 % de los casos. Dichos genes codifican proteínas de la familia de las cohesinas o adherinas involucradas en procesos como la regulación de la expresión de otros genes, la reparación del DNA, la condensación cromosómica y el intercambio de cromátides hermanas. *Objetivo:* correlacionar el diagnóstico clínico temprano de síndrome de Cornelia de Lange en estos dos pacientes con los hallazgos moleculares. *Materiales y métodos:* se evaluaron los pacientes para realizar su historia médica y un examen clínico completo. La historia familiar y el tipo de herencia se obtuvieron mediante interrogatorio de la familia de los casos índices. Se recolectaron los datos correspondientes a Imagenología y secuenciación de ADN, entre otros. Los casos fueron: primer caso: paciente de sexo masculino de 10 días de edad con diagnóstico de dismorfismo y bajo peso al nacer. Padres no consanguíneos, Peso al nacer 1842gr, talla 45cm, PC: 28cm PT: 27cm SS/SI: 1,2.

Microcefalia, cara pequeña fina con hipoplasia de 1/3 inferior, hirsutismo sinofridia, pabellones dismórficos con baja implantación, narinas antevertidas, filtrum largo, tinte azul periorbitario, hipertricosis, pestañas largas, hendiduras palpebrales antimongoloides, ptosis palpebral bilateral, boca en carpa, micrognatia, paladar ojival, cuello corto, hipertelorismo mamario, soplo sistólico Grado II/IV, micropene, criotorquidia, acortamiento acro- mesomélico de extremidades superiores e inferiores, agenesia del 4º dedo, Braquidactilia y, acortamiento carpo-metacarpiano de mano derecha. En mano izquierda clinodactilia del 5º dedo, Braquidactilia, acortamiento carpo-metacarpiano. Sindactilia bilateral del 3 y 4 artejo. Uñas hipoplásicas, Hipotonía. TAC cerebral: hipoplasia cerebelosa con megacisterna Magna (Malformación de Dandy Walker). Cariotipo: 46 XY normal. Segundo Caso: paciente de sexo femenino de 40 días de edad, Evacuada a las 32 Semanas por amenorrea, madre de 33 años G4P2C1A1 (tercer embarazo aborto espontáneo) con pre-eclampsia severa y retraso del crecimiento intrauterino. Presentación podálica, Apgar 8-9-10, Al nacer: Peso 1170 gramos, Talla 35 cms PC: 29 cm Antropometría al momento del E. Físico: Peso: 1760gr, Talla: 43 cm PC: 29 cms DIC: 62x22 mms. Pabellones 35x20 mms DIM: 6,5 cms SS/SI: 0,87. Microcefalia, implantación baja anterior del cabello, frente estrecha, hirsutismo e hipertricosis, cutis marmorata, sinofridia, pestañas largas y rectas, tinte azulado al alrededor de las órbitas, ptosis palpebrales, puente nasal deprimido, narinas antevertidas, filtrum largo, comisuras dirigidas hacia abajo, micrognatia, cuello corto, hipoplasia malar, pabellones con baja implantación y dismórficos, soplo sistólico grado II/IV, sin repercusión hemodinámica. Hipertelorismo mamario. Miembros superiores con flexión de codos, implantación proximal bilateral del pulgar, clinodactilia y pliegue transverso. Talo valgo. Hipotonía. TAC cerebral y ecografía transfontanellar: normales. Cariotipo: 46 XX normal. *Discusión y conclusión:* el diagnóstico en estos casos, como en la mayoría de pacientes, se basó en los hallazgos clínicos característicos: pestañas largas y cejas abundantes (sinofris), ptosis bilateral, endotropia, retraso del crecimiento, retraso mental, microcefalia y rasgos faciales como hipertricosis, implantación baja de las orejas, nariz pequeña, filtrum largo y aplanado, labios delgados, cuello corto. Con respecto a las anomalías en los miembros, tanto superiores como inferiores, puede encontrarse micromelia, implantación proximal de los pulgares, oligodactilia, agenesia o hipoplasia del cúbito, sindactilia y línea simiana. Sin embargo, la expresión de estas características puede variar y presentarse en distintos grados en cada paciente, como en nuestros casos: el primero con anomalías severas y el segundo con anomalías leves en extremidades. El hallazgo de la misma mutación en el gen NIPBL permitió realizar en estos pacientes tanto la confirmación diagnóstica como la correspondiente correlación fenotipo-genotipo. El manejo de los pacientes con el diagnóstico de Síndrome de Cornelia de Lange debe ser individualizado con la ayuda de un equipo multidisciplinario de especialistas.

## ICTIOSIS DE ARLEQUÍN. COMUNICACIÓN DE UN CASO EN UNA PACIENTE COLOMBIANA

**Acosta-Aragón MA<sup>1</sup>; Pantoja-Chamorro Fl<sup>1</sup>; Castro-Delgado OE<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad del Cauca, Colombia.

Contacto: morin1924@gmail.com

*Introducción:* las ictiosis comprenden un grupo de trastornos de la queratinización hereditarios y adquiridos, que se caracterizan por piel hiperqueratósica y escamosa. La ictiosis de Arlequín (IA), es la forma más severa y generalmente fatal de ictiosis congénita autosómica recesiva. Se ha estimado una incidencia de 1 en 300.000 nacimientos y se ha descrito en diferentes grupos étnicos y en ambos sexos. Hasta ahora, no más de 100 casos se han registrado en la literatura médica. *Objetivo:* caracterizar clínicamente el caso de un paciente neonato, con Ictiosis de Arlequín, reconociendo la importancia que tiene la asesoría genética para evitar la transmisión de esta patología. *Materiales y métodos:* se evaluó al paciente para realizar su historia médica y un examen clínico completo. La historia familiar y el tipo de herencia se obtuvieron mediante interrogatorio de la familia del caso índice. Se presenta el caso de un paciente, con el fenotipo característico de Ictiosis de Arlequín. Se evidencian ectropión, eclabium, ausencia de orejas y nariz, además de placas hiperqueratósicas grandes irregulares, separadas por fisuras que comprometen la mayoría de la superficie corporal. *Discusión y conclusión:* los recién nacidos, no suelen sobrevivir por mucho tiempo y por lo general mueren dentro de los primeros días de vida por enfermedades respiratorias, infecciosas, desnutrición causada por la rigidez de los labios e imposibilidad para la alimentación y/o complicaciones relacionadas con la deshidratación. Inmediatamente, tras el diagnóstico clínico, el producto debe ser trasladado a una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal y manejado en una incubadora con humedad elevada (90-100%), con vigilancia del control térmico ambiental. Algunos pacientes tratados con retinoides, derivados sintéticos de la vitamina A, sobreviven. Para concluir, la Ictiosis de Arlequín, es una alteración congénita cutánea, de base genética, con patrón de herencia autosómica recesiva. Las complicaciones clínicas más importantes se producen a causa del fallo de la función de la barrera cutánea.

## REPORTE DE CASO DE SÍNDROME DE SHPRINTZEN–GOLDBERG EN UNA PACIENTE COLOMBIANA

**Pineda-Buitrago T<sup>1</sup>; Prieto JC<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Pontificia Universidad Javeriana.

Contacto: tpineda@javeriana.edu.co

El Síndrome de Shprintzen-Goldberg es una enfermedad del tejido conectivo de causa desconocida, de baja incidencia y generalmente de aparición esporádica. El diagnóstico se basa en las características clínicas, las principales consisten en craneosinostosis y otras anomalías craneofaciales asociadas a compromiso esquelético, compromiso cardiovascular, del tejido conectivo y retardo mental; por su presentación clínica es uno de principales diagnósticos diferenciales del

Síndrome de Marfan. Reportamos en este artículo el caso de una paciente colombiana de 9 años de edad con diagnóstico clínico de Síndrome de Shprintzen-Goldberg; nuestra paciente presenta anomalías craneofaciales como: proptosis e hipertelorismo ocular y antecedente de secuencia de Pierre Robin, a nivel esquelético: aracnodactilia de manos y pies, escoliosis lumbar, presencia de 13 pares de costillas y pectus carinatum; presenta además compromiso cardíaco con prolapsos de la válvula mitral, hiperlaxitud articular, antecedente de hernia umbilical y trastorno del aprendizaje. Hasta el momento hay menos de 50 casos reportados en la literatura mundial, y éste es el primero reportado en nuestro país.

## PRESENTACIÓN DE CASO CLÍNICO: CROMOSOMA 6 SUPERNUMERARIO EN MOSAICO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

**Guatibonza YP<sup>1</sup>; Prieto JC<sup>1</sup>; Suárez F<sup>1</sup>; Gómez A<sup>1</sup>; Zarante I<sup>1</sup>; Moreno OM<sup>1</sup>**

1 Instituto de Genética Humana, Pontificia Universidad Javeriana.

Se presenta caso de paciente femenina de 17 años, con talla baja, síndrome de ovario poliquístico y pobre rendimiento escolar. Fruto de tercera gestación, requirió cesárea a las 32 semanas por ruptura prematura de membranas y presentó bajo peso al nacer. El examen físico a los 17 años, evidenció sinofris, raíz nasal alta, narinas antevertidas, filtrum plano, ojo seco, ptosis palpebral izquierda, pabellones auriculares de implantación normal, hirsutismo facial, cuello corto y ancho, implantación baja del cabello en la línea posterior, cubitus valgus y clinodactilia bilateral de quinto dedo en manos. Tanner mamario II y axilar III, LH, FSH y Estradiol normales. Gamma-grafía renal muestra riñón en herradura con unión en polo superior. Reporte de valoración por neuropsicología evidencia deficiencia cognitiva leve. Ante la sospecha de cromosomopatía, se solicitó cariotipo BG-alta resolución cuyo resultado fue: mos 47,XX,+r[61]/48,XX,+r1,+r2[30]/46,XX[9], el cual se interpreta desde el punto de vista citogenético como cariotipo en mosaico por presencia de tres líneas celulares con cero, uno y dos cromosomas pequeños supernumerarios en anillo, de origen desconocido. El análisis por CGH-array evidenció ganancia de la región 6p12.2-q12, cariotipo y FISH normal en la madre, cariotipo normal en la hermana y el padre no fue posible analizarlo. Reportamos entonces un caso con cromosoma 6p12.2q12 supernumerario. Los cromosomas supernumerarios en la población son frecuentes. Cromosomas 6 pequeños supernumerarios han sido reportados previamente con efectos variables en el fenotipo, asociado a la cantidad de eucromatina en ellos. Nuestro caso muestra un cariotipo en mosaico lo que agrega otras variables en la expresión del fenotipo.

## EVALUACIÓN DE LOS PARÁMETROS GENÉTICO POBLACIONALES DEL POLIMORFISMO VNTR 31 pb DEL GEN DE LA CISTATIONINA $\beta$ SINTASA EN POBLACIÓN BOGOTANA

**Zarante-Bahamon AM<sup>1</sup>; Zarante-Montoya I<sup>1</sup>; Ayala-Ramirez PA<sup>1</sup>; Garcia-Robles R<sup>1</sup>**

1 Pontificia Universidad Javeriana , Instituto de Genética Humana.

Contacto: azarante@javeriana.edu.co

*Introducción:* El gen de la Cistationina  $\beta$  Sintasa (CBS) se localiza en el Cromosoma 21q22.3, codifica para la enzima del mismo nombre, la cual tiene como función catalizar la condensación de serina y homocisteína. En este gen se ha reportado la presencia del polimorfismo VNTR 31 pb, que se localiza entre el exón y el intrón 13; este polimorfismo ha sido descrito en diferentes poblaciones y se ha encontrado que la presencia del genotipo 18/18 se asocia a niveles aumentados de homocisteína plasmática basal y post carga que actualmente se considera un factor de riesgo para enfermedad cardiovascular; además, se ha encontrado asociación entre la presencia de las individuos que portan los alelos 19 y 21 y patologías como: Retardo mental idiopático y Enfermedad de Alzheimer. Se cree que la posible asociación de este VNTR y las diferentes patologías es secundaria a una alteración durante el proceso de corte y empalme, causando una disminución en la actividad enzimática. *Objetivo::* Genotipificar el polimorfismo VNTR 31 pb de la CBS en población Bogotana y calcular los parámetros genético poblacionales. *Materiales y métodos:* Se recolectaron y genotipificaron 100 muestras de DNA de mujeres sanas de Bogotá mediante la técnica de PCR convencional y se realizaron cálculos genético poblacionales; para determinar el cálculo de distancias genéticas se utilizaron el coeficiente de NEI72 y de Cavalli Sforza. Posteriormente se realizó la Clusterización, empleando el algoritmo Unweighted Pair Group Method with Arithmetic Mean y para su interpretación se realizó la construcción del dendograma en Tree Plot. Estos análisis se realizaron mediante el software Numerical Taxonomy System, v. 2.0. *Resultados:* en la población estudiada se observaron cuatro alelos: 17, 18, 19 y 21, que constituyeron 6 genotipos diferentes (17/17, 17/18, 17/19, 18/18, 18/19, 18/21). El genotipo más frecuente fue el 18/18 (69%). Se observó que la distribución de este VNTR en nuestra población es similar a la reportada en España, Holanda e Indo caucásicos. Sin embargo, en nuestra población no fue evidenciada la presencia de alelos 13 y 20 y del alelo 15 reportados únicamente en población Asiática y Estadounidense respectivamente. Finalmente, este es el primer estudio en Latinoamérica donde se describe las frecuencias alélicas y genotípicas para este polimorfismo.

## SÍNDROME DE MOWAT WILSON

**Zarante-Bahamón AM<sup>1</sup>; Acosta-Guío JC<sup>2</sup>**

1 Pontificia Universidad Javeriana, Instituto de Genética Humana. 2 Instituto de ortopedia infantil Roosevelt, Facultad de medicina, Universidad El Bosque.

Contacto: azarante@javeriana.edu.co

**Introducción:** el Síndrome de Mowat-Wilson (SMW), es una rara enfermedad genética con prevalencia desconocida, hasta el año 2010 habían sido descritos 180 casos en la literatura mundial indexada. Los pacientes con SMW presentan un fenotipo caracterizado por frente amplia y abombada, hipoplasia mediofacial, hipertelorismo ocular, nariz y columnela prominentes, pueden presentar epilepsia, retardo en neurodesarrollo, retardo mental y enfermedad de Hirschsprung.

**Materiales y métodos:** paciente de 9 años, de sexo femenino, producto de 2º embarazo, padres no consanguíneos, parto por cesárea iterativa a término, niega noxa perinatal. Cuadro caracterizado por hipotonía congénita, regresión en neurodesarrollo a los 9 meses y epilepsia. Examen físico: baja talla, microcefalia, facies triangulares, ptosis palpebral, filtrum corto, labios prominentes, hipoplasia hipotener en manos, cíbitus valgus, pubertad precoz, Hiperreflexia, retracciones aquilianas, escasa interacción con examinador, no lenguaje verbal. Cariotipo bandeo G reportado como 46, XX, normal; Hibridación Genómica Comparativa (CGH) (realizada en Baylor University), reporta perdida genómica en el cromosoma: 2q22.32-q22.3 (aproximadamente 2.272 Mb), en esta región se localiza el gen ZEB2 (zinc finger E-box-binding homeobox 2); como parte de la asesoría a los padres se realiza FISH para la zona cromosómica comprometida reportados como normales, por lo tanto se determina que el evento de microdeleción ocurrió de novo. **Discusión y conclusión:** El SMW se origina por mutaciones puntuales en el gen ZEB2 y hasta en el 17% de los casos se presenta por delecciones submicroscópicas que comprometen la región 2q22.3 donde se localiza este gen. El gen ZEB2 es determinante en la diferenciación de las células derivadas de la cresta neural y sistema nervioso central. El SMW se presenta en la gran mayoría de los casos como evento de novo por lo cual el riesgo de recurrencia para los padres es el mismo de la población general del 3-4%. El manejo debe ser multidisciplinario con un plan de rehabilitación integral. Se describe el primer caso de SMW en población colombiana y se releva la importancia de un adecuado y minucioso estudio citogenético molecular a pacientes con microcefalia, retardo de neurodesarrollo y anomalías menores, ya que muchos de estos pacientes presentan microdeleciones o microduplicaciones genómicas.

## REPORTE DE UN CASO DE GASTROSQUISIS IZQUIERDA EN UNA INSTITUCIÓN DE REFERENCIA EN LA CIUDAD DE CALI

**Penagos-Osnas YR<sup>1</sup>; Jiménez-Cardozo JC<sup>1</sup>; Hurtado-Villa PM<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Pontificia Universidad Javeriana, Cali.

Contacto: yerson.penagos@javerianacali.edu

*Introducción:* el término gastrosquisis (del griego *gastro*, es decir, “panza” y el *cisma*, es decir, “separación” fue descrito en 1904 por Ballantyne quien fue el primero en asociarlo a defectos de la pared abdominal. La gastrosquisis es un defecto congénito que se presenta como una protrusión de las vísceras a través de un defecto paraumbilical. La condición ocurre generalmente en el lado derecho. No hay ninguna cubierta membranosa, y por lo tanto, las asas intestinales evisceradas se encuentran libres en el líquido amniótico. Este defecto difiere del onfalocele, en donde sobresalen los intestinos a través del ombligo, y están cubiertos por un saco o incluso la piel. La gastrosquisis en el lado izquierdo es una entidad muy rara, asociada a diferentes malformaciones congénitas involucrando los sistemas nervioso central y cardiorrespiratorio. *Materiales y métodos:* se describe un mortinato, de 200 grs, sexo masculino de 18 semanas de edad gestacional, producto de cuarta gestación y madre de 32 años, que se detectó durante el programa de vigilancia de malformaciones congénitas en la ciudad de Cali, Colombia, que presentaba defecto paraumbilical izquierdo, con evisceración del intestino delgado y grueso, no cubierto con membranas. Al examen físico externo no se encontraron otras malformaciones congénitas. El defecto de pared abdominal fue compatible con gastrosquisis izquierda. *Discusión y conclusión:* la gastrosquisis ha sido reportada clásicamente al lado derecho, sin otras anomalías congénitas asociadas. Se describe un caso de gastrosquisis izquierda en un paciente masculino, contrastando con la literatura en donde generalmente esta malformación ha sido descrita en pacientes de sexo femenino. Adicionalmente se ha descrito como factor de riesgo para gastrosquisis, la edad materna temprana y antecedentes de abortos. La gastrosquisis es una malformación congénita caracterizada por un defecto de la pared abdominal en donde hay una evisceración para-umbilical, que se diferencia del onfalocele al no involucrar membranas. Esta malformación está identificada por el ECLAMC como una anomalía con una frecuencia de 1/14000. En la mayoría de los casos al lado derecho, y rara vez se presenta al lado izquierdo. La gastrosquisis izquierda es un defecto raro, del cual sólo se han reportado 17 casos a nivel mundial. La gastrosquisis, principalmente cuando ha sido reportada al lado izquierdo, se asocia con otras malformaciones congénitas, que empeoran el pronóstico.

## SÍNDROME DE POTOCKI-SHAFFER CON MICRODELECIÓN 11p11.2-p12. A PROPÓSITO DE DOS CASOS

**Durango-Calle NE<sup>1</sup>; Ramírez-Castro JL<sup>1</sup>; Mora-Henao BE<sup>1</sup>; Ramírez-Gaviria GC<sup>1</sup>**

1 Unidad de Genética, Universidad de Antioquia.

Contacto: nedurangoc@gmail.com,

*Introducción:* el síndrome de Potocki- Shaffer ((SPS) o síndrome de delección cromosómica 11p11.2 o DEFECT11 es un síndrome de genes contiguos de rara ocurrencia y resulta de la microdelección de la región 11.2 del brazo corto del cromosoma 11(11p11.2). *Objetivo:* realizar la correlación clínica entre los hallazgos fenotípicos y el estudio cito- genéticos en dos hermanos. *Materiales y métodos:* se evaluaron clínica y citogenéticamente a dos hermanos con un fenotipo clínico craneofacial similar (acro escafocefalia, fontanela anterior diastásica ptosis palpebral bilateral, estrabismo, paladar Ojival) retraso del desarrollo sicomotor y pondoestatural, hipotonía, pliegue de flexión supernumerario 5º dedo bilateral. Se realizaron exámenes paraclínicos a los dos pacientes: Ecocardiografía, Eco renal y vías urinarias, EEG, RM Cerebral Simple, Rx de huesos largos. Se establecieron cultivos celulares durante 72 horas estimulados con mitógeno. Para la obtención de los cromosomas se utilizó protocolo estandarizado en el laboratorio y posteriormente se realizó bandeo R y G. *Resultados:* el estudio citogenético reveló un cariotipo 46,XX, del (11)(p11.2p12) en 100 metafases analizadas. *Discusión y conclusión:* el Síndrome de Potocki- Shaffer se clasifica como una enfermedad de rara ocurrencia que se caracteriza por la supresión de varios genes en la región descrita delecionada; brazo corto del cromosoma 11 (11p11.2). Las manifestaciones clínicas tumores óseos benignos(exostosis), foramen parietal, diástasis de fontanela anterior ,retraso en el desarrollo sicomotor, hipotonía, trastornos de la visión y anomalías craneofaciales.

## GLAUCOMA Y CRIPTORQUIDIA EN UN PACIENTE CON TRASLOCACIÓN 7/21

**Durango-Calle NE<sup>1</sup>; Ramírez-Castro JL<sup>1</sup>; Ramírez GC<sup>1</sup>; Castro GP<sup>1</sup>**

1 Unidad de Genética, Universidad de Antioquia

Contacto: noel@quimbaya.udea.edu.co

*Introducción:* la traslocación 7/21 es una anomalía cromosómica estructural de muy rara ocurrencia; en este informe presentamos las características clínicas y citogenéticas de un paciente estudiado en la unidad de Genética Medica, facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Constituye el primer caso que se informa en Colombia. *Objetivo:* realizar la correlación entre los hallazgos clínicos y el estudio citogenético de un paciente con una traslocación cromosómica 7/21. *Materiales y métodos:* varón de 10 meses, nacido en Bogotá, producto del primer embarazo, padres sanos no consanguíneos con edades concepcionales: madre 24 años y padre 31; consultan por alteraciones oculares del niño consistentes en pupilas dilatadas, fotofobia y glaucoma bilateral, más severo en ojo derecho; además criptorquidia bilateral. Parto normal y espontáneo, presentación cefálica. Hallazgos neonatales: peso 3000g, talla 50 cm, perímetro cefálico 33 cms, Apgar

9/10. Desarrollo motor adecuado. Actualmente se sostiene en pie y camina con apoyo; medidas antropométricas: peso 10.5 KG, talla 74 cms, PC 44.5 cms. El examen clínico revela: frente amplia, pupilas dilatadas, telectelia, mamilas deprimidas, testículos localizados anormalmente en canales inguinales. Hallazgos citogenéticos en sangre periférica muestran: 46,XY,der(7)t(7;21)(q35;q11.2) en 25 metafases analizadas con bandas G Y R. *Resultados:* se informa de un paciente del sexo masculino, con diagnóstico de glaucoma congénito y criotorquidia. Diagnóstico citogenético de 46,XY,der(7)t(7;21)(q35;q11.2).

## DESARROLLO DE UNA NUEVA PRUEBA DE MS-HRM PARA EL ANÁLISIS CUANTITATIVO DE METILACIÓN EN UNA REGIÓN CANDIDATA EN EL GENOMA HUMANO

**Forero D<sup>1</sup>; Hernández H<sup>1,2</sup>; Mejía A<sup>2</sup>**

1 Grupo de Investigación en Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina, Universidad Antonio Nariño, Bogotá. 2 Grupo de Neurociencias, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia Bogotá, Colombia.

Contacto: diego.forero@uan.edu.co

*Introducción:* existen varias técnicas para la determinación de metilación de DNA en loci particulares. Dentro de las cuantitativas, MethyLight es ampliamente aceptada; sin embargo, presenta un costo muy elevado. Por otro lado, Methylation-Sensitive High- Resolution-Melting (MS-HRM) es tan sensible y eficiente como MethyLight y mucho más costo-efectiva. *Objetivo:* implementar el diseño de pruebas de cuantificación de metilación de DNA en loci específicos para genes de copia única a través de la tecnología MS-HRM, tomando como prototipo la región promotora de APP. *Materiales y métodos:* se utilizó como prototipo la región promotora del gen APP para probar nuestro diseño de primers de MS-HRM de locus específico, siguiendo lineamientos recientes. Se estudiaron diferentes muestras de DNA extraído de sangre periférica. El DNA fue convertido por tratamiento con bisulfito y normalizado a 15 ng/ul. El sistema de tiempo real CFX96 (Bio-Rad) se usó para MS-HRM y el software Precisión Melt (BioRad) para el análisis de datos. Se generaron curvas estándares de MS-HRM, usando controles de DNA metilado y no metilado (Zymo-Research). Los datos normalizados de la derivada de la curva de melting de los estándares, permitieron estimar por interpolación lineal los valores de metilación. Se usaron 3 réplicas por estándar y dos por muestra. *Resultados:* el ensayo MS-HRM para determinación del estado de metilación en el locus evaluado, mostró alta reproducibilidad y los estándares mostraron un comportamiento lineal confirmando la capacidad cuantitativa del ensayo. En términos de reactivos específicos, la técnica de MS-HRM solamente implica el uso de un par de primers por región de interés. La prueba dura menos de dos horas y puede evaluar el estado de metilación de varios CpGs en docenas de muestras en paralelo. *Discusión y conclusión:* el diseño e implementación MS-HRM para loci de copia única, ha mostrado ser una metodología costo-efectiva para la cuantificación de niveles de metilación de ADN en sujetos humanos. El diseño de este tipo de primers y la estandarización son considerados retos metodológicos importantes. Este es uno de los primeros desarrollos de la implementación de la técnica de MS-HRM en Iberoamérica. *Agradecimientos:* este trabajo fue financiado por Colciencias y VCTI-UAN.

## ASOCIACIÓN DE DAÑO DEL DNA ESPERMÁTICO EN INDIVIDUOS CON FERTILIDAD IDIOPÁTICA

**Mayorga-Torres JM<sup>1</sup>; Cardona-Maya W<sup>1</sup>; Cadavid A<sup>1</sup>; Camargo M<sup>1</sup>**

1 Universidad de Antioquia. Sede de Investigación Universitaria.

Contacto: jose.mayorgat@gmail.com

*Introducción:* la infertilidad es una condición que se presenta en un 10-20% de la población, donde el diagnóstico de la infertilidad requiere la evaluación del estado de la salud reproductiva de la pareja, por medio de un estudio minucioso y exhaustivo que permita identificar los posibles factores que están interfiriendo con la capacidad para fecundar. Cotidianamente, algunos de los casos de infertilidad masculina son clasificados como de origen idiopático debido a que la patofisiología que subyace sobre la disfunción espermática no se entiende en su totalidad. *Objetivo:* evaluar la integridad de la cromatina, lipoperoxidación de la membrana y el daño en el DNA espermático en muestras de hombres clasificados como infértils de causa desconocida. *Materiales y métodos:* se evaluaron los parámetros seminales y pruebas funcionales en 10 individuos con fertilidad probada, 10 donantes pertenecientes a la población general y 8 con infertilidad idiopática. Adicional al espermiograma convencional, se realizaron los siguientes análisis seminales no convencionales: el ensayo de la cromatina espermática (SCSA) por citometría de flujo y el ensayo cometa mediante electroforesis alcalina. *Resultados:* se observó un aumento significativo en la fragmentación de la cromatina espermática ( $p<0.05$ ) y daño del DNA espermático ( $p<0.001$ ) en la población de hombres infértils. No se encontraron diferencias significativas entre los individuos respecto a la integridad de la membrana espermática. Adicionalmente, se observaron correlaciones significativas ( $p<0.05$ ) entre SCSA y el ensayo cometa ( $r=0.86$ ). *Discusión:* se reporta un aumento en el daño del DNA espermático en el grupo de la población infértil, indicando que estos individuos tienen un daño basal superior al del grupo de hombres fértiles. El porcentaje de daño en el DNA se encuentra altamente correlacionando con el porcentaje de fragmentación del DNA ( $r=0.86$ ,  $p>0.01$ ) coincidiendo con reportes previos, lo que a su vez confirma que estas pruebas son capaces de detectar alteraciones en la calidad del producto final del proceso espermatozógeno. Para concluir, la implementación de estas técnicas de evaluación espermática permitiría hacer una contribución sólida al perfil de los análisis seminales, y junto con otros parámetros, tornarse en una herramienta diagnóstica y pronóstica efectiva para evaluar infertilidad del factor masculino de origen idiopático.

## SÍNDROME DE ISOCROMOSOMA 18q y PANHIPOPITUITARISMO

**Cristancho-Salgado CM<sup>1</sup>; Ramírez GC<sup>1</sup>**

1 Universidad de Antioquia, Genética Médica.

Contacto: beatrizemudea@gmail.com

*Introducción:* los pacientes con isocromosoma 18q son diagnosticados en muchas ocasiones como Síndrome de Edwards, debido a la rara frecuencia de su presentación y además porqué comparten algunas manifestaciones clínicas de ésta cromosomopatía. La supervivencia de estos pacientes depende del tamaño de material cromosómico duplicado o delecionado. *Objetivo:* realizar la correlación clínica entre los hallazgos fenotípicos y el estudio cito-genético de un paciente con isocromosoma 18q. *Materiales y métodos:* se evaluó clínicamente un paciente del sexo masculino de 3 1/2 años, producto de un primer embarazo de padres jóvenes no consanguíneos, embarazo a término de 37 semanas, con retardo del desarrollo sicomotor y pondoestatural, criotorquidia bilateral, hernia diafragmática y severo trastorno de la deglución. Antecedentes patológicos de hipotiroidismo, epilepsia, leucomalacia periventricular y panhipopituitarismo por hipoplasia de adenohipofisis (déficit hormonal de GH y TSH). Fenotipo Craneofacial: Dolicocefalia, macrotia, microretrognatia, paladar ojival. Otros hallazgos: Hiperlaxitud ligamentaria, déficit visual y auditivo. Se realizaron exámenes paraclínicos: EEG, RM de silla turca (Hipófisis y región selar), RM Cerebral simple, potenciales evocados visuales y auditivos, test de GH con clonidina, IGF-1, niveles de hormona tiroidea y TSH. Se establecieron cultivos celulares durante 72 horas estimulados con mitógeno. Para la obtención de los cromosomas se utilizó protocolo estandarizado en el laboratorio y posteriormente se realizó bandeo R y G. *Resultados:* el estudio citogenético reveló un cariotipo 46,XY,i(18q) en 100 metafases analizadas. *Discusión:* las características morfológicas de los pacientes con síndrome 18q no han sido aún bien definidas por la rara ocurrencia de ésta alteración citogenética y porqué muchos casos son abortados médica o espontáneamente.

## ASSOCIATION Gln223Arg POLYMORPHISM OF GENE LEPR, LEVELS OF LEPTINA AND NOURISHING HABITS IN MEXICAN ADOLESCENTS WITH MORBID OBESITY

**Beltrán-Miranda CP<sup>1</sup>; López-Anaya M<sup>1</sup>, Cárdenas-Villalvazo A<sup>1</sup>; Pérez-Caraveo EA<sup>1</sup>**

1 Universidad de Guadalajara, Centro Universitario del Sur.

Contacto: haclabela@hotmail.com

*Introduction:* Mexico occupies the second world-wide place of morbid obese people (10- 12 million). Jalisco occupies 5th place in Mexican with 29–30% morbid obesity (MO) and within this percentage 13,1% are adolescents. Factors that predispose the development of MO are: genetic, environmental, physiological, psycho-social and behavioral (nourishing habits). *Objective:* Associate Gln223Arg polymorphism of gene LEPR, levels of leptina and nourishing habits with the presence of morbid obesity in adolescents of the south of Jalisco (México). *Methods:* In 41

adolescents (18 normal weight and 23 morbid obesity) of 12 to 19 years of age, both sexes which were measured size and weight with tanita scale and stadiometer to determine IMC. Morbid obesity was determined by tables of the WHO and was established with a standard deviation  $>3$ . The Gln223Arg polymorphism will be identified by PCR and leptina levels by ELISA. Nourishing habits was evaluated by the questionnaire the Adolescent Food Habits Checklist. The statistical analysis was performed to compare mean scores obtained from the questionnaire when we compare morbid obesity vs normal weight adolescents with  $p=0.03$  and a significance of 95%. *Results:* We have only results about nourishing habits where the survey results indicate that dietary habits are associated with morbid obesity. *Conclusions:* Dietary habits in adolescents is important factor that predisposes the development of obesity and we hope finish out the molecular results to associate the presence of the polymorphism and leptin levels in adolescents with morbid obesity.

## ALBINISMO OCULOCUTANEO (OCA1A/B) - EN LA BUSQUEDA DE LA HISTORIA DE LA MUTACIÓN G47D EN COLOMBIA

**Urtatiz-Góngora O<sup>1</sup>; Lattig MC<sup>1</sup>; Sanabria D<sup>1</sup>**

1 Universidad de los Andes.

Contacto: oa.urtatiz45@uniandes.edu.co

*Introducción:* El albinismo oculocutáneo (OCA) es un grupo de desordenes hereditarios en la biosíntesis de melanina caracterizado por la ausencia total o parcial en la pigmentación de cabello, piel y ojos. Mutaciones en el gen TYR localizado en el cromosoma 11q14.3 son causantes del fenotipo OCA1 (MIM203100) el cual tiene como subtipos OCA1A y OCA1B. Mutaciones que inhiben la actividad total de la tirosinasa generan el fenotipo OCA1A, mientras que aquellas mutaciones que inhiben parcialmente la actividad enzimática generan el fenotipo OCA1B. En Colombia, el primer estudio realizado por Sanabria et al. identificó una mutación no- sinónima denominada G47D encontrada en estado heterocigoto en dos individuos no relacionados entre sí. Igualmente, esta mutación se ha reportado previamente en albinos de Puerto Rico y Judío/Sefarditas a pesar de ser dos poblaciones étnicamente distintas. *Materiales y métodos:* en el presente trabajo, mediante análisis de secuenciación se analizaron tres individuos con OCA1A y uno con OCA1B. De los tres individuos con OCA1A, dos son homocigotos para la mutación G47D y el restante es heterocigoto compuesto para esta mutación. *Resultados:* el individuo con OCA1B no presentó la mutación G47D pero es heterocigoto compuesto para una mutación novedosa de tipo nonsense y una segunda mutación no encontrada en los exones del gen TYR. Esta mutación novedosa consiste en una sustitución c.555C>G en el exón 1 del gen TYR cambiando una serina por un codón de parada (S184X). *Discusión y conclusiones:* de acuerdo a estos resultados, se sugiere que la mutación G47D en Colombia podría ser una mutación fundadora ya que al tener en cuenta estudios de haplotipos anteriores, mostraron que la mutación G47D en individuos albinos de Puerto Rico y de marruecos poseen un ancestro común. Eso hace pensar que la mutación G47D

reportada en Colombia puede tener el mismo origen ancestral con las poblaciones mencionadas anteriormente, sustentándose en que judíos sefarditas y marroquíes tuvieron varias oleadas de emigración hacia el continente Americano en el siglo XV, donde Puerto Rico fue uno de los lugares exploratorios que visitaron.

## IDENTIFICACIÓN DE UNA MUTACIÓN DE NOVO EN EL RECEPTOR B DE LA HORMONA TIROIDEA (TRB) EN UNA FAMILIA COLOMBIANA CON RTH

**Lozano-Chamorro MC<sup>1</sup>; Lattig MC<sup>1</sup>; Mejía L<sup>2</sup>; Durán P<sup>3</sup>**

1 Laboratorio de Genética Humana, Facultad de Ciencias, Universidad de los Andes, Bogotá, Colombia. 2 Fundación Valle del Lili, Clínica Infantil Club Noel, Universidad libre, Cali, Colombia. 3 Fundación Hospital Cardio infantil, Instituto de Cardiología, Bogotá, Colombia. Contacto: mc.lozano88@uniandes.edu.co

*Introducción:* la resistencia a la hormona tiroidea (RHT) es un desorden genético autosómico dominante que afecta a 1 de cada 40,000 nacidos. Se caracteriza por una respuesta reducida de los tejidos blandos a la hormona tiroidea con incremento de niveles de T4 y T3 sin inhibición de TSH, como consecuencia de mutaciones presentes en el receptor beta de la hormona tiroidea (TR $\beta$ ), particularmente en el dominio de unión a la hormona. El fenotipo clínico varía entre diferentes familias e incluso entre miembros de la misma familia. Individuos con RTH pueden presentar una resistencia variable en diferentes tejidos, debido a síntomas heterogéneos de hipotiroidismo e hipertiroidismo. Los síntomas más comunes son bocio, taquicardia, déficit de atención, alteraciones auditivas y retraso en el crecimiento óseo. *Materiales y métodos:* en este estudio se caracterizó clínica y molecularmente un paciente masculino de 15 meses de edad con diagnóstico RTH, sin antecedente familiar de problema tiroideo hasta el momento, el cual presenta craneosinostosis a 9 meses de edad, retraso del desarrollo psicomotriz, hipoacusia, disminución de la agudeza visual, sudoroso, sin taquicardia y gammagrafía bocio simple normocaptante IA: 3,2. Se identificó en el paciente, una nueva mutación en el exón 10 del gen TR $\beta$ , que consiste en una delección de una citosina en el nucleótido 1318 que lleva a un cambio en el marco de lectura y finalmente a un codón de parada en la posición 442. La mutación no está presente en ninguno de los padres ni en sus dos hermanas sanas, lo que sugiere un evento mutacional de novo. En Colombia solo existe un reporte previo de una mutación asociada a RTH (Salguero et al.2010), siendo el presente estudio el segundo reporte. Es de resaltar que las mutaciones encontradas en Colombia son únicas de nuestro país, lo cual debe tenerse en cuenta para una correcta asesoría genética.

## EVALUACIÓN DE LA PROCEDENCIA DE LABIO Y PALADAR HENDIDO GRADOS III Y IV TRATADOS CON INJERTO ALVEOLAR CON OLECRANON EN CALDAS ENTRE LOS AÑOS 2005 Y 2010

**Osorio JH<sup>1</sup>; García N<sup>1</sup>**

1 Universidad de Manizales-Universidad de Caldas.

Contacto: jose.osorio\_o@ucaldas.edu.co

*Introducción:* el labio y paladar hendido (LPH) es una deformación congénita que afecta aproximadamente a uno de cada 700 nacimientos, se desarrolla en la etapa temprana del embarazo, cuando los laterales del labio y el paladar no se fusionan como deberían. La mayoría de los bebés que nacen con una hendidura son sanos y no tienen ninguna otra anomalía congénita. *Objetivo:* evaluar la procedencia de labio y paladar hendido grados III y IV tratados con injerto alveolar con olecranon en caldas. *Materiales y métodos:* fueron analizadas 722 historias clínicas de pacientes atendidos en la clínica de labio y paladar hendido, analizando las correspondientes a los años 2005 a 2010, en el hospital infantil universitario Rafael Henao Toro de Manizales. *Resultados:* fueron atendidos 69 pacientes con LPH grado III y 38 pacientes con LPH grado IV, de los cuales 42 fueron tratados con injerto alveolar con olecranon. En promedio se recibieron entre uno y dos casos por municipio, pero a la capital de Manizales le corresponde el 57,1% de los casos, con 24 pacientes atendidos (14 LPH grado III y 10 LPH grado IV). La zona urbana da cuenta de 38 casos (21 LPH grado III y 17 LPH grado IV), mientras que a la zona rural le corresponden 4 casos (2 LPH grado III y 2 LPH grado IV). *Discusión y conclusión:* se acepta que LPH es una malformación de causa multifactorial, es decir tanto de origen genético como ambiental. La frecuencia de LPH es muy heterogénea en las diferentes regiones del mundo; en Caldas se concentra la mayor presentación en la capital y el origen se presenta más en la población urbana que en la rural. Con el estudio se puede concluir que los pacientes tratados proceden de 15 municipios de Caldas, representando la totalidad de las regiones en las que se subdivide el departamento. Son necesarios estudios exhaustivos para entender completamente la procedencia de LPH en las diferentes regiones de Colombia.

## ANÁLISIS BIOINFORMÁTICO DE SECUENCIAS PROTÉICAS CON ACTIVIDAD TÓXICA ÚTILES PARA EL DISEÑO DE ANTIVENENOS ESPECÍFICOS DE TOXINAS

**Martínez DF<sup>1</sup>; Vélez PE<sup>1</sup>**

1 Universidad del Cauca.

Contacto: diegomarti824@hotmail.com

*Introducción:* Las herramientas bioinformáticas proveen una alternativa en la Investigación del campo de la inmunoterapia, al ser de bajo costo, efectivos, y precisos se perfilan como una opción valida para realizar estudios *in silico* en áreas como la genética, inmunología, inmuno-genética, entre otros que posteriormente pueden llegar a ser estudios *in vitro*. *Objetivo:* general: Buscar

homologías con significado biológico, y epitopes con potencial antigénico en las secuencias proteicas del veneno de naturaleza toxica de serpientes como posibles alternativas para la producción de anti venenos específicos para toxinas. *Objetivo:* proponer metodologías investigativas alternativas usando herramientas Bioinformáticas para el estudio de secuencias proteicas de naturaleza toxica. *Materiales y métodos:* búsqueda de secuencias. La búsqueda de secuencias proteicas se realizó principalmente en la base de datos EBI (European Bioinformatics Institute), usando su motor de búsqueda <http://srs.ebi.ac>. Visualización, Análisis, Modelado de Estructuras 3D. La estructuras tridimensionales de las moléculas de interés al estudio se intentaron obtener de la base de datos GENE 3D, swiss- model GENE 3D. Deep View / swiss Pdb Viewer 4.0.1 Aproximación al análisis inmuno - informático de las secuencias y predicción de epitopes. BCE –pred: Es un algoritmo para predicción de epitopes lineales para células B, usando propiedades físico químicas de las secuencias proteicas Pro-Pred: es un algoritmo de predicción para epitopes en células T este se basa en matrices de afinidad, este predice nomaros que se unen a 47 diferentes moléculas del MHC clase I (complejo mayor de Histocompatibilidad). *Resultados:* del análisis inmuno-informático que se realizó, se obtuvieron un total de 47 Secuencias de nonameros epitopes lineales para células de tipo T predichos con el algoritmo Pro-pred con un hipotético potencial antigénico, para tres de los principales tipos de moléculas involucradas en el daño sistémico ocasionado en una mordedura de serpiente ; estas son Fosfolipasas A2, Metaloproteinasa y Miotoxinas. *Discusión y conclusión:* las herramientas bioinformáticas han cobrado mucha validez en el campo de la genética, inmunología e inmuno-genética logrando hacer predicciones precisas y efectivas. El trabajo obtuvo resultados alentadores si se comparan con diversos estudios en enfermedades como malaria, gripe etc., ya que tuvo un enfoque en venenos de serpientes y las moléculas involucradas en el envenenamiento. Para concluir, Se obtuvieron de epitopes con un porcentaje alto de validez con hipotético potencial antigénico para toxinas de veneno de serpiente. Se comprobó la validez de las predicciones con herramientas bioinformáticas para áreas como la inmunología y la genética. La realización de este trabajo permite mostrar una forma innovadora de llevar a cabo estudios en el área de las ciencias biológicas.

## NEVUS MELANOCÍTICO CONGÉNITO GIGANTE. COMUNICACIÓN DE UN CASO CON 2 AÑOS DE SEGUIMIENTO

**Acosta-Aragón MA<sup>1</sup>; Castro-Delgado O<sup>1</sup>**

1 Universidad del Cauca.

Contacto: morin1924@gmail.com

*Introducción:* Los nevus melanocíticos congénitos (NMC) se definen como proliferaciones nevomelanocíticas presentes desde el nacimiento. De acuerdo a su tamaño durante la infancia se clasifican en pequeños (NMCS) si miden menos de 0.5 cm, medianos (NMCM) entre 0.5 a 7 cm, grandes (NMCL) con tamaño mayor de 7 cm si están localizados en el dorso, glúteos o extremidades, o 12 cm si comprometen la cabeza y gigantes (NMCG) si son mayores de 14 cm. *Objetivo:* dar

a conocer el caso de un paciente con nevus melanocítico congénito gigante (NMCG), reconociendo la importancia de esta entidad clínica, seguimiento y tratamiento debido al riesgo potencial de malignidad de dicha lesión. *Materiales y métodos:* Se evaluó al paciente para realizar su historia médica y un examen clínico completo. La historia familiar y el tipo de herencia se obtuvieron mediante interrogatorio de la familia del caso índice. Descripción del caso: paciente de 2 años de edad, con un nevus melanocítico gigante (NMCG) congénito localizado en región dorsal superior y más de 25 lesiones satélites tipo nevus de pequeño tamaño, ubicadas en extremidades, región lumbar y glúteos. Tras un seguimiento clínico de 2 años a un paciente que presenta esta patología, no se encontraron signos de transformación maligna de la lesión. *Discusión y conclusión:* El nevus melanocítico congénito gigante (NMCG), es una lesión cutánea premaligna, y como tal amerita un seguimiento clínico adecuado y debe estudiarse de manera individual la posibilidad de realizar un tratamiento quirúrgico, además es importante su diagnóstico diferencial con el melanoma congénito. Se destaca la importancia del conocimiento de esta entidad y el reporte de este caso, pues se trata de una lesión premaligna, que requiere un adecuado seguimiento y tratamiento.

## PRIMER CASO DE DIAGNÓSTICO PRECOZ CON ENFERMEDAD DE DEPÓSITO LISOSOMAL MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO I O SÍNDROME DE HURLER Y TRATAMIENTO MEDIANTE TRASPLANTE DE CÉLULAS DE CORDÓN DE DONANTE NO RELACIONADO

Acosta-Aragón MA<sup>1</sup>; Narváez A<sup>1</sup>; Ramírez-Wurttemberg O<sup>2</sup>

1 Universidad del Cauca, Facultad de Ciencias de la Salud. 2 Fundación Valle de Lili, Santiago de Cali, Colombia.

Contacto: morin1924@gmail.com

*Introducción:* la deficiencia de  $\alpha$ -L-iduronidasa es un desorden autosómico recesivo con una incidencia aproximada de 1 en 100.000 nacidos vivos. El locus ha sido mapeado en el cromosoma 22pter-q1.2. Es la presencia de múltiples alelos mutantes en el locus del gen para la  $\alpha$ -L-iduronidasa como la responsable del amplio espectro de fenotipos clínicos, dado que la caracterización bioquímica de la actividad residual de la  $\alpha$ -L-iduronidasa no ha permitido discriminar la amplia diversidad de fenotipos clínicos. El amplio rango de manifestaciones incluye la forma severa o síndrome de Hurler hasta la forma relativamente leve o síndrome de Scheie, en la cual los pacientes presentan junto con la rigidez articular, la pacidad corneal y algunos otros cambios leves sin retardo mental.

*Objetivo:* dar a conocer el primer paciente en Colombia con diagnóstico confirmado antes de cumplir el primer año de vida de un Síndrome de Hurler, con terapia de remplazo enzimático inicial y posterior trasplante con células de cordón de donante no relacionado publicado como exitoso a la fecha. *Materiales y métodos:* se evaluó al paciente para realizar su historia médica y un examen clínico completo. La historia familiar y el tipo de herencia se obtuvieron mediante interrogatorio de la familia del caso índice. Se recolectaron los datos correspondientes a Imagenología, estudio de Glicosaminoglicanos urinarios, actividad enzimática en leucocitos pre y post-trasplante, polisomnografía, secuenciación de ADN, pruebas de histocompatibilidad para trasplante, exámenes paraclínicos pre y post-trasplante pertinentes. Descripción del caso: diagnóstico clínico y paraclínico de

una Mucopolisacaridosis tipo I con los siguientes hallazgos confirmatorios: cifosis tóraco-lumbar, fascies toscas y posible evidencia de retardo en el desarrollo sicomotor. El examen físico revela un paciente normocéfalo, con rasgos toscos, hipertricosis generalizada, proptosis, pestañas rectas y largas, cejas gruesas y dispersas, sinofridia, opacidad corneal, filtrum largo. Encías gruesas. Cuello corto y macroglosia. Braquidactilia. Soplo sistólico Grado II/IV, Hepatomegalia  $\pm 4$  cms por debajo de reja costal derecha. Bazo palpable. Hidrocele derecho. El examen neurológico reveló hipotonía y reflejo flexor bilateral de Babinski. Polisomnografía con apneas de predominio central, frecuentes ronquidos, bruxismo y mioclonías nocturnas. Glicosaminoglicanos positivos en orina. La prueba enzimática en papel filtro mostró muy bajos niveles de actividad (0.18 picomol/h/disco de 1.2mmms) y en leucocitos fue de 0.127 nmol/mg Proteína/hora, confirmando el diagnóstico inicial de un síndrome de Hurler. La secuenciación del ADN del paciente muestra mutación homocigota G979C en el exón 8, la cual origina el cambio de alanina por prolina en la posición 327 de la proteína alfa 1 iduronidasa. A los 13 meses se inicia terapia de remplazo enzimático con Laronidasa 0,58mg/Kg semanal mostrando una notable mejoría en los niveles de eliminación de glicosaminoglicanos urinarios, en la hepatomegalia y sus problemas cardiorrespiratorios. El examen neurológico en ese momento de su evolución ya muestra compromiso del SNC con comportamiento autista severo. A los 2 años y medio se realiza trasplante con células madres hematopoyéticas no relacionadas. El paciente ha tenido una buena evolución, no hay aparente compromiso viral de órgano blanco, tolera bien a Prednisolona oral y disminución gradual de su dosis hasta su actual supresión. Con el Ganciclovir presenta algunos episodios de neutropenia moderada que responde rápidamente al uso de factores estimulantes de colonias de granulocitos. Ha sostenido los niveles de IgG sérica y no ha necesitado más remplazo. Presiones arteriales controladas, tolerando el retir del Enalapril, y la disminución gradual de la dosis de Amilodipino. Actividad enzimática actual en leucocitos: 5,2 nmol/mg Proteína/ hora. *Discusión y conclusión:* en las series de pacientes publicados, el promedio de edad en el momento del diagnóstico corresponde a los 9.4 meses (con un rango entre los 3-18 meses). En nuestro paciente el diagnóstico clínico fue hecho a los 6 meses de edad. No hay muchas opciones de tratamiento disponibles para el síndrome de Hurler. La técnica del tratamiento depende de la condición del individuo y de los órganos afectados. La técnica trasplante de células madre de sangre de cordón umbilical se considera una alternativa útil en la MPS tipo I. En esta técnica, las células madre son proporcionadas por un donante relacionado o no relacionado, siendo tan eficaces como el trasplante de la médula. Son una opción importante para niños con Síndrome de Hurler ya que muchos, como nuestro caso, no cuentan con un donante apto en la familia y necesitan un trasplante con urgencia, por las secuelas neurológicas irreversibles que no previene la terapia de remplazo enzimático. Así, este estudio se trata del primer paciente en Colombia con diagnóstico confirmado antes de cumplir el primer año de vida de un Síndrome de Hurler, lo cual permitió el inicio de la terapia de remplazo enzimático.

## ICTIOSIS DE ARLEQUÍN. COMUNICACIÓN DE UN CASO EN UNA PACIENTE COLOMBIANA

**Acosta-Aragón MA<sup>1</sup>; Pantoja-Chamorro FI<sup>1</sup>; Castro-Delgado OE<sup>1</sup>**

1 Universidad del Cauca, Facultad de Ciencias de la Salud, Departamento de Pediatría.

Contacto: morin1924@gmail.com

**Introducción:** Las ictiosis comprenden un grupo de trastornos de la queratinización hereditarios y adquiridos, que se caracterizan por piel hiperqueratósica y escamosa. La ictiosis de Arlequín (IA), es la forma más severa y generalmente fatal de ictiosis congénita autosómica recesiva. Se ha estimado una incidencia de 1 en 300.000 nacimientos y se ha descrito en diferentes grupos étnicos y en ambos sexos. Hasta ahora, no más de 100 casos se han registrado en la literatura médica.

**Objetivo:** caracterizar clínicamente el caso de un paciente neonato, con Ictiosis de Arlequín, reconociendo la importancia que tiene la asesoría genética para evitar la transmisión de esta patología.

**Materiales y métodos:** se evaluó al paciente para realizar su historia médica y un examen clínico completo. La historia familiar y el tipo de herencia se obtuvieron mediante interrogatorio de la familia del caso índice. Descripción del Caso: se presenta el caso de un paciente con el fenotipo característico de Ictiosis de Arlequín. Se evidencian ectropión, eclairium, ausencia de orejas y nariz, además de placas hiperqueratósicas grandes irregulares, separadas por fisuras que comprometen la mayoría de la superficie corporal. **Discusión y conclusión:** los recién nacidos, no suelen sobrevivir por mucho tiempo y por lo general mueren dentro de los primeros días de vida por enfermedades respiratorias, infecciosas, desnutrición causada por la rigidez de los labios e imposibilidad para la alimentación y/o complicaciones relacionadas con la deshidratación. Inmediatamente, tras el diagnóstico clínico, el producto debe ser trasladado a una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal y manejado en una incubadora con humedad elevada (90-100%), con vigilancia del control térmico ambiental. Algunos pacientes tratados con retinoides, derivados sintéticos de la vitamina A, sobreviven. Se concluye que la Ictiosis de Arlequín, en una alteración congénita cutánea, de base genética, con patrón de herencia autosómica recesiva. Las complicaciones clínicas más importantes se producen a causa del fallo de la función de la barrera cutánea.

## RARA ASOCIACIÓN DE DOS ENFERMEDADES AUTOSÓMICAS RECESIVAS EN UN MISMO PACIENTE: ICTIOSIS LAMELAR CON HEMOGLOBINOPATÍA SC

**Acosta-Aragón MA<sup>1</sup>; Romero AK<sup>1</sup>; Rocha DM<sup>1</sup>**

1 Universidad del Cauca, Facultad de Ciencias de la Salud.

Contacto: morin1924@gmail.com

**Introducción:** la ictiosis laminar es una genodermatosis caracterizada por una amplia y generalizada hiperqueratosis. La mayoría de las formas son congénitas, su prevalencia es baja, y su modo de transmisión es generalmente autosómica recesiva. Se han identificado mutaciones en el gen

de la transglutaminasa 1 que explican la evidencia de heterogeneidad genética. La enfermedad falciforme-hemoglobina C (HbSC) es una enfermedad genética también con herencia autosómica recesiva, se caracteriza por la presencia de hemoglobina falciforme en los eritrocitos. Los individuos heterocigotos o portadores de HbS tienen el llamado "rasgo falciforme" (fenotipo AS), una condición generalmente benigna y asintomática. *Objetivo:* presentar el caso clínico de una paciente con ictiosis lamelar, que además cursa con una hemoglobinopatía SC. *Materiales y métodos:* se evaluó al paciente para realizar su historia médica y un examen clínico completo. La historia familiar y el tipo de herencia se obtuvieron mediante interrogatorio de la familia del caso índice. Se recolectaron los datos correspondientes a los exámenes para-clínicos hematológicos y a la biopsia de piel. Descripción del caso: Se trata de una paciente de sexo femenino afrocolombiana, 10 años de edad, con desarrollo sicomotor normal, padres con consanguinidad positiva de segundo grado. Resequedad y "manchas" en la piel con estudio histopatológico de piel confirmatorio del diagnóstico de ictiosis lamelar. Leucopenia y anemia crónica con cardiomegalia, aspirado de médula ósea cambios megaloblásticos en las series mieloide y eritroide, con una serie eritroide elevada, diseritropoyesis y eosinófilos de 6%. La electroforesis de hemoglobina reveló valores de hemoglobina C de 7.48 gr/dl y hemoglobina A de 5.12 gr/dl correspondientes al 40,6% y 59.4% del total de hemoglobina en sangre, cifras sugestivas de un rasgo falciforme. *Discusión y conclusión:* se han propuesto varias clasificaciones para la ictiosis lamelar dependiendo de parámetros clínicos, histológicos y ultraestructurales. Nuestro caso corresponde a la forma no eritematosa con hallazgos histopatológicos de hiperqueratosis y acantosis leve a moderada. Se propone que la enzima defectuosa es la Transglutaminasa de queratinocitos (TGK) codificada por el gen de la transglutaminasa (TGM1) cuyo locus se encuentra asignado al cromosoma 14(q11). Dicha enzima participa en el entrecruzamiento de las proteínas estructurales de la capa granular superior. Se hace necesaria la identificación de la mutación mediante secuenciación genética. Es el primer caso reportado en la literatura colombiana con esta patología y además asociado a Enfermedad falciforme -Hemoglobina C (HbSC).

## SÍNDROME DE RUBINSTEIN-TAYBI. "SÍNDROME DE LOS PULGARES Y HALLUX ANCHOS". A PROPÓSITO DE UN CASO

**Acosta-Aragón MA<sup>1</sup>; Martínez GE<sup>1</sup>; Castro-Delgado OE<sup>1</sup>**

1 Universidad del Cauca, Facultad de Ciencias de la Salud, Departamento de Pediatría.

Contacto: morin1924@gmail.com

*Introducción:* el síndrome de Rubinstein-Taybi, es una alteración multisistémica de etiología genética, que presenta hallazgos fenotípicos distintivos con dismorfia facial, y en extremidades la es la presencia de pulgares y hallux anchos como rasgo peculiar. *Objetivo:* dar a conocer el caso de un paciente con síndrome de Rubinstein-Taybi, resaltando las características fenotípicas distintivas como base para su diagnóstico. *Materiales y métodos:* se evaluó al paciente para realizar su historia médica y un examen clínico completo. La historia familiar y el tipo de herencia se obtuvieron

mediante interrogatorio de la familia del caso índice. Descripción del caso: se presenta el caso de un paciente valorado por Genética Clínica, sexo masculino, de 23 días de vida, con el fenotipo característico del síndrome de Rubinstein-Taybi (SRT): microcefalia, implantación baja de pabellones auriculares, nariz aguileña, fisuras palpebrales antimongoloides, puente nasal ancho y pulgares y hallux anchos. *Discusión y conclusión:* el diagnóstico del SRT se realiza fundamentalmente por las características faciales del paciente asociados a sus alteraciones de los dedos de las manos y de los pies. El paciente que se presenta posee la dismorfia facial característica, así como la afectación de las manos y de los pies. Debe realizarse diagnósticos diferenciales con entidades como el síndrome de Apert, el síndrome de Pfeiffer y el Síndrome de Treacher Fransechetti- Collins. Es esencial un diagnóstico temprano de este síndrome, además de la comunicación a los familiares de las posibles complicaciones que pueda presentar el paciente en años posteriores, pues esto permitirá un abordaje multi e interdisciplinario de ellas, como son las infecciones respiratorias recurrentes, la constipación crónica, la estenosis del conducto lacrimal, el glaucoma, los defectos cardíacos congénitos, entre otras. Además, en procedimientos quirúrgicos bajo anestesia general como en la corrección de la criptorquidia bilateral, se debe tener en cuenta que pueden desarrollar complicaciones con los relajantes musculares, pues son mucho más susceptibles al colapso traqueal.

## SÍNDROME DE HOLT-ORAM

**Acosta-Aragón MA<sup>1</sup>; Solano VE<sup>1</sup>; Muñoz K<sup>1</sup>**

1 Universidad del Cauca, Facultad de Ciencias de la Salud, Departamento de Pediatría.

Contacto: morin1924@gmail.com

*Introducción:* este síndrome hace parte de los llamados síndromes cardiomielícos, que se caracterizan por malformaciones esqueléticas sobre todo de miembros superiores acompañadas de malformaciones congénitas principalmente defectos de septo ventricular o auricular, cuyo origen se encuentra en mutaciones en proteínas que actúan como factores de transcripción con dominios de tipo T-Box. Se describe una frecuencia de uno por cada 100 000 nacimientos, no tiene predilección por sexos, aunque su presentación es más severa en la mujer, siempre hay afectación de miembros superiores y casi el 85% de los pacientes presentan anomalías cardíacas. *Objetivo:* presentar un síndrome poco frecuente que cursa simultáneamente con la alteración embriogénica del desarrollo de las extremidades y del corazón. *Materiales y métodos:* se evaluó al paciente para realizar su historia médica y un examen clínico completo. La historia familiar y el tipo de herencia se obtuvieron mediante interrogatorio de la familia del caso índice. Descripción del caso: paciente femenina de 33 meses de edad, procedente del área rural del Departamento del Cauca, quien ingresa con el diagnóstico de una desnutrición crónica, retardo del neurodesarrollo e infección respiratoria baja. Micrognatia, Hipoplasia bilateral de falanges de pulgares, soplo sistólico Grado III/IV, esplenomegalia. TAC abdominal: agenesia renal izquierda. *Discusión y conclusión:* en este paciente el diagnóstico de síndrome de Holt-Oram se estableció al integrarse las malformaciones de las extremidades superiores y cardíacas. Adicionalmente los pacientes con síndrome Holt-Oram tienen fascias peculiares; anteriormente solo se había señalado la asociación con hipertelorismo, pero en

los últimos años se incrementaron los informes sobre dismorfismo: abombamiento frontal, nariz hipoplásica con puente deprimido, alas nasales anchas y micrognatia, como se pudo observar en el paciente. Las malformaciones congénitas de las extremidades se presentan en 1 de cada 500 a 1 de cada 1000 nacidos vivos, como diagnósticos diferenciales deben plantearse otros síndromes de malformaciones congénitas múltiples que se acompañan de anomalías en extremidades, entre ellos la asociación VATER, la displasia ventrículo-radial, la anemia de Fanconi, la megacariocitosis congénita, el síndrome de Okihiro, síndrome Tabatznik y el síndrome de radio ausente. Teniendo en cuenta el amplio rango fenotípico los hallazgos clínicos y paraclínicos confirman el diagnóstico en nuestro paciente de un síndrome de Holt-Oram.

## SÍNDROME IVEMARK. REPORTE DE CASO

**Rivera-Nieto C<sup>1</sup>; Ospina-Lagos SY<sup>1</sup>; Pulido-Reyes F<sup>1</sup>; Forero-González M<sup>1</sup>; Mateus-Arbeláez HE<sup>1</sup>; Parada-Palacios D<sup>1</sup>**

1 Universidad del Rosario.

Contacto: karitorivera@gmail.com

*Introducción:* los síndromes heterotáxicos son caracterizados por la posición anormal de los órganos abdominales, anomalías del bazo y cardiopatía congénita compleja. El síndrome Ivemark se caracteriza por heterotaxia y asplenia. Tiene una incidencia entre 1:10000 y 1:20000 recién nacidos vivos. Los afectados presentan usualmente en el periodo neonatal cianosis y dificultad respiratoria secundarios a anomalías cardíacas complejas. La transposición de grandes vasos con estenosis pulmonar y un drenaje venoso anómalo son cardiopatías comunes. El diagnóstico se realiza mediante ecografías de abdomen y ecocardiogramas. La asplenia puede sospecharse debido a la presencia de cuerpos de Heinz y de Howell-Jolly en el frotis de sangre periférica. *Materiales y métodos:* paciente masculino, de 21 días de edad, con cardiopatía compleja tipo ventrículo único con una sola entrada y doble tracto de salida, transposición de grandes vasos y doble vena cava superior. Hijo de padres no consanguíneos. Ecografía abdominal reporta la presencia de hígado central, vesícula anterolateral, estómago a la derecha y alteración del situs con ausencia de vena cava inferior, dándose el drenaje a partir de venas ácigos y hemiácigos. Se observan cuerpos de Howell-Jolly en frotis de sangre periférica lo cual confirma la asplenia. El cuadro clínico es característico del síndrome Ivemark. *Discusión y conclusión:* la ausencia congénita del bazo usualmente se acompaña de cardiopatías complejas, mal posición y malformación de los órganos abdominales, y ovulación anormal de los pulmones. En el síndrome Avenar, la heterotaxia visceral se presenta con isomorfismo derecho. Los órganos del lado derecho están duplicados y los que normalmente están presentes al lado izquierdo están ausentes. Es dos a tres veces más frecuente en hombres. La mayoría de los casos son esporádicos pero algunos se han descrito con herencia autosómica recesiva. Las cardiopatías complejas son cianosantes y son la principal causa de muerte. Se revisa la literatura y se correlaciona con los hallazgos en el paciente.

## IDENTIFICACIÓN DE LA PROTEÍNA DEL CUELLO DE LAS ROPTRIAS 5 EN PLASMODIUM FALCIPARUM (PfRON5)

**Patiño-Molano LC<sup>1</sup>; Curtidor H<sup>1</sup>; Arévalo-Pinzón G<sup>1</sup>; Patarroyo ME<sup>1</sup>; Patarroyo MA<sup>1</sup>**

1 Universidad del Rosario.

Contacto: lilianacat.p@gmail.com

*Introducción:* una de las estrategias para la erradicación de la malaria es el desarrollo de una vacuna efectiva. Para esto, es necesario identificar y caracterizar las proteínas que el parásito utiliza en el proceso de invasión. La proteína del cuello de las roptrias 5 de Plasmodium faciparum (PfRON5) esta presente en la unión fuerte que se establece entre el merozoito y el eritrocito, la cual es indispensable para el proceso de invasión. Por lo cual es necesario llevar a cabo su caracterización.

*Objetivo:* identificar la proteína PfRON5 en la cepa FCB-2. Aquí se reporta su secuencia, localización y expresión. *Materiales y métodos:* se llevaron a cabo estudios de bioinformática para analizar la estructura primaria de la proteína y la identificación de ortólogos. Se realizó la secuenciación del cDNA y se clonó en un vector pEXP5-CT/TOPO. Además se secuenció la proteína en dos cepas más observar conservación. Para los estudios de inmunoquímica, se obtuvieron anticuerpos policlonales en conejo de la proteína con lo que se realizó inmunofluorescencia indirecta, western blot y microscopía inmunoelectrónica. *Resultados:* en la amplificación del cDNA se obtuvo un fragmento de aprox.3470pb, cuatro cambios se obtuvieron en la secuenciación, tres de ellos no sinónimos: Pro92Ser, Phe266Leu y Glu1015Asp. Lo anterior, junto con el alineamiento entre especies, indicó que esta proteína es conservada. El western blot indicó que la proteína (~110 kDa) se expresa en el estadio de esquizonte y merozoíto, estadios relacionados con el proceso de invasión. La inmunofluorescencia muestra un patrón apical presuntivo de las proteínas de las roptrias, la microscopía inmunoelectrónica confirma la localización de PfRON5 en el cuello de las roptrias.

*Discusión y conclusión:* PfRON5 es una proteína conservada, expresada en el proceso de invasión de merozoito al glóbulo rojo interesante para continuar realizando estudios de inmunogenicidad para confirmar su importancia como antígeno vacunal contra la malaria.

## EVALUACIÓN DE MUTACIONES DE ENFERMEDAD DE PARKINSON (EP) EN UNA POBLACIÓN COLOMBIANA

**Vargas-Castellanos E<sup>1</sup>; Castañeda S<sup>1</sup>; Morales L<sup>1</sup>; Urrego L<sup>1</sup>; Sánchez MC<sup>1</sup>**

1 Universidad del Rosario

Contacto: elizabeth.vargas@urosario.edu.co

*Introducción:* la enfermedad de Parkinson (EP) es un desorden neurodegenerativo, afecta al 1% de la población de la población mayor de 65 años. El 10% de los casos se presenta de forma esporádica. Las manifestaciones clínicas de los pacientes con EP son bradikinesia, temblor en reposo, rigidez, alteraciones de la marcha e inestabilidad postural. En Colombia aproximadamente 230

mil individuos padecen de EP tanto de origen genético como idiopático, su fisiopatología se basa en la perdida de neuronas dopaminérgicas en el SNC conduciendo a una pérdida de dopamina. Estudios reportados en la literatura correlacionan mutaciones en cinco genes como causante genético (SNCA, PARKIN, DJ-1, PINK y LRRK2). *Objetivo:* identificación de las mutaciones en los exones 5 del gen Parkin1 y del exón 4 del gen DJ1 en una población colombiana con EP. *Materiales y métodos:* se seleccionaron 27 pacientes pertenecientes a la Liga de Parkinson de Bogotá, los cuales se les tomó una muestra de sangre periférica en tubo con EDTA. Se realizó extracción de DNA por el método Probe. Se diseñaron los primers correspondientes al exón 5 del gen PARKIN1 y el exón 4 del DJ4 (PARK7). Se amplificó el ADN de cada paciente por PCR y se obtuvieron las secuencias en ambas direcciones. Las secuencias obtenidas se compararon con la secuencia de referencia utilizando la herramienta digital sequencher 4.9. *Resultados:* al realizar el análisis para el exón 5 del gen ParKin1 en los 27 pacientes con EP no se encontró ninguna mutación. En cuanto al exón 4 del gen DJ-1 se encuentra en proceso de secuenciación, pendiente sus resultados. *Discusión y conclusión:* estudios anteriores proponen que la frecuencia de mutaciones en el gen PARKIN-1, describe aproximadamente el 50% de los casos de Parkinson juvenil de inicio temprano, aunque en este estudio solo se analiza el exón 5 no se descarta la probabilidad de mutaciones en los demás exones. Actualmente en Colombia no existe ninguna entidad que realice un diagnóstico molecular en pacientes con EP, la finalidad de esta investigación es proveer una herramienta diagnóstica futura para mejorar el pronóstico de la enfermedad.

## SÍNDROME PALLISTER KILLIAN DIAGNOSTICADO POR AHGC. REPORTE DE UN CASO

**Rivera-Nieto C<sup>1</sup>; Contreras N<sup>1</sup>; Mateus-Arbeláez HE<sup>1</sup>; Ospina-Lagos SY<sup>1</sup>**

1 Universidad del Rosario.

Contacto: karitorivera@gmail.com

*Introducción:* El síndrome Pallister Killian es una enfermedad genética rara y esporádica causada por una tetrasomía del brazo corto del cromosoma 12 que se presenta en mosaico [i(12p)], generalmente asociado a la edad materna avanzada. Descrito por Pallister en 1.977 en 2 adultos y posteriormente en una niña de 3 años por Killian y Teschler-Nicola en 1.981. Este síndrome está caracterizado por un retardo mental severo, convulsiones, hipotonía, pezones supernumerarios, displasia pigmentaria, facies toscas, nariz pequeña con narinas antevertidas, dorso nasal plano, filtrum largo y cuello corto entre otros. *Materiales y métodos:* paciente femenina de 3 años de edad con retardo global del desarrollo, hipotonía congénita severa, disgenesia de cuerpo calloso, cardiopatía congénita tipo ductus arterioso persistente y válvula aórtica bivalva con estenosis leve, hipoacusia neurosensorial profunda bilateral, alteración de la vía retinocortical bilateral, ano imperforado y paladar hendido. Radiografía de huesos largos muestra irregularidad en las epífisis. Hija de padres no consanguíneos, producto de cuarta gestación de madre de 30 años. Al examen físico se observa fascies tosca, dorso nasal deprimido, microretrognatia, cuello corto, pectus excavatum, genitales femeninos con hipoplasia de los labios menores, braquidactilia en manos y pies, acortamiento rizomelico de las 4 extremidades. Cariotipo normal 46, XX y el aHGC

reporta ganancia en 12p13.33p11.21 (tamaño mínimo 33.083-33.326 kb), en mosaico, hallazgo compatible con tetrasomía 12p o síndrome Pallister Killian. *Discusión y conclusión:* la tetrasomía 12p está ampliamente descrita en la literatura y es compatible con los hallazgos fenotípicos de nuestra paciente como cara tosca con frente prominente, puente nasal deprimido, filtro prominente, acortamiento risomélico de las cuatro extremidades, hipotonía generalizada y cuello corto. El síndrome Pallister Killian puede ser confundido con el síndrome Fryns debido a sus rasgos fenotípicos por lo que es necesario hacer el diagnóstico correcto debido a las implicaciones para el pronóstico y riesgo de recurrencia. Es importante el uso de técnicas adecuadas y modernas como el aHGC, para poder dilucidar sobre el diagnóstico de estos pacientes ya que a pesar de ser un síndrome cromosómico, el cariotipo en sangre periférica es generalmente normal.

## CARDIOMIOPATÍA NO COMPACTADA DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO EN DOS FAMILIAS COLOMBIANAS NO RELACIONADAS

**Rivera-Nieto C<sup>1</sup>; Ávila G<sup>1</sup>; Alarcón A<sup>1</sup>; Izquierdo MA<sup>1</sup>; Mateus-Arbeláez HE<sup>1</sup>; Taryn-Castro R<sup>1</sup>; Ospina-Lagos SY<sup>1</sup>**

1 Universidad del Rosario.

Contacto: heidi.mateus@urosario.edu.co

*Introducción:* la Cardiomiopatía no compactada o no compactación del ventrículo izquierdo (LVNC) es una cardiopatía poco frecuente, con una prevalencia de 0.014%. La incidencia aún es desconocida. Se caracteriza por trabeculaciones prominentes múltiples y recessos intertrabeculares, cardiopatía hipertrófica izquierda secundaria y disfunción sistodiastólica. Puede asociarse a otras alteraciones de la morfología cardíaca como obstrucción de tractos de salida de ventrículos derecho e izquierdo, malformación de las arterias coronarias y cardiopatías cianosantes. Esta entidad se ha descrito en casos familiares y esporádicos, con herencia ligada al cromosoma X y herencia autosómica dominante. *Materiales y métodos:* caso 1: paciente masculino de 4 años de edad, con diagnóstico de miocardio no compacto realizado al año de edad mediante ecocardiograma. Requiere implante de marcapasos bicameral. Cursa con hipertensión pulmonar y disfunción sistodiastólica del ventrículo izquierdo. Al examen se ausulta frote pericárdico, soplo protosistólico audible en todos los focos. No se observa fenotipo particular. Historia familiar (tres generaciones afectadas). La madre y abuela materna tienen marcapasos bicameral por disfunción del nodo sinusal. Caso 2: paciente femenina de 11 meses de edad con disfunción sistodiastólica del ventrículo izquierdo, miocardiopatía dilatada y falla cardíaca. Ecocardiograma evidencia no compactación del ventrículo izquierdo. No fenotipo particular. Historia familiar (dos generaciones afectadas). Hermano de 3 años con miocardiopatía dilatada y hallazgos ecocardiográficos compatibles con la no compactación de ventrículo izquierdo. Madre con ventrículo izquierdo no compacto sin disfunción ni cardiomegalia. *Discusión y conclusión:* la no compactación del ventrículo izquierdo en causada por una detención en el desarrollo del miocardio durante la etapa embrionaria. Su presentación clínica puede darse en cualquier etapa de la vida y la triada de síntomas es insuficiencia cardíaca, arritmias y embolias. El método diagnóstico es la ecocardiografía. Se pueden encontrar alteracio-

nes en el electrocardiograma. Se presentan las dos familias, se revisa la literatura y se comparan los hallazgos con los presentes en las familias colombianas.

## PERFILES DE METILACIÓN DE DNA TEJIDO ESPECÍFICOS EN RECIÉN NACIDOS

**Gálvez-Bermúdez JM<sup>1</sup>; Herzog EM<sup>2</sup>; Roks JM<sup>2</sup>; Stolk L<sup>2</sup>; Verbiest M<sup>2</sup>; Eilers P<sup>2</sup>; Cornelissen JJ<sup>2</sup>; Steegers E<sup>2</sup>**

1 Universidad del Rosario. 2 Universidad Erasmus de Rotterdam.

Contacto: galvez.jubby@ur.edu.co

*Introducción:* los estudios experimentales y epidemiológicos demuestran que la restricción del crecimiento intrauterino y el bajo peso al nacer aumentan el riesgo de enfermedades crónicas en la edad adulta. Las alteraciones en la programación epigenética específica en tejidos como la placenta y el tejido fetal son un mecanismo sugerido en el desarrollo de estas entidades. Los perfiles de metilación son usualmente obtenidos a partir del estudio de DNA de células blancas, y otros tejidos han sido poco explorados. *Objetivo:* evaluar los perfiles de metilación de IGF2 DMR y H19 en DNA derivado de cuatro tejidos del recién nacido. *Materiales y métodos:* se obtuvo DNA a partir de tejido placentario, células madre de cordón umbilical CD34+, células mononucleares CD34-, y gelatina de Wharton del cordón umbilical. Las células madre y células mononucleares fueron aisladas a través de separación celular activada magnéticamente (MACS). La metilación de DNA de los genes IGF2 DMR y H19 fue medida en todos los tejidos usando espectrometría de masas cuantitativa. *Resultados:* el test de ANOVA mostró diferencias específicas entre los tejidos evaluados con respecto a los niveles de metilación de IGF2 DMR ( $p= 0.002$ ) y H19 ( $p= 0.001$ ), debido principalmente a niveles elevados de metilación de IGF2 DMR en la gelatina de Wharton y niveles bajos de metilación de H19 en tejido placentario. *Discusión y conclusión:* La posibilidad de la obtención de tejidos al momento del nacimiento y la determinación de sus perfiles epigenéticos permite relacionar estos perfiles con enfermedades del feto asociadas a exposiciones y desarrollo de enfermedades durante el embarazo. Los niveles de hipometilación a nivel placentario están en relación con lo supuesto para este tejido durante la reprogramación epigenética en el feto. Este estudio demuestra la posibilidad de evaluar perfiles de metilación de DNA tejido-específicos. Aunque los resultados deben ser confirmados con un mayor tamaño de muestra, nuestra aproximación da oportunidad para investigar perfiles epigenéticos como mecanismos subyacentes de enfermedades asociadas al embarazo.

## DISPLASIA CRANEO-ECTODÉRMICA: REPORTE DE CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

**Mateus-Arbeláez HE<sup>1</sup>; Gálvez M<sup>1</sup>; Ospina-Lagos SY<sup>1</sup>; Rivera-Nieto C<sup>1</sup>**

1 Universidad del Rosario.

Contacto: heidi.mateus@urosario.edu.co

*Introducción:* la displasia cráneo-ectodérmica es caracterizada por dolicocefalia asociada a pelo escaso, fino y de crecimiento lento, epicanto, hipodontia y/o microdontia, braquidactilia y tórax estrecho. En general, esta enfermedad no se asocia con déficit cognitivo, aunque ha habido reportes de retraso en el desarrollo psicomotor. También se ha asociado con alteraciones de la visión con anomalías en el electroretinograma. *Materiales y métodos:* presentamos un paciente masculino de 5 años de edad que consulta por dolicocefalia importante asociada a talla baja. El desarrollo psicomotor es normal, es producto de embarazo sin complicaciones, aunque el parto es por cesárea secundaria a dolicocefalia evidenciada prenatalmente. Al examen físico se encuentra talla baja para la edad, dolicocefalia con frente amplia y prominente, cabello ralo y delgado, fisuras mongoloides, epicanto interno, telecano, labios delgados, puente nasal deprimido, microdontia, cuello corto y ancho, pectus excavatum, en extremidades se evidencia acortamiento de predominio rizomélico, y pliegue único palmar bilateral. Las radiografías de huesos largos confirman el acortamiento rizomélico. Por el cuadro clínico se hace diagnóstico de displasia craneoectodérmica. *Discusión y conclusión:* la displasia cráneo-ectodérmica es una entidad poco frecuente, de la cual solo se cuenta alrededor de 50 casos en la literatura. Se caracteriza por dolicocefalia, manifestaciones ectodérmicas limitadas a pelo y dientes, braquidactilia y tórax estrecho, generalmente sin déficit cognitivo, aunque ha habido reportes de retraso en el desarrollo psicomotor. Se ha descrito una posible herencia autosómica recesiva. Se reporta el primer caso de un paciente colombiano con hallazgos clínicos típicos de la entidad, sin antecedentes de consanguinidad.

## ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL EN PACIENTE CON SÍNDROME DELECIÓN 22Q11. REPORTE DE CASO

**Mateus-Arbeláez HE<sup>1</sup>; Castro T<sup>1</sup>; Ospina-Lagos SY<sup>1</sup>; Rivera-Nieto C<sup>1</sup>**

1 Universidad del Rosario.

Contacto: karitorivera@gmail.com

*Introducción:* la artritis idiopática juvenil es la enfermedad reumatólogica crónica más frecuente en niños y corresponde a un conjunto de síndromes inflamatorios que comparten como manifestación clínica la inflamación de las articulaciones. Las manifestaciones extra-articulares están presentes en algunos casos. El inicio del cuadro clínico puede ser abrupto o insidioso. La edad de inicio de los síntomas es entre el año y los tres años de vida. *Materiales y métodos:* paciente masculino, de 14 años de edad, con cuadro clínico que inicia a los 7 meses de edad con compromiso poliarticular y edema inicialmente localizado en tobillos y posteriormente rodillas, codos y articulaciones interfalangicas de las manos. A los 4 años de edad se realiza diagnóstico de artritis

reumatoidea juvenil. Presenta infecciones a repetición, principalmente respiratorias, epilepsia focal y déficit cognitivo. Al examen físico, hipoplasia malar, telecanto, nariz pequeña, filtro corto, paladar alto, microretrognatia. Las fascies es sugestiva del síndrome delección 22q11. Se realiza FISH que confirma la delección. *Discusión y conclusión:* la delección 22q11 es causa de un síndrome de genes contiguos que clínicamente se caracteriza por cardiopatías conotruncales, insuficiencia velopalatina, hipocalcemia, inmunodeficiencia, retraso en el desarrollo psicomotor, déficit cognitivo y características faciales específicas. Tiene una prevalencia mundial que oscila entre 1:4000 a 1:6395 y se hereda de forma autosómica dominante. Su expresividad es variable. La artritis idiopática juvenil es veinte veces más frecuente en los afectados por este síndrome. Se revisa la literatura y se correlaciona con los hallazgos en el paciente.

## PACIENTE CON DUPLICACIÓN 10P15.3-P13 Y DELECIÓN 13Q32.3-Q34. REPORTE DE CASO

**Rivera-Nieto C<sup>1</sup>; Contreras N<sup>1</sup>; Mateus-Arbeláez HE<sup>1</sup>; Ospina-Lagos SY<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Universidad del Rosario.

Contacto: karitorivera@gmail.com

*Introducción:* las duplicaciones en 10p (10p15.3-p13) han mostrado muy pocos rasgos fenotípicos entre los que se encuentran contracturas articulares entre las que se incluyen artrogrirosis, deformación e hipotrofia en piernas, micrognatia, escoliosis, déficit cognitivo, retraso en el desarrollo psicomotor y hernia diafragmática congénita. Las delecciones en 13q se han descrito en diferentes enfermedades genéticas como por ejemplo 13q14 asociada a retinoblastoma, holoprosencefalia a 13q32, Hirschsprung a 13q22 y a defectos de tubo neural con 13q33-34. *Materiales y métodos:* paciente femenina de 8 meses de edad, bajo peso y talla al nacer, retraso del desarrollo psicomotor, hipotonía congénita, epicantos, telecanthus discreto, nariz con dorso deprimido y narinas antivertidas, microrretrognatia, pabellones auriculares de implantación bajas y sobreplegadas, cuello corto, teletelia, manos pequeñas con dedos fusiformes, clinodactilia del 5º dedo y cardiopatía compleja. aHGC reporta duplicación en 10p15.3- p13 y perdida en 13q32.3-q34. *Discusión y conclusión:* presentamos una paciente con múltiples anomalías mayores y menores, en quien se observa ganancia de material genético en 10p y pérdida de material genético en 13q, resultado obtenido por medio de aHGC. Al hacer revisión de la literatura encontramos muy poco reportado sobre este particular. Las nuevas tecnologías como los arrays para hibridación genómica comparada son de gran utilidad en pacientes en quienes el fenotipo y el cuadro clínico no son característicos con ninguna entidad descrita, como se evidenció en este caso.

## HALLAZGOS CITOGENÉTICOS EN PACIENTE CON SÍNDROME GOLDENHAR. REPORTE DE CASO

**Rivera-Nieto C<sup>1</sup>; Forero-Castro N<sup>1</sup>; Mateus-Arbeláez, HE<sup>1</sup>; Ospina SY<sup>1</sup>**

1 Universidad del Rosario.

Contacto: karitorivera@gmail.com

*Introducción:* la microsomía hemifacial ó síndrome Goldenhar (espectro oculoauriculoverbral) es una malformación congénita frecuente que afecta los derivados del primer y segundo arcos branquiales. Tiene una incidencia de 1:5600 recién nacidos. El fenotipo es variable. A las anomalías craneofaciales pueden asociarse defectos cardíacos, vertebrales y del sistema nervioso central. La mayoría de los casos son esporádicos pero se han descrito casos familiares con un patrón de herencia autosómico dominante. *Materiales y métodos:* paciente masculino de 2 meses de edad quien presenta múltiples anomalías congénitas. Hijo de padres no consanguíneos, producto embarazo gemelar con reabsorción de segundo embrión hacia la semana 10 de gestación, madre con rubeola a las 25 semanas de gestación, arteria umbilical única. Al examen físico se observa asimetría facial por hipoplasia hemicara izquierda, frente prominente, cejas escasas, plagiocefalia, fontanela anterior amplia, epicantos, fisuras antimongoloides, microtia izquierda, desviación de comisura labial hacia la izquierda, microretrognatia, paladar alto, hipoplasia hemitorax izquierdo, teletelia, criptorquidea izquierda, mano izquierda con pulgar pediculado. Cariotipo 45,XY,rob(13;14)(q10q10),del20qter. Cariotipo del padre 45,XY,rob(13;14)(q10q10). Cariotipo de la madre 46,XX. Cariotipo de la abuela paterna 45,XX,rob(13;14)(q10q10). *Discusión y conclusión:* las características de la microsomía hemifacial incluyen la deformación del pabellón auricular y una hipoplasia ipsilateral de la cara asociado a dermoides epibulbares y anomalías vertebrales. Los colobomas del parpado superior son frecuentes. Las deformidades del oído van desde apéndices preauriculares hasta atresia del canal auditivo externo, anomalías en la forma y tamaño del pabellón auricular e incluso anotia. La mayoría de los casos son esporádicos pero se han descrito familias con un patrón de herencia autosómico dominante y autosómico recesivo. En varios afectados se han reportado alteraciones cromosómicas. Se describe el caso clínico, se realiza una revisión de la literatura y se correlacionan los hallazgos.

## ENFERMEDAD POLIQUÍSTICA RENAL ASOCIADA A TRISOMÍA DEL CROMOSOMA X. REPORTE DE CASO

**Rivera-Nieto C<sup>1</sup>; Castro T<sup>1</sup>; Mateus-Arbeláez HE<sup>1</sup>; Ospina-Lagos SY<sup>1</sup>**

1 Universidad del Rosario.

Contacto: karitorivera@gmail.com

*Introducción:* la trisomía del X presenta un fenotipo variable causado por la presencia de un cromosoma X extra en mujeres (47,XXX). Tiene una incidencia de 1:1000 recién nacidas vivas. Algunas pacientes presentan un fenotipo leve o son asintomáticas. Las características físicas más comunes son talla alta, epicantos, hipotonía y clinodactilia. Pueden presentar malformaciones renales y

genitourinarias, falla ovárica prematura y convulsiones. Presentan retardo global del desarrollo psicomotor y del lenguaje; y trastornos en el aprendizaje. La enfermedad renal poliquística es una entidad caracterizada por múltiples quistes bilaterales a nivel renal e incluso otros órganos como hígado y vesícula seminal, entre otros. Puede también asociarse a anormalidades vasculares. Afecta aproximadamente 800 a 1000 personas a nivel mundial y es causa de enfermedad renal terminal. *Materiales y métodos:* paciente femenina, de 10 años de edad, con riñón poliquístico, trastorno en el aprendizaje, retardo en desarrollo psicomotor y del lenguaje. Antecedente de hipotonía congénita. Al examen físico se evidencia talla alta, fascies no aparentes, epicantos, aumento de la lordosis lumbar, dos fosetas sacras, clinodactilia del 5to dedo bilateral, habitus asténico y xeroderma generalizado.. Resonancia magnética cerebral dentro de límites normales. No compromiso hepático. Hija de padres no consanguíneos. Madre con falla renal secundaria a enfermedad poliquística renal, en diálisis desde hace dos años y en hígado se evidencia presencia de quistes. Hermano y tío materno afectados con enfermedad poliquística renal sin compromiso hepático. Cariotipo 47,XXX. *Discusión y conclusión:* la enfermedad poliquística renal puede asociarse a déficit cognitivo en un 12% de los pacientes secundario a trastornos vasculares cerebrales. En la paciente no se evidencia alteración a nivel de sistema nervioso central ni malformaciones vasculares a este nivel. La historia familiar y la presentación clínica es compatible con una enfermedad poliquística renal autosómica dominante la cual es causada por mutaciones en los genes PKD1 PKD2. La trisomía del X no se ha descrito asociada a riñón poliquístico. Esta cromosomopatía puede presentarse sin fenotipo característico y se asocia a trastornos en el lenguaje y de aprendizaje. Se presenta el caso, se revisa la literatura y se correlacionan los hallazgos.

## CONDRODISPLASIA DE GREBE EN UNA FAMILIA COLOMBIANA. REPORTE DE CASO

**Mateus-Arbeláez HM<sup>1</sup>; Ospina-Lagos SY<sup>1</sup>; Rivera-Nieto C<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Universidad del Rosario.

Contacto: heidi.mateus@urosario.edu.co

*Introducción:* la condrodisplasia de Grebe es una entidad autosómica recesiva que se caracteriza por una anormalidad severa de las extremidades y las articulaciones de las extremidades. La severidad del acortamiento de las extremidades progresiva en un gradiente de proximal a distal, siendo las manos y los pies los más afectados. Los dedos de las manos y los pies no tienen articulaciones y parecen apéndices de piel. En contraste, las estructuras del esqueleto axial y craneofaciales no se encuentran afectadas. *Materiales y métodos:* paciente femenina de 13 años de edad con talla baja patológica. Producto de segundo embarazo, talla al nacer 34 cm y peso al nacer 2550 gr. Antecedente de retardo en el desarrollo psicomotor. Al examen físico fascies no aparentes, acortamiento de los tres segmentos de las 4 extremidades siendo mayor en el segmento distal (acromesomelia), dedos de manos y pies en apéndices con uñas hiperconvexas, ausencia del gran artejo bilateral. Hermana de 23 años de edad con cuadro clínico igual, peso al nacer 2400 gr y talla al nacer 27 cm. Hijas de padres consanguíneos (primos en 3er grado). Dos tíos por línea materna afectados. Las características clínicas son compatibles con la condrodisplasia de Grebe. *Discusión: y conclusión:*

la condrodisplasia de Grebe se caracteriza clínicamente por enanismo severo con acromesomelia marcada y deformación de las cuatro extremidades. Radiológicamente se encuentra acortamiento y deformación de los huesos largos, fusión de los huesos del carpo y del tarso, ausencia de falanges medias y proximales. No existen anomalías craneofaciales ni vertebrales. Los heterocigotos tienen una estatura promedio y anomalías esqueléticas leves. Es causada por mutaciones en el gen GDF5 (CDMP1) que participa en la condrogénesis y osteogénesis. Se describe la familia, se realiza una amplia revisión de la literatura y se correlacionan los hallazgos clínicos.

## SÍNDROME MICRODUPLICACIÓN 22Q13. REPORTE DE CASO

**Mateus-Arbeláez HE<sup>1</sup>; Riaño-Moreno JC<sup>1</sup>; Rivera-Nieto C<sup>1</sup>; Ospina-Lagos SY<sup>1</sup>**

1 Universidad del Rosario.

Contacto: heidi.mateus@urosario.edu.co

*Introducción:* la microduplicación en 22q13.1–q13.3 fue descrita en el 2007 por Okamoto y colaboradores. Reportaron dos casos de pacientes femeninos menores de 5 años de edad con hipotonía congénita, retraso moderado en el desarrollo psicomotor, retraso en el crecimiento sin anomalías viscerales, y algunas características fenotípicas similares: cara redonda, frente prominente, hiper-telorismo, cejas arqueadas y fisuras antimongoloides. *Materiales y métodos:* paciente femenino de 12 años de edad, quien presenta retraso global del desarrollo, déficit cognitivo moderado, talla baja patológica y oftalmopatía. Peso y talla al nacer entre parámetros normales. Hija de padres no consanguíneos. Hermana con talla baja sin déficit cognitivo. Función tiroidea normal. Radiografía de huesos largos sin alteración. Hibridación Genómica Comparada array (aHGC) reporta duplicación de 0,720Mb en 22q13.31. *Discusión y conclusión:* la microduplicación 22q13.1 es causa de retraso en el desarrollo psicomotor y el pondoestatural, déficit cognitivo, hipoacusia y, en algunos casos, anomalías oculares. Sin embargo, presenta una amplia heterogeneidad clínica. En la región implicada se localiza el gen SHANK3 el cual codifica para una proteína multidominio que se encuentra en la densidad postsináptica, y se expresa durante la sinaptogénesis. La sobreexpresión de SHANK3 puede interferir en el desarrollo sináptico, llevando a las alteraciones cognitivas que presentan estos pacientes. Se presenta el caso, se revisa ampliamente la literatura y se discuten los hallazgos clínicos.

## ENFERMEDAD GRANULOMATOSA CRÓNICA RECESIVA LIGADA AL CROMOSOMA X: IDENTIFICACIÓN DE PORTADORA MEDIANTE TEST DE 1, 2,3-DIHIRORODAMINA

**Rivera-Nieto C<sup>1</sup>; Castro-Orostegui L<sup>1</sup>; Mateus-Arbeláez HE<sup>1</sup>; Pulido-Reyes F<sup>1</sup>; Forero M<sup>1</sup>; Parada-Palacios D<sup>1</sup>; Ospina-Lagos SY<sup>1</sup>**

1 Universidad del Rosario.

Contacto: karitorivera@gmail.com

*Introducción:* la enfermedad granulomatosa crónica (citocromo b negativo) es una inmunodeficiencia primaria que se caracteriza por un defecto de fagocitosis y tiene una incidencia de 1:250000 recién nacidos vivos. Es causada por una alteración funcional del complejo NADPH oxidasa de los fagocitos, el cual genera el “estallido respiratorio” liberando las especies reactivas del oxígeno (ROS). Es una entidad de herencia recesiva ligada al cromosoma X, causada por mutaciones en el gen CYBB que codifica para la proteína p91-phox. Las infecciones, linfadenopatías y lesiones granulomatosas son las manifestaciones clínicas más frecuentes. La oxidación de 1,2,3-dihidro-rodamina (1,2,3 DHR) es un método utilizado para el diagnóstico de esta entidad ya que mide la producción de iones superóxido. *Materiales y métodos:* paciente masculino de 5 años de edad con diagnóstico de enfermedad granulomatosa crónica realizado al año de edad mediante test de 1,2,3-DHR. Presenta múltiples infecciones recurrentes que han requerido manejo intrahospitalario. Hijo de padres no consanguíneos. No historia familiar. Al examen físico se evidencian adenopatías en la cadena cervical anterior. Se realiza test de 1,2,3-DHR en la madre y se identifica como portadora. Se realiza secuenciación del gen CYBB y se establece la presencia de la mutación c.15delT (p.V6X). En la madre se confirma el estado de portadora mediante el estudio molecular. *Discusión y conclusión:* el defecto de fagocitosis puede identificarse mediante diferentes técnicas analíticas. Una de estas técnicas es el test de 1,2,3-DHR. La 1,2,3-DHR es fagocitada por los neutrófilos y durante el estallido respiratorio es oxidada por el peróxido de hidrógeno a 1,2,3 rodamina, un compuesto verde fluorescente. La fluorescencia es una medida indirecta de la función de los neutrófilos. En los afectados no hay un estallido respiratorio efectivo por lo tanto la reacción fluorescencia no se efectúa. En las mujeres portadoras se observan dos poblaciones celulares una con fluorescencia y otra sin fluorescencia. El test de 1,2,3 DHR es efectivo para la detección de portadoras como lo comprobó los resultados obtenidos por biología molecular.

## MIOTONÍA DE THOMSEN: REPORTE DE UNA FAMILIA AFECTADA

**Rivera-Nieto C<sup>1</sup>; Castro-Orostegui L<sup>1</sup>; Mateus-Arbeláez HE<sup>1</sup>; Pulido-Reyes F<sup>1</sup>; Forero-González M<sup>1</sup>; Parada-Palacios D<sup>1</sup>; Ospina-Lagos SY<sup>1</sup>**

1 Universidad del Rosario.

Contacto: karitorivera@gmail.com

*Introducción:* la miotonía congénita (enfermedad de Thomsen) se caracteriza por una relajación muscular lenta asociada con una hiperexcitabilidad de las fibras musculares. Se hereda de manera autosómica dominante y es causada por mutaciones en el gen CLCN1 que codifica para el canal de cloro implicado en la repolarización de las células musculares. El cuadro clínico inicia en la infancia y se caracteriza por una miotonía, que frecuentemente es grave e incapacitante. Los afectados presentan una hipertrofia muscular característica. El diagnóstico clínico se confirma mediante electromiografía, que muestra descargas miotónicas asociadas con la hiperexcitabilidad de la membrana de la fibra muscular. *Materiales y métodos:* se presenta el caso de paciente masculino de 15 años de edad, con cuadro clínico que inicia desde los 8 años, consistente en Hijo de padres no consanguíneos. Madre y hermano presentan el mismo cuadro clínico. Al examen físico se evidencia aspecto atlético, fuerza 3/5 en manos y 4/5 en piernas, hiporreflexia generalizada, fenómeno miotónico e hipertonía generalizada. La miotonía disminuye con realizando contracciones musculares repetidas. Electromiografía evidencia descargas miotónicas. Análisis de expansión de tripletas en el gen DMPK normal. Se descarta distrofia miotónica. *Discusión y conclusión:* La prevalencia se estima en 1 entre 10/100.000. La miotonía presenta la particularidad de mejorar con el ejercicio (efecto de calentamiento). La forma de transmisión puede ser autosómica dominante (miotonía de Thomsen) o autosómica recesiva (miotonía de Becker). Ambas formas de la enfermedad están causadas por mutaciones de pérdida de función en el gen que codifica el canal cloro (CLCN1). Las pruebas de esfuerzo y en frío permiten una caracterización precisa de la miotonía y orientan el diagnóstico molecular. La identificación de mutaciones en el canal cloro es posible permitirá confirmar el diagnóstico clínico después de la realización de un EMG con prueba de esfuerzo y en frío. Debe proponerse un asesoramiento genético teniendo en cuenta que las mismas mutaciones pueden estar asociadas a ambos modos de transmisión: dominante y recesivo, dependiendo de la familia analizada.

## 47,XXX,DUP(1)(Q22). REPORTE DE CASO

**Rivera-Nieto C<sup>1</sup>; Contreras N<sup>1</sup>; Mateus-Arbeláez HE<sup>1</sup>; Ospina-Lagos SY<sup>1</sup>**

1 Universidad del Rosario.

Contacto: heidi.mateus@urosario.edu.co

*Introducción:* La trisomía del cromosoma X, es una de las más frecuentes aneuploidías en niñas recién nacidas, ya que ocurre en 1/1000 recién nacidas vivas. Esta entidad fue descrita por primera

vez en 1.959 en una mujer de 35 años, con habilidades intelectuales normales quien cursaba con amenorrea secundaria a partir de los 19 años. Desde su descripción se han reportados cientos de casos en los que se observa que la gran mayoría de estas niñas son fenotípicamente normales y solo unas pocas con cariotipo 47,XXX presentan malformaciones congénitas. *Materiales y métodos:* paciente de sexo femenino con baja talla, discapacidad cognitiva y fenotipo particular dado por frente amplia, fisuras antimongoloides, ptosis palpebral bilateral, puente nasal prominente, dientes apiñados, clinodactilia del quinto dedo e hipoplasia del 3°, 4° y 5° metatarsianos y con cariotipo 46,XX,dup(1)(q22). *Discusión y Conclusión:* se presenta por primera vez una paciente con una duplicación de 1q22 asociado a la trisomía del X. Esta alteración cromosómica estructural no ha sido reportada en la literatura. Se presenta el caso clínico, se revisa la literatura y se correlacionan los hallazgos.

## HALLAZGOS CLÍNICOS Y RADIOLÓGICOS DEL SÍNDROME HADJU-CHENEY. REPORTE DE CASO

**Rivera-Nieto C<sup>1</sup>; Mateus-Arbeláez HE<sup>1</sup>; Ospina-Lagos SY<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Universidad del Rosario.

Contacto: heidi.mateus@urosario.edu.co

*Introducción:* El síndrome Hadju-Cheney es una displasia esquelética que se caracteriza por talla baja proporcionada, anomalías dentales, fascies toscas y dismorficas, encurvamiento de los huesos largos y anomalías vertebrales. Las características faciales incluyen hipertelorismo, cejas pobladas, micrognatia, boca pequeña con anomalías dentales, pabellones auriculares de implantación baja y cuello corto. Hay daño óseo progresivo y localizado, acroosteólisis de las falanges distales y osteoporosis generalizada. También pueden estar presentes hipoacusia, quistes renales y anomalías cardiovasculares. *Materiales y métodos:* paciente femenina de 36 años de edad con talla baja, fracturas patológicas en huesos largos y vertebras y anodontia desde los 23 años de edad. Antecedente de persistencia de la sutura metópica. En estudio radiológico se identifican huesos wormianos, reabsorción parcial de las falanges distales en las manos y de la distal del grueso artejo, disminución del tamaño de los cuerpos vertebrales con fracturas por acuñamiento en T3 y T4. Densitometría ósea establece la presencia de osteoporosis. Al examen físico talla baja asimétrica, fascies típicas, aumento del diámetro anteroposterior del tórax, hipercifosis torácica. Acortamiento del cuarto y quinto dedo bilateral en manos y pies, deformidad de las articulaciones interfalangicas en manos. Relación segmento superior: segmento inferior disminuida. *Discusión y conclusión:* el síndrome Hadju-Cheney se caracteriza por una acroosteólisis de las falanges distales asociada a anomalía en los dedos, cambios craneofaciales característicos, anomalías dentales y talla baja proporcionada. Las características clínicas y radiológicas se desarrollan y progresan con la edad. Presentan osteoporosis. Se hereda de manera autosómica dominante y su incidencia es desconocida. Es causado por mutaciones en exón 34 del gen NOTCH2. Se describe el caso clínico, se realiza una amplia revisión de la literatura y se correlacionan los hallazgos.

## SÍNDROME BOHRING-OPITZ: REPORTE DE PRIMER CASO EN COLOMBIA

**Rivera-Nieto C<sup>1</sup>; Agudelo A<sup>1</sup>; Mateus-Arbeláez HE<sup>1</sup>; Ospina-Lagos SY<sup>1</sup>**

1 Universidad del Rosario.

Contacto: karitorivera@gmail.com

**Introducción:** Un tipo de trigonocefalia asociada a retardo en el crecimiento intrauterino, frente estrecha e hirsuta, nevus flámeus, proptosis ocular, labio y paladar fisurados, alteraciones de las extremidades, retardo severo del desarrollo psicomotor, dificultades para la alimentación, alteraciones cerebrales y pezones extranumerarios, hacen parte del síndrome Bohring-Opitz, descrito en 1999 por Bohring *et al.* Recientemente, se describió al gen ASXL1 como causal de la entidad, hallando mutaciones nonsense heterocigotas, en 7 de 13 pacientes con el fenotipo completo. **Materiales y métodos:** paciente de sexo masculino con hemangioma plano, fenotipo particular, paladar hendido, polidactilia preaxial e implantación baja del pulgar. Además presenta hipotonía, miopía de alto grado y convulsiones de difícil manejo. RMN cerebral: atrofia cerebral y dilatación ventricular. Potenciales evocados auditivos con ausencia de respuesta en ambos oídos con estimulación y cambios de polaridad hasta 97 db. Deformidad de tórax en quilla, cardiopatía CIA tipo ostium secundum. Columna, con hemivertebras de T1 a T5 y t7. **Discusión y conclusión:** Se han descrito 3 criterios diagnósticos mayores, a saber: facies características, contracturas de los miembros superiores y dificultades severas para la alimentación, los cuales están presentes en nuestro paciente, además de otras características descritas en los sujetos con la entidad, como las alteraciones cerebrales, la hipoacusia, alteraciones en los genitales las alteraciones oftalmológicas como la miopía de alto grado. Así mismo, hay casos descritos de convulsiones de difícil manejo, con estatus epilépticos, como se ha presentado en nuestro paciente, lo cual favorece el retardo en el desarrollo psicomotor. El paciente descrito reúne los criterios mayores para la entidad y presenta otras de los hallazgos descritas en otros casos, lo cual confirma el diagnóstico clínico de la entidad. Se revisa la literatura y se describen los fenotipos.

## EXPRESIVIDAD VARIABLE EN UNA GRAN FAMILIA CON CATARATA CONGÉNITA AUTOSÓMICA DOMINANTE

**Rivera-Nieto C<sup>1</sup>; Gálvez M<sup>1</sup>; Mateus-Arbeláez HE<sup>1</sup>; Ospina-Lagos SY<sup>1</sup>**

1 Universidad del Rosario.

Contacto: karitorivera@gmail.com

**Introducción:** La catarata congénita es una enfermedad caracterizada por opacidad del cristalino o lente intraocular, que se presenta desde el nacimiento o en los 3 primeros meses de vida. Es una entidad poco frecuente y se han descrito familias con catarata congénita de herencia ligada al X, autosómica recesiva y autosómica dominante. **Materiales y métodos:** presentamos una gran familia con catarata congénita que se hereda de manera autosómica dominante con expresividad variable. El caso índice es una paciente femenina de 8 años de edad que consulta por catarata congénita

bilateral, su padre, una de sus tías paternas, su abuela paterna, su bisabuelo paterno y sus tíos y tíos abuelas paternas han presentado catarata congénita. También son afectados varios primos en segundo grado de consanguinidad, uno de ellos tiene una hija afectada con esta enfermedad. Ninguno de los familiares sanos tiene hijos con catarata congénita. Se describe en esta familia expresividad variable de la enfermedad, ya que los miembros de esta familia han presentado diferentes grados de severidad de la catarata, algunos de presentación bilateral y otros unilateral. *Discusión y conclusión:* con respecto a la catarata congénita de herencia autosómica dominante, se han asociado mutaciones en varios loci con la aparición de esta entidad como 3q22.1, 11p13 y 12q13.3, relacionados con las formas congénitas o juvenil de inicio tardío y polimórfica-lamelar respectivamente. La catarata congénita puede estar presente de forma aislada o asociada a signos y síntomas pertenecientes a un síndrome específico como Síndrome de Lowe, Síndrome de Alport, Miotrofia Miotónica entre otros. Además se debe descartar infecciones durante el desarrollo del embarazo que puedan ocasionar catarata congénita como Rubéola, Herpes Simple, Citomegalovirus, o Toxoplasmosis. El caso presentado es de gran interés, ya que soporta la herencia dominante descrita para esta entidad, demostrado por la afectación de cuatro generaciones seguidas, con varios afectados en cada generación, y no transmisión de la enfermedad por aquellos miembros sanos.

## SINDACTILIA CON MACRODACTILIA BILATERAL NO SINDRÓMICA

**Rivera-Nieto C<sup>1</sup>; Gálvez M<sup>1</sup>; Mateus-Arbeláez HE<sup>1</sup>; Ospina-Lagos SY<sup>1</sup>**

1 Universidad del Rosario

Contacto: karitorivera@gmail.com

*Introducción:* La macrodactilia es una anomalía congénita que se presenta con mayor frecuencia en manos que en pies, y compromete generalmente el territorio del nervio mediano. La mayoría de los casos son unilaterales o sindrómicos. *Materiales y métodos:* se presenta el caso de una paciente femenina de 1 año de edad con macrodactilia y sindactilia cutánea congénita del tercer y cuarto dedo de mano derecha asociado a macrodactilia del cuarto y quinto dedo de la mano izquierda. No existe historia familiar ni consanguinidad en los padres, no hay antecedentes prenatales ni perinatales. Las radiografías de manos evidencian aumento del tamaño (diámetro y longitud) de las tres falanges del tercer y cuarto dedo de ambas manos y sindactilia cutánea de tercer y cuarto dedo de mano derecha. *Discusión y conclusión:* la macrodactilia aislada es una de las anomalías congénitas de la mano menos frecuentes. En la mayoría de los casos se trata de una condición unilateral, que en la mano afecta predominantemente el territorio del nervio mediano, involucrando el primer y segundo dedo. Frecuentemente la macrodactilia hace parte de un síndrome de sobrecrecimiento, en los que se encuentran asimetrías corporales, con o sin organomegalías, entre otros hallazgos. En este caso, se reporta un caso de macrodactilia bilateral aislada con sindactilia cutánea derecha, que compromete dedos del territorio cubital. Hasta la fecha, pocos casos de macrodactilia aislada bilateral han sido reportados. Reportamos el caso de una macrodactilia bilateral aislada con sin-

dactilia cutánea derecha, con compromiso de dedos en el territorio cubital, lo cual hace aún más inusual el caso.

## PACIENTE CON SÍNDROME 18Q: REPORTE DE CASO

**Rivera-Nieto C<sup>1</sup>; Gálvez M<sup>1</sup>; Mateus-Arbeláez HE<sup>1</sup>; Ospina-Lagos SY<sup>1</sup>**

1 Universidad del Rosario.

Contacto: karitorivera@gmail.com

*Introducción:* El síndrome 18q es causado por una delección del brazo largo del cromosoma 18 que varía en tamaño. Los pacientes con esta delección presentan un cuadro clínico amplio y variable en relación con el tamaño de la delección. Este síndrome se presenta en aproximadamente 1 de cada 40.000 nacidos vivos. *Materiales y métodos:* se trata de una paciente femenina de 19 meses, retraso en el desarrollo psicomotor leve. Al examen físico se encuentran paciente con braquicefalia, hipoplasia mediodacial, frente amplia y prominente, cejas pobladas, fisuras antimongoloides, telecanto, epicantos, conducto auditivo externo estrecho, boca en carpa, micrognatia, hendidura plantar bilateral, aumento de la distancia entre primer y segundo artejos bilateral, talón prominente bilateral. Cariotipo: 46,XX,del(18)(q22). *Discusión y conclusión:* el Síndrome 18q- se caracteriza por déficit cognitivo, talla baja secundaria a deficiencia de hormona de crecimiento, microcefalia, hipoplasia mediodacial, telecanto, anomalías de oído externo que incluyen atresia aural, alteraciones del paladar, boca en carpa, criptorquidia. Se han descrito algunas alteraciones cardíacas como efectos septales auriculares y ventriculares, estenosis pulmonar, y también malformaciones renales. Algunos pacientes presentan disminución en los niveles de Inmunoglobulina A, lo que predispone a infecciones respiratorias recurrentes. También es frecuente encontrar protoporfiria eritropoyética, hipotiroidismo, retraso en la pubertad y anemia perniciosa. Además se puede evidenciar leucodistrofia en la resonancia cerebral. Se describen los hallazgos clínicos del paciente y se compara con reportes previos de pacientes con este síndrome.

## PACIENTE CON OFTALMOPLEJÍA EXTERNA PROGRESIVA ASOCIADA A FALLA OVÁRICA PREMATURA

**Rivera-Nieto C<sup>1</sup>; Gálvez, M<sup>1</sup>; Mateus-Arbeláez HE<sup>1</sup>; Ospina-Lagos SY<sup>1</sup>**

1 Universidad del Rosario.

Contacto: karitorivera@gmail.com

*Introducción:* La oftalmoplejía externa progresiva se caracteriza por debilidad de los músculos externos del ojo de inicio en la edad adulta, asociado a signos variables como hipoacusia, depresión, hipogonadismo y parkinsonismo. Se han descrito casos de herencia autosómica recesiva y autosómica dominante. Muchas veces esta entidad se acompaña de debilidad muscular generalizada e intolerancia al ejercicio. Se han descrito delecciones en el DNA mitocondrial causantes de esta

entidad. *Materiales y métodos:* paciente femenina de 57 años con cuadro clínico de pérdida de la agudeza visual, ptosis palpebral y estrabismo del ojo derecho que requiere corrección quirúrgica. Posteriormente presenta ptosis del otro ojo, discreta afección miopática y CPK levemente aumentada. La biopsia de músculo recto de ojo derecho muestra cambios sugestivos de enfermedad mitocondrial. Potenciales visuales anormales a la estimulación independiente; compromiso bilateral mielínico por compromiso del receptor nervio óptico y/o proyección de la vía visual. Asociado al cuadro, la paciente presenta falla ovárica prematura. *Discusión y conclusión:* Se trata de una paciente con una entidad de baja frecuencia, que presenta las características clínicas y paraclínicas características de la enfermedad. Consideramos que por la historia familiar se trata de una oftalmoplejía externa que por su asociación con la falla ovárica prematura probablemente sea consecuencia de mutaciones en el gen POLG. Se compara con caso previo reportado en la literatura. La paciente presenta una oftalmoplejía externa progresiva asociada a falla ovárica sin mutaciones en el ADN mitocondrial, pro la asociación se postula como gen candidato el POLG.

## REPORTE DE PORTADORAS SINTOMÁTICAS EN FAMILIA CON MIOPATÍA CENTRONUCLEAR LIGADA AL X

**Rivera-Nieto C<sup>1</sup>; Arteaga O<sup>1</sup>; Mateus-Arbeláez HE<sup>1</sup>; Ospina-Lagos SY<sup>1</sup>**

1 Universidad del Rosario.

Contacto: heidi.mateus@urosario.edu.co

*Introducción:* La miopatía centronuclear ligada al X (XLMTM, OMIM:310400) es una entidad de inicio congénito causada por mutaciones en el gen MTM1. En comparación con otras miopatías, los pacientes con esta patología tienen una presentación clínica altamente homogénea. Los hombres afectados padecen de hipotonía generalizada severa, debilidad e insuficiencia respiratoria progresiva inicio temprano. *Materiales y métodos:* paciente femenina de 12 años de edad con cuadro clínico de mialgias e incapacidad para realizar ejercicio, con antecedente de hermano hemigigoto para la mutación IVS11-10 A>G en el gen MTM1. Al examen físico se evidencia ptosis palpebral, eversión del párpado inferior izquierdo y debilidad muscular leve en miembros inferiores. Madre con debilidad muscular leve en miembros inferiores. El análisis molecular, en la paciente y su madre, permitió confirmar el estado de portadora sintomática de la mutación. *Discusión y conclusión:* se presenta el caso de dos mujeres portadoras sintomáticas de XLMTM. Aunque la mayoría de las mujeres portadoras heterocigotas se han descrito como asintomáticas, se han reportado un reducido número de casos de pacientes femeninas sintomáticas para la enfermedad. Entre las mutaciones causantes de la entidad se han descrito inserciones/delecciones, mutaciones nonsense, missense y del sitio de splicing. La mutación encontrada en la paciente ha sido descrita como patogénica, resultando en la generación de un nuevo sitio de splicing y la inserción de 3 aminoácidos en una región altamente conservada ubicada entre dos dominios críticos en la función de la proteína miotubularina encargada de la desfosforilación de fosfolípidos e involucrados en el mantenimiento de las fibras musculares. A pesar de que la XLMTM constituye una entidad relativamente poco frecuente, puede constituir una causa de miopatía congénita de

particular importancia en varones. Las mujeres heterocigotas pueden ser portadoras sintomáticas de la enfermedad por lo que el hallazgo de mujeres afectadas no debe descartar la existencia de esta entidad en pacientes con sospecha clínica de la entidad.

## REPORTE DE CASO: DELECIÓN 6Q25-27

**Rivera-Nieto C<sup>1</sup>; Arteaga O<sup>1</sup>; Mateus-Arbeláez HE<sup>1</sup>; Ospina-Lagos SY<sup>1</sup>**

1 Universidad del Rosario

Contacto: solospina@yahoo.es

*Introducción:* Las delecciones intersticiales en 6q son raras, desde los primeros casos reportados en 1975, cerca de 69 casos se han reportado en la literatura. Los fenotipos clínicos descritos son variables pero las técnicas de citogenética molecular han tenido un gran avance en identificar regiones críticas que permiten establecer una correlación genotipo-fenotipo. *Materiales y métodos:* paciente masculino de 19 meses producto de embarazo con restricción de crecimiento intrauterino, y parto pretérmino. Hospitalizaciones múltiples por neumonía recurrente y diagnóstico de hipotiroidismo. En los hallazgos paraclínicos se encuentra microcefalia, retraso de la mielinización, ventriculomegalia e hipoacusia conductiva derecha. Antecedentes de retraso en el desarrollo psicomotor sin antecedentes familiares de importancia. Al examen físico se evidencia microcefalia severa, hipotelorismo, estrabismo alternante, nariz bulbosa, cuello corto y retraso severo del desarrollo pondo-estatural. Por múltiples anormalidades mayores y retraso en el desarrollo psicomotor se solicita HGC-A, la cual muestra delección 6q25-27. *Discusión y conclusión:* de manera reciente gracias al uso regular de estudios de citogenética molecular y a la consolidación de bases de datos de citogenética se han logrado caracterizar un gran número de síndromes que por su baja frecuencia podría haber parecido muy difícil en épocas anteriores. La delección encontrada en el paciente comparte la región con un síndrome descrito de manera reciente en 4 pacientes en los que la región critica delecionada fue 6q25.2–q25.3, como hallazgos fenotípicos comunes se reportan microcefalia, retraso en el desarrollo, hallazgos dismórficos en cara como hipotelorismo, anormalidades en nariz, hipoacusia neurosensorial o conductiva y agenesia del cuerpo calloso, todos estos hallazgos a excepción del ultimo encontrados en el paciente reportado. Aunque la región delecionada involucra un gran número de genes, el fenotipo encontrado en los otros casos se ha asociado en particular a los genes TIAM2, SYNJ2 y NOX3, los dos primeros involucrados en el desarrollo neuronal normal; el ultimo involucrado en el desarrollo del aparato vestibular. La delección 6q25-27, encontrada en el paciente es compatible con el síndrome descrito previamente, caracterizado por microcefalia, retraso en el desarrollo psicomotor, dismorfismo facial e hipoacusia.

## HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA CAUSADA POR DÉFICIT DE 3-BETA-HIDROXIESTEROIDE DESHIDROGENASA

**Rivera-Nieto C<sup>1</sup>; Mateus-Arbeláez HE<sup>1</sup>; Ospina-Lagos SY<sup>1</sup>**

1 Universidad del Rosario.

Contacto: karitorivera@gmail.com

*Introducción:* en la hiperplasia suprarrenal congénita hay una alteración en esteroidogénesis del cortisol debido a la deficiencia de alguna de la enzimas que participan en dicha síntesis. La deficiencia de 3-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa es una forma poco frecuente de hiperplasia suprarrenal congénita que altera la síntesis de todos los esteroides (corticoideos, minerales, corticoides y andrógenos) tanto a nivel suprarrenal como gonadal. La forma clásica tiene un cuadro clínico muy severo con insuficiencia suprarrenal y pérdida de sal. *Materiales y métodos:* paciente femenina de 17 años de edad quien presenta talla baja, menometrorragia e hirsutismo. Adrenarquia y pubarquia temprana. No ambigüedad genital. Al examen físico se evidencia talla baja, fascies no aparentes, vello facial, mamas tanner 3, manos y pies pequeños, deformidad de Madelung derecha e hirsutismo. Ecografía pélvica reporta ovario poliquístico. Niveles de FSH, LH y estrógenos normales. Prolactina normal. Se sospecha hiperplasia suprarrenal congénita y se solicitan paraclínicos. Niveles de 17 hidroxiprogesterona normales, aumento en los niveles de dehidroepiandrosterona (DHEA). Se considera que el cuadro clínico es sugestivo de hiperplasia suprarrenal congénita causada por deficiencia de 3-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa. *Discusión y conclusión:* la deficiencia de 3-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa es una forma de hiperplasia suprarrenal congénita que presenta menor o ninguna virilización a diferencia de la causada por deficiencia de la enzima 21-hidroxilasa. Puede presentar pérdida de sal. Es causada por mutaciones en el gen HSD3B2 y se hereda de forma autosómica recesiva. Los varones presentan poca virilización por alteración en la síntesis de testosterona. En mujeres se puede asociar a ovario poliquístico. Los niveles de 17 hidroxiprogesterona se encuentran normales. Tiene una gran variabilidad clínica. La forma no clásica es muy poco frecuente. Se presenta y se discute el caso, se revisa ampliamente la literatura y se correlaciona con los hallazgos clínicos.

## PACIENTE CON MICRODELECIÓN 1P36 Y 15Q23-Q24: REPORTE DE CASO

**Rivera-Nieto C<sup>1</sup>; Agudelo A<sup>1</sup>; Mateus-Arbeláez HE<sup>1</sup>; Ospina-Lagos SY<sup>1</sup>**

1 Universidad del Rosario.

Contacto: heidi.mateus@urosario.edu.co

*Introducción:* la monosomía 1p36 es un síndrome ampliamente descrito, causado por una delección heterocigota de la parte más distal del brazo corto del cromosoma 1, con una frecuencia de 1 en cada 5000 RNV, es la causante del 1.2% de los casos de déficit cognitivo sin causa aparente. Ade-

más del déficit cognitivo, alteraciones comportamentales, facies características: microcefalia, bráquicefalia, fontanelas amplias, enoftalmos, puente nasal plano y mentón prominente y cardiopatía congénita. El síndrome de delección del cromosoma 15q24, también ha sido descrito clínicamente y esta dado por una delección heterocigota en al brazo largo del cromosoma 15. Además de los hallazgos fenotípicos, esos pacientes cursan con déficit cognitivo y alteraciones del espectro autista. *Materiales y métodos:* paciente masculino de 23 meses de vida, con retardo global del desarrollo, microcefalia, fenotipo particular con algunas anomalías menores al examen físico. HGC-ARRAY, la cual evidencia delección 15q23-q24 de 2.89 MB, asociada a una microdelección 1p36-33, dentro de la región crítica que se asocia a síndrome de microdelección 1p36. *Discusión y conclusión:* la monosomía parcial del brazo corto del cromosoma 1 y la microdelección del brazo largo del cromosoma 15, son síndrome claramente caracterizados y ampliamente descritos en la literatura, con características clínicas y fenotípicas propias de cada uno. A la fecha, no se han reportado en la literatura casos de pacientes con las dos delecciones que presenta nuestro paciente. En él se encontraron delecciones tanto en 1p36, como en 15q23-q24, con hallazgos clínicos de predominio correspondientes al síndrome de monosomía parcial del brazo corto del cromosoma 1, como el retardo el desarrollo psicomotor, en especial del lenguaje, e hipotonía, además de algunas características faciales. A pesar de ello, el paciente no reúne todos los signos clínicos de un u otra entidad. Gracias a las nuevas tecnologías como la secuenciación de siguiente generación y los arrays para hibridación genómica comparada, se han obtenido diagnósticos más detallados de cada paciente y es de gran utilidad, sobretodo en pacientes en quienes el fenotipo y el cuadro clínico no es típico de ninguna entidad descrita, como se evidenció en este caso.

## SÍNDROME DE MICRODELECIÓN 16P12.1 REPORTE DE CASO

**Rivera-Nieto C<sup>1</sup>; Gálvez M<sup>1</sup>; Mateus-Arbeláez HE<sup>1</sup>; Ospina-Lagos SY<sup>1</sup>**

1 Universidad del Rosario.

Contacto: heidi.mateus@urosario.edu.co

*Introducción:* el síndrome de microdelección 16p11.2-p12.2 fue descrito inicialmente por Ballif y colaboradores en el 2007; se caracteriza por discapacidad intelectual moderada, características dismorficas, retraso severo del desarrollo del lenguaje e hiperactividad con déficit de atención sin características del espectro autista. Dentro de las características físicas se encuentran una cara aplanada, fisuras palpebrales anti-mongoloides, implantación baja de los pabellones auriculares, defectos cardíacos, baja estatura, hipotonía y anomalías menores en manos y pies. *Materiales y métodos:* se describe el caso de un paciente masculino de 5 años quien cursa con cuadro de retardo del desarrollo psicomotor, talla baja patológica, malformaciones cardíacas y en manos y pies, en quien debido a los hallazgos físicos se realiza aCGH el cual reporta microdelección de 135pb en la región 16p12.1 dentro de la denominada región critica del síndrome de delección 16p11.2-p12.2. *Discusión y conclusión:* la región perocéntrica del cromosoma 16, específicamente la que involucra a 16p12-p11, es una región estructuralmente compleja rica en secuencias repetitivas, llevándola a una susceptibilidad a delecciones y otros rearreglos. Existen varios fenotipos asocia-

dos a variaciones en esta region, particularmente una delección recurrente de 520kb en 16p12.1 la cual se asocia a retraso en el desarrollo y dismorfismo cráneo- facial y una delección de 220-kb en 16p11.2 asociado a obesidad aislada y obesidad con retraso del desarrollo. Se comparan los hallazgos con reportes previos de delecciones en esta región, comparando las zonas delecionadas y el fenotipo clínico del paciente.

## DISFIBRINOGENEMIA EN PACIENTE COLOMBIANO. REPORTE DE CASO

**Rivera-Nieto C<sup>1</sup>; Riaño-Moreno JC<sup>1</sup>; Mateus-Arbeláez HE<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Universidad del Rosario.

Contacto: heidi.mateus@urosario.edu.co

**Introducción:** El fibrinógeno es una molécula formada por dos subunidades. Cada una de las subunidades consiste en tres polipetidos (Alfa, Beta y Gamma) los cuales son codificados por tres genes diferentes localizados en el brazo largo del cromosoma 4. El paso final de la cascada de coagulación es la conversión del fibrinógeno soluble en un polímero de fibrina insoluble. Esta conversión es mediada por la trombina, llevando a la liberación de fibrinopéptido A, el cual tiene afinidad por otras moléculas de fibrina y lleva a la polimerización de esta. El polímero en crecimiento es reforzado por la acción del Factor XIII, el cual se une covalentemente con las cadenas de fibrina. El polímero de fibrina es esencial para la estabilización del tapón de plaquetas. **Materiales y métodos:** paciente masculino de 2 años de edad quien presentó evento cerebrovascular isquémico extenso en territorio de las arterias cerebral media, temporales y parietales izquierdas. Actualmente con cuadro convulsivo focal refractario al tratamiento, hemiparesia y hemiplejia derechas. Electroencefalograma anormal por actividad lenta focal derecha de predominio temporal. Hijo de padres no consanguíneos. Hermano de 21 años sano. Madre presenta aborto. Se sospecha trombofilia. Recuento de plaquetas y hemograma normales. Antitrombina III, proteína C, factor VIII, factor XII y factor V de Leiden sin alteraciones. Ácido láctico normal. Factor XIII, fibrinógenos y homocisteína en sangre disminuidos. La disminución de los fibrinógenos y del factor XIII es sugestivo de disfibrinogenemia. **Discusión y conclusión:** La disfibrinogenemias son un grupo de alteraciones hematológicas poco frecuentes que se caracterizan por sangrado anormal o formación de trombos. Presentan alteración en la estructura de los fibrinógenos, debido a mutaciones en los genes FGA, FGB y FGG. Se heredan de forma autosómica dominante. Se han reportado mas de 300 variantes alélicas y fenotípicas relacionadas con estas enfermedades. Se presenta el caso, se revisa la literatura y se correlaciona con los hallazgos clínicos.

## FALLA OVÁRICA PREMATURA EN UNA PACIENTE CON CARIOTIPO 46,X,t(X;1)(Q24;Q23). REPORTE DE CASO

**Rivera-Nieto C<sup>1</sup>; Mateus-Arbeláez HE<sup>1</sup>; Ospina-Lagos SY<sup>1</sup>**

1 Universidad del Rosario.

Contacto: karitorivera@gmail.com

*Introducción:* La falla ovárica prematura (POF) definida por la asociación de amenorrea, deficiencia de esteroides sexuales y niveles elevados de gonadropinas en mujeres antes de los 40 años. Tiene una incidencia de 1/100 mujeres a la edad de 40 años. Diversas etiologías han sido asociadas a POF, entre las que se encuentran las alteraciones cromosómicas. *Materiales y métodos:* paciente femenina de 26 años de edad quien presenta ciclos irregulares desde la menarquia, menometrorragia e infertilidad. Niveles de FSH y LH elevados. Niveles de estrógenos disminuidos. Lo anterior es sugestivo de falla ovárica prematura. Madre con ciclos irregulares, falla ovárica prematura e historia de pérdida de la gestación. Al examen físico sin fenotipo particular. Cariotipo 46,X,t(x;1) (q24;q23). *Discusión y conclusión:* las alteraciones cromosómicas que involucren a Xq24, como monosomías parciales o totales del cromosoma X y translocaciones entre X y autosomas, se han visto asociadas a amenorrea primaria y disfunción de los ovarios. Algunos de los rearranglos cromosómicos localizados dentro de la región Xq13 – q26 sugieren la existencia de una región crítica para POF. Se considera que la translocación reportada es responsable del cuadro clínico de la paciente. Se presenta al caso, se revisa la literatura y se correlacionan los hallazgos clínicos.

## TRISOMIA PARCIAL 1p36 REPORTE DE CASO

**Rivera-Nieto C<sup>1</sup>; Rico, L<sup>1</sup>; Mateus-Arbeláez HE<sup>1</sup>; Ospina-Lagos SY<sup>1</sup>**

Universidad del Rosario

Contacto: heidi.mateus@urosario.edu.co

*Introducción:* existen pocos casos reportados en la literatura sobre la trisomia parcial del 1p, que se caracteriza por presencia de craneosinostosis, estrechamiento bitemporal, blefarofimosis y déficit cognitivo, también desproporción en extremidades. *Materiales y métodos:* paciente masculino de 6 años con crisis de ausencias desde 1 año de vida, retraso en desarrollo psicomotor, microcefalia con plagiocefalia, puente nasal deprimido, filtro largo y borrado, paladar alto, orejas simplificadas de implantación baja, pectum excavatum, escoliosis severa de concavidad izquierda, pie valgo bilateral. Se realiza HGC array encontrando trisomia 1p36. *Discusión y conclusión:* paciente que cursa con discapacidad cognitiva severa, fenotipo particular y susceptibilidad a cuadros respiratorios secundarios a su hipotonía, en quien se encuentra trisomia parcial 1p36.2. Los genes que se encuentran en esta región han sido involucrados en procesos de neurodesarrollo y cierre de suturas, también con el desarrollo de las extremidades, por lo que el cuadro clínico se lleva a

considerar este diagnóstico y posteriormente es confirmada esta cromosomopatía. Paciente con anomalías menores asociadas a retraso global del desarrollo en quien la HGC array demuestra una trisomía 1p36, se compara el caso con reporte previos de la literatura y se analiza la región duplicada.

## PACIENTE CON DELECIÓN 2Q36.11-Q36.3. REPORTE DE CASO

**Rivera-Nieto C<sup>1</sup>; Riaño-Moreno JC<sup>1</sup>; Mateus-Arbeláez HE<sup>1</sup>; Ospina-Lagos SY<sup>1</sup>**

1 Universidad del Rosario.

Contacto: heidi.mateus@urosario.edu.co

*Introducción:* El brazo largo del cromosoma 2 en una estructura única, con un sitio de fusión en ancestral de dos regiones subteloméricas en primates en 2q13 y una región subtelomérica duplicada rica en islas CpG. Estas particularidades han sido consideradas como posibles “puntos calientes” para rearreglos estructurales los cuales se han asociados a múltiples fenotipos. Se han reportado menos de 70 casos clínicos por delección 2q terminal. *Materiales y métodos:* paciente femenino de 1 año de edad con antecedente de restricción de crecimiento intrauterino, talla y peso bajos al nacer. Presenta microsomía, microcefalia, fascies dismórficas, retracciones en dedos, sindactilia en manos bilateral y foseta sacra. Hija de padres no consanguíneos, sanos. Hibridación Genómica Comparada array (aHGC) reporta delección de 8102 Mb, en 2q35-q36.3 y delección en 14q21.3. Se realiza aHGC en ambos padres y la delección 14q21.3 es heredada del padre. *Discusión:* y *Conclusión:* en los casos descritos con delección 2q terminal, la mayoría de los pacientes presentan delecciones en 2q37.3 cuyo fenotipo ha sido bien caracterizado. Las delecciones en 2q35-q36 han sido menos reportadas y aunque su fenotipo aún no se ha establecido claramente, el 95% de los pacientes presenta retraso en el desarrollo psicomotor y déficit cognitivo. Otras características encontradas son comportamiento autista, paladar alto, cardiopatías congénitas, anomalías faciales, malformaciones renales y en manos. El locus 2q36 se ha asociado con síndrome F o disgenesia acropectorovertebral y progresión del carcinoma cervical.

## MICRODELECIÓN 15Q26.3 EN PACIENTE CON MÚLTIPLES ANOMALÍAS CONGÉNITAS

**Rivera-Nieto C<sup>1</sup>; Gálvez M<sup>1</sup>; Mateus-Arbeláez HE<sup>1</sup>; Ospina-Lagos SY<sup>1</sup>**

1 Universidad del Rosario

Contacto: karitorivera@gmail.com

*Introducción:* El síndrome 15q26-qter es un síndrome de genes contiguos caracterizado por múltiples anomalías congénitas como base nasal ancha, epicantos, blefarofimosis, estrabismo, orejas de implantación baja, displásicas, hipoacusia y defectos del septo atrial, asociado a déficit cognitivo moderado a severo. Además los pacientes afectados presentan braquidactilia con pulgares

pequeños y pie equinovaro. También se han descrito anormalidades renales, hipoplasia pulmonar, y retardo del crecimiento intrauterino. Materiales y métodos: se trata de paciente femenina con atresia esofágica, Ductus Arterioso Persistente, agenesia renal derecha y lesiones múltiples en ganglios basales quien fallece a los pocos meses de vida por complicaciones postquirúrgicas de la corrección esofágica. Al examen físico se encuentra dolicocefalia, suturas cabalgadas con fontanelas permeables, fascies planas, cejas escasas, sisuras antimongoloides, nariz de base ancha, dorso deprimido, narinas antevertidas, filtro corto, labios delgados con comisuras hacia abajo, microrretrognatia, orejas de implantación discretamente bajas, cuello corto, tórax ancho, abdomen blando, genitales femeninos, ano de implantación anterior e imperforado, mano derecha con pulgar no articulado, pulgar izquierdo de implantación proximal alta, camptodactilia y sindactilia cutánea bilateral, pie izquierdo con desviación en valgo. Se realiza hibridación genómica comparada array que reporta una delección de 4126-4328 MB en la región 15q26.3 la cual se asocia con el fenotipo de la paciente. *Discusión y conclusiones:* reportamos una microdelección de la región 15q26.3 con fenotipo concordante con el síndrome de 15q26-qter, descrito en pocos pacientes. Sin embargo, la delección que reportamos es de menor tamaño y la paciente presenta características adicionales como el ano imperforado. Hasta la fecha no encontramos registros de otros pacientes con la misma microdelección descrita en nuestra paciente. Se compara el caso con casos del síndrome previamente descrito.

## SÍNDROME GRISCELLI EN PACIENTE COLOMBIANO. REPORTE DE CASO

**Rivera-Nieto C<sup>1</sup>; Forero-Castro N<sup>1</sup>; Mateus-Arbeláez HE<sup>1</sup>; Ospina-Lagos SY<sup>1</sup>**

1 Universidad del Rosario.

Contacto: karitorivera@gmail.com

*Introducción:* el síndrome Griscelli es una entidad autosómica recesiva que se caracteriza por una hipopigmentación progresiva del cabello y la piel, presencia de grandes acumulos de pigmentos en la corteza del cabello, y acumulo de melanosomas en los melanocitos. La mayoría de los pacientes también desarrollan un síndrome hemofagocítico que lleva a la muerte si no se realiza un trasplante de medula ósea. Algunos afectados presentan una discapacidad neurológica en etapas tempranas de la vida sin aparentes alteraciones del sistema inmune. *Materiales y métodos:* paciente masculino, de 6 años de edad, con retardo global del desarrollo y déficit cognitivo. No antecedentes prenatales y perinatales de importancia. Presentó dos episodios de neumonía a los 8 y 12 meses de edad. Hijo de padres no consanguíneos. Al examen físico se observa piel clara, cabello rubio brillante, iris color verde claro e hipotonía leve generalizada. En biopsia de piel se observa disminución de los melanocitos y en la ultraestructura del cabello se observa distribución anormal del pigmento formando acúmulos a lo largo de la corteza. No alteración en la inmunidad celular ni humoral. *Discusión y conclusión:* se han descrito tres tipos de síndrome Griscelli. El tipo 1 representa la hipomelanosis con un defecto neurológico primario sin compromiso del sistema inmune ni síndrome hemofagocítico y es causado por mutaciones en el gen MYO5A que codifica para

la miosina VA. El tipo 2 presenta compromiso del sistema inmune y es causado por mutaciones en el gen RAB27A. El tipo 3 se caracteriza por hipomelanosis sin manifestaciones neurológicas ni inmunológicas y es causado por mutaciones en los genes MLPH y MYO5A. Debido a que el paciente presenta compromiso cutáneo y neurológico sin alteración en la inmunidad se considera que cursa con el síndrome Griscelli tipo 1. Se revisa la literatura y se discute el caso clínico.

## MUTACIÓN NUEVA EN EL GEN GLI3 EN PACIENTE CON SÍNDROME PALLISTER-HALL

**Rivera-Nieto C<sup>1</sup>; Arat M<sup>1</sup>; Mateus-Arbeláez HE<sup>1</sup>; Ospina-Lagos SY<sup>1</sup>**

1 Universidad del Rosario.  
Contacto: heidi.mateus@urosario.edu.co

*Introducción:* el síndrome Pallister Hall es una entidad con herencia autosómica dominante caracterizada por hamartoma hipotalámico, disfunción pituitaria, polidactilia central y malformaciones viscerales. Se asocia con mutaciones heterocigotas en el gen GLI3, el cual también se encuentra mutado en los pacientes con cefalopolisindactilia de Greig. *Materiales y métodos:* paciente femenina, de 25 años de edad con hamartoma hipotalámico, polidactilia postaxial, y zigodactilia en pies se le solicita análisis de secuencia del gen GLI3 en donde reportan mutación c.3762T>A (p.Y1254X) lo que confirma el diagnóstico de la paciente, debido a una mutación de novo. *Discusión: y conclusión:* el Síndrome Pallister Hall se produce por mutaciones en el gen GLI3, el cual también se encuentra alterado en los pacientes con la cefalosindactilia de Greig, se ha propuesto que mutaciones frameshift/nonsense y de splicing podrían estar asociadas al Síndrome Pallister hall, así como las que comprometen el segundo tercio del gen. Se realiza un análisis bioinformático y una correlación con la literatura.

## MICRODELECIÓN 1p36 REPORTE DE CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

**Rivera-Nieto C<sup>1</sup>; Rico L<sup>1</sup>; Mateus-Arbeláez HE<sup>1</sup>; Ospina-Lagos SY<sup>1</sup>**

1 Universidad del Rosario.  
Contacto: heidi.mateus@urosario.edu.co

*Introducción:* la monosomía 1p36 es considerada el síndrome de microdelección subtelomérica más común y se le atribuye el 0.5 a 1.2% de los retardos mentales idiopáticos. El síndrome delección 1p36 se caracteriza por una diferentes características craneofaciales como: microcefalia, cierre tardío de fontanela anterior, frente prominente, fisuras palpebrales cortas, epicanto, puente nasal plano y ancho, hipoplasia mediofacial, pabellones auriculares con anomalías, paladar alto y braquidactilia, asociadas a retraso en el desarrollo psicomotor, hipotonía, hipotrofia, alteraciones cerebrales y cardíacas. Genes como SKI relacionado con fisura palatina, KCNAB2 relacionado con epilepsia, MMP23 con fontanelas amplias y GABRD involucrado en el neurodesarrollo, se encuentran en esta región delecionada. *Materiales y métodos:* paciente femenina de 3 años con an-

tecedente de restricción de crecimiento intrauterino secundario a insuficiencia placentaria, padres no consanguíneos, nacimiento pretérmino con un peso de 1940gr y talla de 45cm, requiere UCI neonatal con ventilación mecánica y presento ictericia neonatal. En el momento cuadro clínico de retardo pondoestatural por debajo del percentil 3, retardo global del desarrollo psicomotor, microcefalia, cejas con tendencia a sinofris, fisuras palpebrales mongoloides, puente nasal prominente, pabellones auriculares antevertidos, clinodactilia del quinto dedo en ambas manos, braquidactilia en pies. Se solicita HGC-Array de alta resolución y se evidencia microdeleción 1p36.23-p36.21  
*Discusión y conclusión:* El paciente presenta un cuadro clínico compatible con síndrome de microdeleción 1p36, este síndrome se caracteriza por retraso del desarrollo psicomotor y características faciales particulares. Se comparan los hallazgos de la paciente con reportes previos de la literatura y se relaciona con la región delecionada para establecer una correlación genotipo/fenotipo.

## ESTUDIO DEL GEN MYOC EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE GLAUCOMA PRIMARIO DE ÁNGULO ABIERTO EN LA CLÍNICA OFTALMOLÓGICA DE CARTAGENA, COLOMBIA

**Parga-Lozano CH<sup>1</sup>; Arrieta M<sup>1</sup>; Guardo L<sup>1</sup>; Reyes C<sup>1</sup>; Chamorro P<sup>1</sup>**

1 Universidad del Sinú.

Contacto: chparga73@yahoo.com

*Objetivo:* determinar si mutaciones del gen de la miocilina (MYOC) están involucrados en la etiología del glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) en la población de Cartagena. *Materiales y métodos:* se tomaron 10 pacientes con diagnóstico de GPAA y 5 controles sanos, a los cuales se les realizó examen oftalmológico completo. Se tomaron muestras de sangre en esta población de estudio para extracción y amplificación de ADN para el tercer exón del gen MYOC. *Resultados:* Se realizó la amplificación del gen MYOC con primeros específicos para el mismo. Dos de los pacientes con GPAA presentaron amplificación de una banda adicional en la electroforesis realizada, en comparación con los otros pacientes con GPAA y los controles en los que no se encontró esta banda extra. *Discusión y conclusión:* dos de los pacientes con GPAA amplificaron una mutación en el tercer exón del gen MYOC. Este hallazgo se puede considerar de importancia para el estudio de las mutaciones en el gen MYOC como candidato de GPAA.

## SÍNDROME DE MARFAN, UNA MUTACIÓN NO REPORTADA PREVIAMENTE EN FBN1

**Ramírez-Cheyne JA<sup>1</sup>; Saldarriaga W<sup>1</sup>; Isaza C<sup>1</sup>**

1 Universidad del Valle.

Contacto: juracheyne@gmail.com

*Introducción:* el síndrome de Marfan es un trastorno autosómico dominante que afecta las fibras elásticas. La fibra elástica forma parte de la matriz extracelular de los tejidos y está compuesta por

elastina y una red de microfibrillas que sirve de armazón para depósito de elastina y el ensamblaje de fibras elásticas. Esta red de microfibrillas está formada por fibrilina, codificada por el gen FBN1 en 15q21, cuyo defecto se expresa mediante un efecto dominante negativo. *Objetivo:* presentar un caso de un paciente con síndrome de Marfan, con una mutación en FBN1 no reportada previamente. *Materiales y métodos:* se hace una búsqueda bibliográfica y una revisión sobre este síndrome. Presentación del caso: paciente de sexo masculino, 29 años. Presenta talla alta, facies alargadas, hiperflexibilidad articular, estrías en espalda, pectus excavatum, aracnodactilia, talla: envergadura 1. Cirugías por pie equinóvaro y por prolapsode válvula mitral. La madre murió a los 42 años por problemas aórticos. *Discusión y conclusión:* se realizó secuenciación de FBN1. Se han descrito múltiples mutaciones dominantes en FBN1 para un espectro de enfermedades. Con excepción del síndrome de Marfan neonatal severo, típicamente causado por mutaciones en los exones 24-32, no se han identificado fuertes relaciones genotipo-fenotipo. Adicionalmente, las mutaciones de FBN1 han demostrado expresividad variable. 75% de los individuos con síndrome de Marfan heredan una mutación familiar, 25% de casos son de novo. El análisis de mutaciones de pacientes con síndrome de Marfan detecta mutación en 90% de los pacientes que cumplen los criterios clínicos del síndrome. Se detectan mutaciones en 30-50% de los pacientes que no cumplen los criterios clínicos. En este análisis se identificó el cambio heterocigoto 6684T>A. Este cambio nucleotídico produce cambio de una tirosina por un codón de parada prematuro en la posición 2228. Esta mutación sin sentido no ha sido reportada previamente. En el presente caso se presentan un paciente con síndrome de Marfan y una mutación sin sentido que no ha sido reportada previamente. Se enfatiza sobre la necesidad de consejo genético y la posibilidad de ofrecer pruebas genéticas a los familiares del paciente.

## PIEBALDISMO-MOEBIUS Y MISOPROSTOL: REPORTE DE CASO

**Ramírez-Cheyne JA<sup>1</sup>; Mendoza-Urbano DM<sup>1</sup>; Isaza C<sup>1</sup>; Saldarriaga W<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Universidad del Valle.

Contacto: juracheyne@gmail.com

*Introducción:* el Piebaldismo es una patología congénita caracterizada por despigmentación en parches de la piel y presencia de un mechón blanco frontal; el curso de la enfermedad es estático, no aparecen nuevas lesiones hipopigmentadas, ocasionalmente surgen áreas de hiperpigmentación dentro de las lesiones hipopigmentadas iniciales. Por lo demás, los pacientes son sanos. Es autosómico dominante. Hay ausencia de melanocitos en las regiones afectadas. Es causada por mutaciones en c-kit, proto- oncogen mapeado en el cromosoma 4, que participa en la migración, proliferación, diferenciación y supervivencia del melanoblasto. Se debe instaurar tratamiento adecuado para evitar alteraciones psicosociales. El síndrome de Moebius es una parálisis congénita del VII par que puede asociarse a compromiso de otros pares y sistemas. Se han calculado frecuencias de 1/50000 RN. *Objetivo:* presentar un caso de un RN con Piebaldismo y síndrome Moebius asociado a exposición prenatal a misoprostol. *Materiales y métodos:* se hace una búsqueda bibliográfica sobre las anomalías y la asociación exposición prenatal a Misoprostol - malformaciones

congénitas. Presentación del caso: RN con poliosis de la zona media central con compromiso de la región medial bilateral de las cejas, desviación de la comisura labial a la derecha, madre de 28 años, consumo de 600 microgramos orales y 600 microgramos vaginales de misoprostol durante el primer trimestre de gestación. *Discusión y conclusión:* el piebaldismo es un trastorno raro de la pigmentación causado por mutaciones en el c -kit proto-oncogen mapeado en el cromosoma 4. El síndrome de Moebius, en cambio, es una parálisis congénita del VII par craneal de causa heterogénea y no bien definida. La exposición prenatal a misoprostol se ha asociado a la ocurrencia de defectos congénitos, principalmente la secuencia de Moebius y defectos de las extremidades de tipo terminal y transversal. El paciente reportado presenta simultáneamente ambas entidades, una netamente genética y la otra posiblemente teratogénica. En el presente caso se presentan simultáneamente dos defectos congénitos raros y con etiologías diferentes. Si no conocemos las patologías no podremos sospecharlas en nuestros pacientes y mucho menos ofrecerles el manejo adecuado.

## PENTALOGÍA DE CANTRELL, ASOCIACIÓN A DEFECTOS DE LÍNEA MEDIA. SÍNDROME THAS O BANDAS AMNIÓTICAS

Ramírez-Cheyne; Saldarriaga W; Isaza C

1 Universidad del Valle.

Contacto: juracheyne@gmail.com

*Introducción:* la pentalogía de Cantrell (PC) es una rara anomalía congénita que se caracteriza por cinco hallazgos: defecto de la pared toracoabdominal, hipoplasia de la porción inferior del esternón, hernia diafragmática anterior, pericardio pobremente formado y anomalías cardíacas, entre ellos el más representativo es la ectopia cordis. Recientemente se ha incluido la PC dentro del síndrome toracoabdominal, THAS, (del inglés thoracoabdominal síndrome, 313850 OMIM), el cual se caracteriza por la asociación inconstante entre defectos de la pared toracoabdominal, y otros defectos de línea media y tener un origen genético con un patrón de herencia ligado al cromosoma X. Se han encontrado marcadores en el región Xq25-q26.1. *Objetivo:* reportar un caso de PC con las características clásicas y defectos de línea media causado por bandas amnióticas. *Materiales y métodos:* Mortinato de sexo masculino, producto de padres no consanguíneos, madre primigestante trabajadora de una mina de oro, consumo de alcohol durante el primer trimestre, pobre control prenatal con ecografías que reportaron anencefalia, onfalocele y pie equinóvaro. Parto vaginal espontáneo a las 34 semanas. Peso al nacer 1405. El examen físico y estudios dismórfológicos evidenciaron defecto de pared abdominal, defecto esternal, hendidura facial medial, anencefalia y talipes. *Discusión y conclusión:* se aporta un caso a la literatura de un raro defecto congénito, la asociación de PC con anencefalia, originada por bandas amnióticas. Aportando a la discusión del origen de defectos de la pared toracoabdominal anterior asociados a defectos de línea media que no son de origen genético sino producido por una disruptión por bandas amnióticas.

## VACTERL-MOEBIUS Y MISOPROSTOL. REPORTE DE UN CASO

**Ramírez-Cheyne JA<sup>1</sup>; Marín-Cuero D<sup>1</sup>; Isaza C<sup>1</sup>; Saldarriaga W<sup>1</sup>**

1 Universidad del Valle.

Contacto: juracheyne@gmail.com

*Introducción:* la asociación VATER fue descrita por primera vez a comienzos de la década de los 1970s, como una condición que consistía en la co-ocurrencia estadísticamente no aleatoria del siguiente grupo de malformaciones congénitas: defectos vertebrales, atresia anal, fistula traqueo-esofágica con atresia esofágica, y displasia renal y radial. Poco tiempo después de la descripción y definición iniciales, se propuso que los criterios diagnósticos deberían también incluir, como parte de la V, anomalías vasculares como la arteria umbilical única, y además se incluyó una letra "C" para anomalías cardíacas, y una letra "L" para anomalías de las extremidades (limbs) diferentes a las radiales ya incluidas en la "R", de manera que el acrónimo pasó de VATER a VACTERL. No existe evidencia de una causa unificadora que la co-ocurrencia de las malformaciones VACTERL, por lo que esta condición se sigue denominando "asociación" y no "síndrome". El misoprostol, análogo sintético de la prostagandina E1, se ha asociado a mayor riesgo de ocurrencia de varias anomalías específicas en madres que utilizan este medicamento durante el primer trimestre de gestación, entre ellas síndrome de Moebius. En la literatura revisada se encontró un solo caso de asociación VACTERL-misoprostol. *Objetivo:* reportar un caso de VACTERL-Moebius asociado a exposición prenatal a misoprostol en el primer trimestre del embarazo, asociación escasamente reportada. *Materiales y métodos:* mortinato femenino, padres no consanguíneos, madre G4A2V2, durante el primer trimestre consumió misoprostol oral. Pobre control prenatal con ecografías que reportaron alteración ósea en antebrazo derecho, mala definición del riñón izquierdo y descenso del riñón derecho a la parte alta de la pelvis. Cesárea a las 36 semanas. Peso al nacer: 2155, talla al nacer: 48, PC al nacer: 33. El examen físico y estudios dimorfológicos evidenciaron parálisis facial, agenesia de radio derecho, agenesia de pulgar derecho y ectopia renal izquierda cruzada. *Discusión y conclusión:* se aporta un caso a la literatura de un rara asociación: VACTERL-Moebius-misoprostol. Aportando a la discusión del origen de la asociación VACTERL la posibilidad de teratogenecidad. Se discuten los mecanismos teratogénicos propuestos para el misoprostol.

## ADOLESCENTES Y PRUEBAS DE PATERNIDAD. UN ESTUDIO CUALITATIVO FENOMENOLÓGICO.

**Bracho D<sup>1</sup>; Vera G<sup>1</sup>; Borjas L<sup>1</sup>; Pardo T<sup>1</sup>; Zabala W<sup>1</sup>; Quintero JM<sup>1</sup>; Sánchez Y<sup>1</sup>; Méndez K<sup>1</sup>**

1 Universidad del Zulia, Facultad de Ciencias, Jurídicas y Políticas.

Contacto: dbracho59@yahoo.com

*Introducción:* el propósito de esta investigación fue generar conocimientos acerca de los significados que los adolescentes construyen a partir de su experiencia con las diversas situaciones

intrapersonales e interpersonales que se originan como efectos de la aplicación y resultados de las pruebas de paternidad ordenada por la autoridad competente. Las leyes venezolanas han establecido lineamientos claros con respecto a los Derechos sociales de las familias, niños, niñas y adolescentes y las pruebas de Paternidad realizadas en el Laboratorio de Biología Molecular de la Unidad de Genética Médica de la Universidad del Zulia como parte del compromiso social. *Objetivo:* construir significados que hace el adolescente, relativos a la prueba de paternidad y vivencias del proceso de las pruebas de paternidad experimentadas por el adolescente. *Materiales y métodos:* esta investigación se construyó desde una racionalidad cualitativa inspirada en la tradición fenomenológica interpretativa. Un grupo de cuatro (04) adolescente que asistieron a la prueba de paternidad y que participaron en la investigación. Metodológicamente, primero se incluyó la declaración general de los prejuicios del intérprete. Después partiendo de la data de cada informante, se procedió a describir luego de la primera lectura, seguidamente se aplicó el círculo hermenéutico a cada relato para luego construir la síntesis interpretativa. *Resultados:* Los hallazgos significativos son: 1. Prueba de paternidad, 2. Percepción del fenómeno, 3. Ausencia de la figura paterna, 4. Interacción Familiar. *Discusión y conclusión:* los adolescentes reconocieron la Prueba de Paternidad como elemento jurídico de peso para el reclamo de sus derechos.

## VALORES ÉTICOS COMO PLATAFORMA GERENCIAL DE LA RESPONSABILIDAD SOCIAL EN INSTITUTOS DE INVESTIGACIONES GENÉTICAS.

**Delgado W<sup>1</sup>; Miranda L<sup>1</sup>; Sánchez Y<sup>1</sup>; Seijo C<sup>1</sup>; Méndez K<sup>1</sup>; Borjas L<sup>1</sup>; Pardo T<sup>1</sup>; Zabala W<sup>1</sup>; Quintero JM<sup>1</sup>; Bracho D<sup>1</sup>; Villaruel E<sup>1</sup>; Petit K<sup>1</sup>; Urdaneta K<sup>1</sup>; Huerta K<sup>1</sup>**

1 Universidad del Zulia. Facultad de Ciencias, Jurídicas y Políticas.

Contacto: yanira1211@gmail.com

*Introducción:* los institutos de Investigaciones Genéticas, constituyen una organización social con vida propia, en la cual pueden apreciarse dos direcciones de actividad, una hacia dentro, mediante la selección del trabajo operativo, distribución de los recursos financieros, materiales, técnicos, y coordinación del conjunto de actividades investigación, extensión y docencia; la segunda, hacia fuera, mediante la prestación del servicio de análisis de muestras biológicas, respondiendo a las necesidades locales, regionales y nacionales. Los valores éticos se presentan, como un elemento clave de comportamiento de los miembros de la organización, así se asegura una actuación acorde al cumplimiento de los principios y normas éticas que inducen a ser justos, honestos, responsables y a crear confianza en quienes solicitan los servicios. *Objetivo:* el propósito principal de esta investigación estuvo centrado en analizar los valores éticos como plataforma gerencial de la responsabilidad social en los Institutos de Investigaciones Genéticas. *Materiales y métodos:* la investigación se realiza bajo el enfoque introspectivo-vivencial, de tipo cualitativa, con diseño etnográfico. La población estuvo conformada por 38 sujetos, siendo la muestra determinada en 11 informantes claves a los cuales se les aplicó una entrevista semiestructurada a partir del cual se obtuvo el corpus de análisis, realizándose análisis del discurso partiendo de las orientaciones

del enfoque semántico-pragmático, interpretado a través de la hermenéutica. *Resultados:* fueron originados desde las evidencias lingüísticas de los informantes claves, contrastado con la realidad observada, la teoría y los sentidos del discurso. *Discusión y conclusión:* se concluyó que en el instituto de investigaciones genéticas no posee establecidos sistemáticamente los valores éticos para llevar a cabo acciones de responsabilidad social, razón que llevó a formular cuatro lineamientos estratégicos para asegurar la práctica de los valores éticos como plataforma gerencial de la responsabilidad social en los Institutos de Investigaciones Genéticas.

## FRECUENCIA DE LAS MUTACIONES H63D Y C282Y DEL GEN HFE ASOCIADAS A HEMOCROMATOSIS HEREDITARIA EN EL ESTADO ZULIA-VENEZUELA

**Ruiz A<sup>1</sup>; Briceño O<sup>1</sup>; Arteaga M<sup>2</sup>; Plumacher Z<sup>3</sup>; Arráiz N<sup>4</sup>; Prieto C<sup>4</sup>; Quintero M<sup>1</sup>; González M<sup>1</sup>**

1 Escuela de Bioanálisis. 2 Instituto de Investigaciones Clínicas. 3 Instituto Hematológico de Occidente, Estado Zulia, Venezuela, 4 Centro de Investigaciones Endocrino-Metabólicas, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia.

Contacto: ruizag2801@yahoo.es

*Introducción:* la Hemocromatosis Hereditaria (HH) es una de las enfermedades genéticas más comunes de carácter autosómico recesivo, que afecta 1 por cada 250-400 individuos de la población del Noroeste de Europa. *Objetivo:* determinar la frecuencia de las mutaciones H63D y C282Y del gen HFE asociado con HH tipo I, en muestras de cordón umbilical en Maracaibo, Estado Zulia (Venezuela). *Materiales y métodos:* diseño de campo, no experimental, descriptivo, prospectivo y transversal. La población estuvo conformada por 50 muestras sanguíneas de cordón umbilical de neonatos a quienes se les determinó las mutaciones H63D y C282Y, a través de la reacción en cadena de la polimerasa del ADN genómico, amplificando la región del gen portador de cada mutación, empleando oligonucleótidos previamente descritos, y digiriendo los fragmentos resultantes con las enzimas de restricción Rsa I y Dpn II. Los datos se presentan en valores absolutos y porcentaje, analizándose a través de un estudio de frecuencia. *Resultados:* se detectó la mutación H63D en 2 muestras de cordón umbilical, en estado heterocigoto, representando el 10%, todas fueron negativas para la mutación C282Y. Este trabajo constituye el primer reporte de las mutaciones H63D y C282Y del gen HFE asociado con HH en el estado Zulia-Venezuela. El porcentaje encontrado de H63D es más bajo que el reportado en neonatos en otras regiones del mundo. Se sugiere detecciones de portadores en las familias de los afectados, diagnóstico pre-sintomático y prevención.

## ABORDAJE MULTIDISCIPLINARIO DE PACIENTE CON SÍNDROME DE PRADER WILLI. PARA LOGRAR UN MANEJO ODONTOLÓGICO INTEGRAMENTE PERSONALIZADO

**Chong J<sup>1</sup>; Bracho A<sup>1</sup>; Morales A<sup>1</sup>; Cedeño R<sup>1</sup>; Báez A<sup>1</sup>; García R<sup>1</sup>; Carrizo A<sup>1</sup>**

1 Universidad del Zulia. Facultad de Medicina. Instituto de Investigaciones Genéticas, Venezuela.

Contacto: jocar882@gmail.com

*Introducción:* el síndrome de Prader Willi (PW) es un trastorno genético caracterizado por presentar hipotonía muscular, retraso del crecimiento, talla baja, hipogonadismo, obesidad, retraso mental e hiperfagia que conlleva a la predisposición a caries. Cuya incidencia es 1:10.000 - 1:20.000 nacidos vivos. *Objetivo:* reportar un caso de paciente masculino con SPW mediante abordaje multidisciplinario para lograr un manejo odontológico íntegramente personalizado. *Materiales y métodos:* se realizó historia clínica y odontológica, interconsultas con Cardiología, Neumonología; Neurología, Endocrinología, Psicología, Nutrición y Dietética. Se solicito: Panorámica dental, cefálica lateral, radiografía carpal, exámenes de laboratorio de rutina. *Resultados:* Paciente de 28 años con obesidad mórbida, criptorquidia izquierda, apnea del sueño, retraso mental y diabetes tipo II. Fue hospitalizado a los 15 años por neumonía bilateral ameritando hospitalización en Unidad de Cuidados Intensivos durante 45 días con imposibilidad de retirar el traqueotomo el cual fue expulsado espontáneamente con la tos. En la Radiografía panorámica se observaron múltiples abscesos periajedurales, destrucciones coronarias avanzadas, restos radiculares, vías aéreas poco permeables. *Neumonología:* hipoventilación pulmonar. *Cardiología:* no evidencia cardiopatía congénita y reporta bradicardia con segmento PR Corto. *Endocrinología:* Perfil tiroideo normal, indica Metformina. *Neurología:* consciente, orientado en tiempo, espacio y persona; pruebas cerebelosas normales. *Cirugía bucal:* recomienda múltiples extracciones. *Nutrición:* y dietética: paciente no sigue la dieta recomendada. *Psicología:* Recomienda manejo conductual, uso de técnica decir-mostrar y reforzamiento positivo. *Discusión y conclusión:* varios autores han reportado caries, desgaste dental e hipoplasia del esmalte. Greenwood (1991) y Yanagita (2011) reportaron un caso con periodontitis cada uno. Nosotros reportamos un caso aún más severo, con múltiples abscesos periajedurales, destrucciones coronarias avanzadas, restos radiculares y vías aéreas poco permeables aunado al retraso mental cuyo manejo debe ser cuidadoso. La dinámica multidisciplinaria permite devolver la salud bucodental a través de un abordaje ambulatorio.

## SÍNDROME DE DELECIÓN 7Q35: NUEVOS HALLAZGOS FENOTÍPICOS, DIAGNÓSTICO CLÍNICO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

Sierra-Avendaño JA<sup>1</sup>; Beltrán-Quintero ML<sup>1</sup>; Chacón-Valenzuela D<sup>1</sup>; Vargas-Castellanos CI<sup>1</sup>; Contreras-García GA<sup>1</sup>

1 Universidad Industrial de Santander.

Contacto: jairosierram@gmail.com

*Introducción:* el síndrome de delección 7q es una enfermedad cromosómica que compromete la porción terminal del brazo largo del cromosoma 7; no existen guías específicas para su manejo, incluye alteraciones en la línea media. Se describen nuevos hallazgos fenotípicos en una paciente con el síndrome de delección terminal 7q35 y se establece la frecuencia de presentación de hallazgos fenotípicos asociados al síndrome. *Materiales y métodos:* paciente de 8 años, quien presenta retardo en el desarrollo psicomotor, lenguaje verbal ausente, pie equinóvaro corregido quirúrgicamente, normocéfala, pabellones auriculares normoimplantados, en copa y con sobreplegamiento del hélix, retrognatia, incisivos prominentes con hiperplasia gingival, mal oclusión dental y hernia umbilical; cariotipo bandeo G reporta 46, XX, del (7) (q35); 46, XX, del (7) (pter→q35:). Los estudios de extensión fueron normales incluyendo TAC cerebral. *Discusión y conclusión:* se realizó búsqueda de los pacientes reportados con síndrome de delección terminal 7q en las bases de datos PubMed, Chromosomal Variation in Man (Wiley) y ECARUCA, se encontraron 76 casos adicionales al reportado. Los hallazgos fenotípicos de mayor prevalencia en los diferentes puntos de corte fueron: microcefalia (83%), retardo en el crecimiento pre y postnatal (81%), retardo mental (58%), anomalías en extremidades (52%), anomalías de los pabellones auriculares (51%), puente nasal ancho (48%), punta nasal bulbosa (44%) y anomalías oculares (43%). Las alteraciones fenotípicas reportadas varían en las descripciones de casos anteriores de acuerdo a su punto de corte de la delección del cromosoma 7, siendo encontradas en los sistemas: nervioso central, digestivo, genitourinario y músculo-esquelético. Alteraciones relacionadas con defectos en la línea media como la holoprosencefalia, se encontraron en uno de cada tres pacientes relacionándose principalmente con delecciones terminales (pter→q32:); mientras que las alteraciones en el desarrollo caudal se asociaron con delecciones terminales (pter→q36:). La microcefalia fue el hallazgo que se encontró con mayor frecuencia, pero está ausente en la paciente reportada. La presencia de incisivos maxilares centrales prominentes, pie equinóvaro, pabellones auriculares en copa y con sobreplegamiento del hélix, constituyen hallazgos nuevos.

## REPORTE DE CASO: SÍNDROME DE FEINGOLD, DIAGNÓSTICO CLÍNICO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

**Vargas-Castellanos CI<sup>1</sup>; Sierra-Avendaño JA<sup>1</sup>; Contreras-García GA<sup>1</sup>; Beltrán-Quintero ML<sup>1</sup>**

1 Universidad Industrial de Santander.

Contacto: malubequi\_8@hotmail.com

*Introducción:* el síndrome de Feingold es una enfermedad monogénica causada por mutaciones en el gen MYCN cuyo mecanismo de herencia es autosómico dominante. Se han reportado hasta la fecha 79 casos. Se caracteriza por: microcefalia, clinodactilia del segundo y el quinto dedo, sindactilia que frecuentemente involucra los dedos cuarto y quinto en pies, atresia esofágica o duodenal, así como retardo en el desarrollo psicomotor. *Materiales y métodos:* paciente femenina de 13 años remitida por retardo mental y sospecha de síndrome de Rubinstein-Taybi. Tiene antecedente de atresia duodenal. Al examen físico se encuentra baja talla, microcefalia, fisuras palpebrales oblicuas dirigidas hacia abajo, braquidactilia, hipoplasia de falange media de varios dedos, clinodactilia del quinto dedo. Cariotipo bandeo G de alta resolución reporta 46, XX sin alteraciones numéricas ni estructurales, lo cual descarta cromosomopatías; TAC cerebral normal y potenciales evocados auditivos que reporta hipoacusia neurosensorial bilateral profunda. Con base en la anamnesis y los hallazgos físicos de la paciente, se concluyó que no cumplía con criterios para el diagnóstico del síndrome anteriormente mencionado. Se realizó entonces un resumen con las principales características fenotípicas y se buscó en las bases de datos: OMIM y LDD en las que se encontraron 34 posibilidades diagnósticas. Posteriormente se analizó el caso en Phenomizer, corroborándose una coincidencia en un diagnóstico clínico en las tres bases, el síndrome de Feingold. *Discusión y conclusión:* el síndrome de Feingold es una patología monogénica, cuyo diagnóstico es clínico con los siguientes criterios mayores: anomalías digitales, microcefalia, fisuras palpebrales cortas, atresia esofágica o duodenal. Se establece un cuadro comparativo con los principales síndromes que cursan con signos similares reportados previamente y adicionalmente se analiza el resultado obtenido en la revisión de las bases de datos para definir el diagnóstico. En la definición del diagnóstico de un paciente con enfermedad genética las bases de datos son instrumentos útiles para ello, el análisis debe realizarse por personal entrenado que logre descartar los diagnósticos diferenciales.

## REPORTE DE UN CASO DE DISGENESIA GONADAL MIXTA

**Castillo-Pico A<sup>1</sup>; Santander-Pérez VL<sup>1</sup>; Mendoza-Rojas V<sup>1</sup>; Contreras-García GA<sup>1</sup>**

1 Universidad Industrial de Santander.

Contacto: castillo@uis.edu.co

*Introducción:* los trastornos del desarrollo sexual (TDS) son patologías médicas en las que el desarrollo del sexo cromosómico, gonadal o anatómico varía del normal y puede ser incongruente

uno con respecto al otro, pueden deberse a un grupo heterogéneo de etiologías como TDS 46 XX, TDS 46 XY, TDS de sexo cromosómico, TDS ovotesticular y TDS 46 XX testicular. La incidencia es de 1:5.500 recién nacidos. Los niños pueden nacer con genitales ambiguos, generando una urgencia para establecer tanto el diagnóstico como la asignación del género, así como la toma de decisiones sobre tratamiento hormonal y cirugía. El desarrollo de la identidad de género, con los años puede no ser consistente con el género asignado durante el periodo de recién nacido por lo que es importante realizar un seguimiento a estos pacientes. *Objetivo:* establecer el sexo cromosómico del paciente y realizar la asignación de género. *Materiales y métodos:* recién nacido al que se diagnóstica TDS, primera gestación de padres no consanguíneos sin antecedentes familiares de TDS, al nacer se evidencia genitales externos asimétricos no hiperpigmentados, hernia inguinal derecha, tubérculo genital de 19 mm., clasificación clínica de Prader-Quigley III. En estudio radiológico presenta una cavidad tubular compatible con vagina y se corrobora este hallazgo con una ecografía en donde además se observa útero que presenta discreto engrosamiento endometrial y no se observan ovarios; en región inguinal se aprecian nódulos hipoecóicos que podrían corresponder a testículos, se solicitan determinación de testosterona y estudios genéticos. *Resultados:* testosterona 1.08 pg/mL, Cariotipo Bandeo R con complemento cromosómico normal 46,XX, el análisis molecular para detección del marcador de sexo amelogenina muestra solo componente del cromosoma X, se amplifican los marcadores STRs del Y (DYS19, DYS385, DYS389I, DYS389II, DYS390, DYS391, DYS392, DYS393, DYS437, DYS438, DYS439), sin hallar señales de amplificación para ningún marcador. *Discusión y conclusión:* los resultados de genética confirman que no se presenta un cromosoma Y completo, sin embargo dados los hallazgos clínicos y hormonales, se requiere descartar la presencia de la región SRY del cromosoma Y. Se solicita la evaluación del segmento SRY del cromosoma y biopsia gonadal para definir el género del paciente.

## SÍNDROME DE PHELAN-MCDERMID CAUSADO POR DELECIÓN 22q13.3 DE NOVO. REPORTE DE CASO

**Beltrán O<sup>1,3</sup>; Vallejo M<sup>2</sup>; Martínez S<sup>2</sup>; Arteaga C<sup>2,1</sup>**

1 Fundación-Hospital de la Misericordia. Bogotá, Colombia 2 Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. 3 Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada. Bogotá, Colombia.

Contacto: orietta.beltran@unimilitar.edu.co

*Introducción:* el síndrome Phelan-McDermid (PMS) es una enfermedad rara, con pocos casos descritos en la literatura, caracterizada por hipotonía neonatal, retraso global del desarrollo, crecimiento normal o acelerado, lenguaje ausente o retrasado, comportamientos autistas y algunas anomalías menores (OMIM #606232). *Objetivo:* describir caso clínico de un paciente con retraso mental, rasgos autistas y anomalías faciales y genitourinarias. *Materiales y métodos:* paciente valorado a los 12 años de edad, de padres sanos no consanguíneos. Cursó con hidronefrosis bilateral antenatal secundaria a reflujo vesicoureteral y se evidenció criptorquidia derecha al nacimiento, iniciando manejo por nefrología y urología pediátrica. Luego, presenta retraso psicomotor secundario a hipotonía, retraso del lenguaje expresivo severo, comportamiento autista y crisis convulsivas recibiendo manejo por neuropediatría y terapia integral. Al primer año de vida se

realizó cariotipo convencional informado normal. Al examen físico con talla, peso y perimétrico cefálico normales con cabello de implantación baja, cejas pobladas, pestañas largas, escleras ligeramente azuladas, paladar alto, hiperplasia gingival e hipopigmentaciones cutáneas en tronco y en extremidades inferiores. *Resultados:* cariotipo de alta resolución evidenció delección terminal 22q13.3, ausente en los padres. *Discusión y conclusión:* el PMS es un desorden genético ocasionado por delección en la región terminal 22q13.3. Igualmente, puede deberse a una translocación desequilibrada o a la formación de cromosomas en anillo. En PMS se ve afectado el gen SHANK3, que codifica para una proteína de andamiaje localizada en las densidades postsinápticas de las sinapsis excitatorias conectando los receptores de unión de membrana al citoesqueleto celular. La mayoría de los pacientes presentan una delección de novo lo que no representa un alto riesgo de recurrencia, solo en un 10% de los pacientes se deben a translocaciones heredadas. La citogenética de alta resolución evidenció la pérdida de la región terminal 22q13.3. Dicha herramienta diagnóstica detecta rearreglos cromosómicos y delecciones-duplicaciones mayores a 5 megabases, siendo costo-efectiva en comparación con la citogenética molecular. En países de ingresos medios y bajos la citogenética convencional es una ayuda útil para los casos indicados.

## FRECUENCIA DE LAS PATOLOGÍAS EN EL SERVICIO DE CONSULTA EXTERNA DE GENÉTICA EN UN HOSPITAL PEDIÁTRICO DE REFERENCIA BOGOTÁ, COLOMBIA (2009-2010)

**Ramírez A<sup>1,2</sup>; González LA<sup>2</sup>; Beltrán O<sup>2,3</sup>**

1 Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. 2 Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá.  
3 Fundación-Hospital de la Misericordia, Bogotá, Colombia.

Contacto: orienta.beltran@unimilitar.edu.co

*Introducción:* las enfermedades genéticas son “raras” de manera individual, pero en conjunto son bastante frecuentes. La ley de enfermedades huérfanas (“raras”) enfatiza la necesidad de conocer el número de casos para identificar la disponibilidad de los recursos del sistema de salud colombiano. *Objetivo:* determinar la frecuencia de las patologías de la consulta externa de genética pediátrica de un hospital de cuarto nivel de complejidad, entre abril 2009 y diciembre 2010. *Materiales y métodos:* estudio descriptivo correlacional. *Resultados:* la edad promedio de los pacientes fue 5 años, con género masculino (53%), femenino (46%) e indeterminado (1%). La mitad de los casos tenían antecedentes familiares con riesgo de heredabilidad (anomalías mayores, epilepsia y retardo mental), o eran factores de riesgo teratogénicos (psicoactivos maternos y paternos). Hubo consanguinidad en 15% de los casos. Los diagnósticos confirmados y presuntivos fueron 41% y 59%, respectivamente. De los confirmados, el 58% fueron enfermedades mendelianas, 16% cromosomopatías, 15% multifactoriales, 5% de etiología desconocida, 3% herencia no clásica, 2% teratogénicas y 1% mitocondriales. Se encontró correlación, entre enfermedades mendelianas recesivas y consanguinidad ( $p=0.007$ ) y entre las cromosomopatías con el antecedente de aborto recurrente ( $p=0.0017$ ). Los diagnósticos presuntivos más frecuentes fueron anomalías craneofaciales, retardo del desarrollo/retardo mental con dismorfismo y anomalías esqueléticas. La edad promedio en los casos con retardo del desarrollo/retardo mental fue de 9 años, de los

cuales el 17% tenía cariotipo. Las anomalías respiratorias tuvieron correlación con consanguinidad ( $p=0.006$ ). Las anomalías genitourinarias, respiratorias y gastrointestinales tuvieron una correlación significativa con prematuridad. Los antecedentes teratogénicos tuvieron correlación con las anomalías genitourinarias ( $p=0.004$ ), gastrointestinales ( $p=0.033$ ), y errores innatos del metabolismo ( $p=0.048$ ). *Discusión y conclusión:* las enfermedades más comunes fueron las mendelianas autosómicas dominantes y recesivas; cromosomopatías y multifactoriales. Las patologías con diagnóstico confirmado permiten definir con claridad pronóstico, pautas de cuidado primario y riesgo de recurrencia; a diferencia de los casos presuntivos. Los factores involucrados en la no confirmación diagnóstica son variados, como cuadros clínicos con criterios cardinales insuficientes y entidades de difícil identificación, entre otros. Sin embargo, se evidencia en este grupo correlación con antecedentes familiares y perinatales con riesgo teratogénico.

## DUPLICACIÓN EN LA REGIÓN 15q11-q13 ASOCIADA A CUADRO CLÍNICO SIMILAR A SÍNDROME DE PRADER WILLI. PRESENTACIÓN DE UN CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

**Piñeros Urrego LL<sup>1</sup>; Arteaga Díaz LL<sup>1</sup>**

1 Universidad Nacional de Colombia.

Contacto: llpinerosu@unal.edu.co

El síndrome de Prader-Willi se caracteriza por la disminución de la actividad fetal, obesidad hipotonía muscular, retardo mental, talla baja, hipogonadismo y manos y pies pequeños. Su causa es la delección o disrupción de uno o algunos genes de la región proximal del brazo corto del cromosoma 15 del cromosoma paterno o por disomía uniparental materna. Una vez realizada la técnica de MLPA para detección de rearreglos en las regiones subteloméricas de los cromosomas y en el caso de los cromosomas acrocéntricos, de la región proximal al centrómero, en el marco del estudio titulado *Detección de rearreglos subteloméricos por Mlpa en un grupo de pacientes colombianos con retardo mental idiopático*, realizado en la Universidad Nacional de Colombia, se encontró que uno de los pacientes del estudio presentaba un rearreglo en 15q11.2-q12. Llama la atención que, en el caso de nuestro paciente, se encontró una duplicación de esta región y no una delección. Existen reportes en la literatura acerca de patologías con duplicaciones en esta misma región, asociadas a retardo mental, características dismórficas y espectro autista, pero no ha sido posible delinear un síndrome, debido a la gran variabilidad de las manifestaciones clínicas. Cuando la duplicación es de origen paterno se describe un cuadro de una menor severidad e incluso pacientes sanos. El paciente presentado en este estudio, posee varias de las características del síndrome de Prader Willi. Aunque en el estudio, no obtuvimos la muestra de los padres para el análisis de herencia, por las características clínicas del paciente, podría considerarse que la duplicación encontrada es de herencia paterna por la similitud de síntomas con el síndrome de Prader Willi, que clásicamente se manifiesta por delección o falta de expresión de los genes paternos. Este caso apoyaría la sugerencia de la literatura, de que la duplicación de la región de origen paterno generaría un

cuadro clínico similar al descrito en el síndrome clásico de Prader Willi, además la asociación de este tipo de duplicaciones con espectro autista, síntomas que nuestro paciente también presenta.

## UNA NUEVA REGIÓN DE IMPRONTA RELACIONADA CON RETARDO MENTAL. REPORTE DE UN CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

**Piñeros-Urrego LL<sup>1</sup>; Arteaga-Díaz AD<sup>1</sup>**

1 Universidad Nacional de Colombia.

Contacto: llpinerosu@unal.edu.co

El síndrome de Birk Barel (MIM 612292) es una enfermedad causada por la mutación del gen KCNK9 (Canal de potasio, miembro 9 de la subfamilia K), que causa la pérdida de función de este canal de potasio en su forma homo y heterodimérica. El síndrome recientemente descrito cursa principalmente con retardo mental hipotonía y características dismórficas y se ha sugerido que tenga impronta paterna (silenciamiento del alelo paterno). Una vez realizado el estudio *Deteción de rearreglos subteloméricos por mlpa en un grupo de pacientes colombianos con retardo mental* en la Universidad Nacional de Colombia, se encontró mediante la técnica de MLPA el caso de un paciente con una delección en el brazo largo del cromosoma 8 (8q24.3), que ha sido previamente reportada en la literatura como causante de RM. Sin embargo, también se encontró la delección de la misma región en la madre del paciente, lo cual en principio podría descartar su significado patológico. No obstante, la revisión de la literatura condujo al hallazgo de un único reporte del síndrome Birk Barel (MIM 612292) descrito en un grupo de hermanos de ancestro Arabe-Israelí, hijos de padres sanos. Se propone que este gen sea un gen con impronta paterna (silenciamiento del alelo paterno), lo que conduciría a que los individuos afectados tuvieran que haber recibido el alelo materno mutado y que la madre, portadora asintomática, hubiera recibido así mismo, el alelo mutado de su padre. Nuestro paciente posee características clínicas muy similares a las descritas en pacientes con este síndrome. Este fenómeno de impronta paterna y la ausencia de la región 8q24.3, puede explicar el cuadro de nuestro paciente y la ausencia de síntomas en la madre portadora. Nuestro paciente presenta la delección de una región, no sólo la mutación de un gen como en la familia descrita. Por la similitud en el caso del paciente con el síndrome de Birk Barel podemos inferir que muy probablemente, la delección encontrada en nuestro paciente compromete el gen KCNK9.

## HETEROSIGOSIS COMPUSTA EN EL PRIMER PACIENTE COLOMBIANO DIAGNOSTICADO CON SÍNDROME DE STUVE WIEDEMANN

**Vallejo-Urrego MA<sup>1</sup>; Galvis-Rodríguez J<sup>1</sup>; Velasco-Parra HM<sup>1</sup>**

1 Instituto de Genética, Universidad Nacional de Colombia.

Contacto: michael00vallejo@gmail.com

*Introducción:* el síndrome Stüve-Wiedemann (SWS) es una displasia ósea congénita caracterizada por estatura baja, curvatura congénita de los huesos largos y camptodactilia. Es una enfermedad rara con pocos casos descritos en la literatura. Los pacientes presentan complicaciones como insuficiencia respiratoria y episodios recurrentes de hipertermia inexplicables. Los estudios radiológicos revelan un engrosamiento y acortamiento de los huesos largos, metáfisis largas, engrosamiento cortical interno, y curvatura principalmente de la tibia y el fémur, pero también del antebrazo y del húmero. La enfermedad se hereda como un carácter autosómico recesivo y está causada por mutaciones nulas del receptor del factor inhibidor de la leucemia (LIFR), gen localizado en el cromosoma 5p13. Las mutaciones producen modificaciones en la estabilidad de los transcritos del LIFR, inhibiendo la síntesis de la proteína LIFR, y alterando la cascada de señalización JAK/STAT3.

*Materiales y métodos:* en este reporte describimos un paciente masculino de 10 años de edad, de padres no consanguíneos, sin evidencia de endogamia, con historia de leucocoria desde los 3 meses, múltiples fracturas en huesos largos desde los 3 años, escoliosis severa corregida quirúrgicamente, episodios de hipertermia sin sepsis y lesiones focales tipo pápulas en brazos y región facial.

*Resultados:* diagnóstico compatible con síndrome de Stüve Wiedemann el cual fue comprobado mediante análisis molecular encontrado una heterosigosis compuesta con las mutaciones Glu108Stop y Gln591GlnfsX9, portadas por ambos padres.

## SÍNDROME OCULOAURICULOFRONTONASAL (OAFNS), REPORTE DE CASO

**Velasco H<sup>1</sup>; Arteaga C<sup>1</sup>; Buelvas L<sup>1</sup>**

1 Universidad Nacional de Colombia.

Contacto: lpbuelvasv@unal.edu.co

*Introducción:* el síndrome Oculoauriculofrontonasal (OAFNS) se presenta por la sobreposición de características del síndrome oculoauriculovertebral y la displasia frontonasal. En el caso presentado, la paciente manifiesta los hallazgos más comunes en este síndrome. *Materiales y métodos:* Paciente femenina conocida desde el nacimiento, quien fue valorada en el Hospital de la Misericordia por facies dismórficas y estenosis laríngea. Producto de segunda gestación de madre de 24 años, con exposición a teratógenos (consumo de alcohol y cigarrillo), nacimiento por parto vaginal, a término, evidenciando dismorfismo facial. Como hallazgos llamativos al examen físico presenta fontanela amplia, cráneo bífido oculto, asimetría facial, severo hipertelorismo ocular, punta nasal bífida, lengua bífida, paladar ojival, fosetas en línea otolabial derecha, apéndices preauriculares

derechos, microtia grado III izquierda y grado II derecha, hipoplasia severa de rama mandibular izquierda y micrognatia. Ecocardiograma con Foramen oval permeable y ductus arterioso persistente. TAC de senos paranasales con agenesia de rama mandibular y músculos masticatorios izquierdos. Hipoplasia de malar y arco cigomático izquierdo. Hendidura de la línea media que compromete la sínfisis mandibular, maxilar superior y extensión hasta frontal. Microtia izquierda sin conducto auditivo, pobre desarrollo de mastoide. Caja timpánica izquierda hipoplásica. Resonancia Nuclear Magnética Cerebral normal; con asimetría craneal. Ecografía abdominal y de vías urinarias normal. *Discusión:* paciente femenina de 10 meses de edad actualmente, con antecedentes de madre con consumo de alcohol y cigarrillo durante la gestación, sin otros antecedentes prenatales relevantes. Presenta una disostosis mandibulo-facial y una disostosis fronto-nasal, llamando la atención particularmente la hipoplasia hemifacial izquierda. Presenta características fenotípicas que sugieren el síndrome Oculoauriculofrontonasal (OAFNS). Esta es una entidad poco frecuente, se han reportado hasta el momento 30 pacientes y su etiología y herencia es desconocida, aunque se han reportado casos que sugieren una herencia recesiva. Actualmente se están adelantando estudios moleculares. Las características que coinciden en nuestra paciente en relación a las reportadas en los casos previos de OAFNS son: Microtia, apéndices preauriculares, puente nasal deprimido, nariz bífida, hipoplasia mandibular, asimetría facial. Estos son los hallazgos más característicos en el síndrome oculoauriculofrontonasal, y se encuentran en el 50% de los casos. En conclusión, el Síndrome Oculoauriculofrontonasal es una entidad poco conocida y estudiada. Algunos autores han sugerido una alteración ciliar a nivel facial durante el desarrollo embrionario, sin resultados concretos aún.

## SÍNDROME DE MECKEL-GRUBER EN UNA PACIENTE SIN ENCEFALOCELE: REPORTE DE CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

**Galvis J<sup>1</sup>; Arteaga CE<sup>1</sup>; Vallejo M<sup>1</sup>; Granadillo G<sup>1</sup>**

1 Universidad Nacional de Colombia.

Contacto: djgalvisr@unal.edu.co

*Introducción:* el síndrome de Meckel-Gruber es una rara condición de herencia autosómica recesiva caracterizada por la triada: meningoencefalocele occipital, riñones poliquísticos displásicos y polidactilia postaxial. Sin embargo, se ha descrito en este síndrome la presencia de anomalías del desarrollo del sistema nervioso central diferentes de la encefalocele, por ejemplo, la anomalía de Dandy-Walker. Sumado a esta heterogeneidad clínica se encuentra la heterogeneidad genética y algunos autores consideran que existe un continuum entre los síndromes de Joubert y Meckel-Gruber. Los genes MKS1, MKS2/TMEM216, MKS3/TMEM67, RPGRIP1L, CEP290 y CC2D2A hacen parte del espectro mutacional de esta enfermedad y codifican para proteínas implicadas en el correcto funcionamiento de las cilias primarias. *Materiales y métodos:* se presenta el caso de una paciente femenina colombiana nacida a término con polidactilia, poliquistosis renal y en la ultrasonografía cerebral una lesión quística localizada en línea media de la fosa posterior. Además

de consanguinidad parental se documenta el antecedente de un embarazo previo con diagnóstico ultrasonográfico en tercer trimestre de Síndrome de Dandy-Walker. Se realiza la revisión de la literatura mundial con base en estos hallazgos. *Discusión: y conclusión:* los hallazgos clínicos en el presente caso apuntan hacia el síndrome de Meckel Gruber. Si bien la dilatación de la cisterna magna está descrita en la literatura en relación con el Síndrome de Joubert, el vermis cerebeloso se encuentra normal, lo cual no es compatible con dicho diagnóstico. Proponemos que la dilatación de la cisterna magna pueda considerarse como una anomalía componente del síndrome de Meckel Gruber. Esta ciliopatía es la más severa, letal y rara vez se obtiene un recién nacido vivo con esta condición, por lo tanto este caso representa una rara presentación de este infrecuente síndrome.

## SÍNDROME PAI: REPORTE DE UN CASO COLOMBIANO

**López-Murcia L<sup>1</sup>**

1 Universidad Nacional de Colombia

Contacto: gigalop@gmail.com

El Síndrome Pai (OMIM %155145), es una forma rara de displasia fronto-nasal, su espectro clínico no ha sido totalmente delimitado, pero en general se caracteriza por triada consistente en hendidura de línea media de labio superior, pólipos en piel y lipoma en sistema nervioso central; estos pacientes en general cursan con adecuado desarrollo psicomotor. La etiología es heterogénea ya que puede ser secundaria a anomalías cromosómicas, ambientales o por causas desconocidas. *Materiales y métodos:* se presenta el caso de un paciente masculino, quien en controles prenatales evidencia hallazgo ecográfico de masa intracraneal por lo que se programó cesárea. Al nacer se evidenció pólipos nasales en fosa derecha que fue resecado en la segunda semana de vida; a los 8 meses fue remitido a la consulta de genética por parte de neuropediatria, por retraso global de desarrollo e hipotonía y se evidencia en resonancia magnética cerebral un defecto de línea media, dado por lipoma inter-hemisférico, con hipoplasia severa de cuerpo calloso, solo se identifica rodilla y cuerpo anterior del mismo. Lo llamativo en este cuadro clínico es la ausencia de fisura labio palatina o nasal y la presencia de un Retardo Global del Desarrollo que está siendo manejado con terapias. En la actualidad el paciente evoluciona rápidamente de su alteración del neurodesarrollo y permanece en controles multidisciplinarios.

## REPORTE DE CASO DE SÍNDROME KID

**López-Murcia L<sup>1</sup>**

1 Universidad Nacional de Colombia.

Contacto: gigalop@gmail.com

Se presenta el caso de una paciente femenina de 10 años, producto de segunda gestación de padres no consanguíneos con endogamia positiva, primer caso familiar, quien cursa con xerosis desde

los 5 años de vida, manejada como dermatitis seborréica multi-tratada sin mejoría y mutismo sin alteración del neurodesarrollo. Hasta los 8 años se documentó pérdida de estímulos auditivos por electrodiagnóstico que reportó hipoacusia neurosensorial; por lo que se realizó una impresión diagnóstica de Síndrome KID. La ictiosis es una enfermedad cutánea que se caracteriza por xerosis y la presencia de descamación excesiva, dividiéndose en vulgares y congénitas. Estas últimas se clasifican en laminares, ampollosas y asociadas. Dentro de las ictiosis asociadas se describe el Síndrome de Senter KID (keratosis, ictiosis y sordera), con OMIM #148210, el cual se caracteriza por pérdida de audición congénita que por lo general es de tipo nuro-sensorial profunda más la presencia de eritroderma ictiociforme, manifestación cutánea caracterizada por ser bien delimitada en placas queratocíticas localizadas en cara, cuero cabelludo, orejas, codos y rodillas. Está es una enfermedad causada por una mutación del gen GJB2 que codifica para la conexina 26 siendo la mayoría de los casos esporádicos por mutaciones de novo y con un patrón de herencia autosómico dominante.

## TAMIZAJE AUDITIVO MEDIANTE EMISIONES OTOACÚSTICAS TRANSIENTES EN NIÑOS VALORADOS EN PREGEN DESDE DICIEMBRE DE 2003 A MARZO DE 2012. BOGOTÁ (COLOMBIA)

**Rojas-Martínez JA<sup>1</sup>; Zarante I<sup>1</sup>; Bernal JE<sup>2</sup>; Ramírez N<sup>2</sup>; Bernal C<sup>2</sup>; Martínez T<sup>2</sup>; Tamayo M<sup>2</sup>**

1 Instituto de Genética Humana, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia. 2 Red Colombiana de Medicina Genética, PREGEN.

Contacto: [jorgerojas.martinez@javeriana.edu](mailto:jorgerojas.martinez@javeriana.edu)

*Objetivo:* determinar y analizar el comportamiento de las emisiones otoacústicas transientes como prueba de tamizaje costo efectiva en una población de 64.737 niños valorados en la institución privada, Red Colombiana de Medicina Genética PREGEN. *Materiales y métodos:* estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, con análisis bivariado en muestra de 64.737 registros de la base de datos de PREGEN, correspondientes a niños valorados mediante emisiones otoacústicas transientes como prueba de tamizaje auditivo desde diciembre de 2003 a marzo de 2012, utilizando un protocolo de dos pasos. Se realizó caracterización demográfica y de los antecedentes de los niños evaluados, obteniéndose una estadística básica de las variables cualitativas y cuantitativas con análisis estadístico mediante prueba del Chi-cuadrado. *Resultados:* Del total de los 64.737 registros, 0.40% presentaron resultados anormales en ambas pruebas del tamizaje, lo que corresponde a una prevalencia de 1 en 250. El 0,29% del total de recién nacidos con resultados anormales en ambas pruebas, corresponde a una prevalencia de 1 en 243. El 0,13% del total de niños examinados, presentaban algunas anomalías mayores u otras condiciones clínicas ya diagnosticadas, y el 0.24% referían antecedentes familiares de hipoacusia. Se obtuvo una prevalencia para la microtia de 6.7 en 10.000, similar a la reportada en Colombia de 6,4 en 10.000 (base de datos del Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas- ECLAMC). El análisis estadístico encontró asociación entre presentar una anomalía mayor y una mayor frecuencia de resultados anormales en ambas pruebas, al igual que entre mayor edad y una mayor frecuencia de resultados anormales. *Discusión y conclusión:* las consecuencias de una pérdida

auditiva pueden ser aislamiento e incomunicación, lo que a futuro podría provocar limitaciones en la vida social y profesional del niño(a). El tamizaje para la detección oportuna de problemas auditivos no ha sido considerado en nuestro programa de salud pública, a pesar de que este tipo de padecimiento es más frecuente que el hipotiroidismo congénito. Este estudio sustenta las ventajas de instaurar un protocolo de 2 pasos para tamizaje auditivo universal en nuestro país, demostrando su plena justificación y favorable relación costo/beneficio.

## GLUT-1 MARCADOR HIPÓXICO Y GLICOLÍTICO EN CARCINOMAS ESCAMOCELULARES INVASIVOS DE CUELLO UTERINO

**Moreno-Acosta P<sup>1</sup>; Romero-Rojas RA<sup>1</sup>; Carrillo S<sup>1</sup>; Gamboa O<sup>1</sup>; Acosta Y<sup>2</sup>**

1 Instituto Nacional de Cancerología, Subdirección de Investigaciones. 2 Grupo de Patología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá.

Contacto: dajup63@yahoo.com

*Introducción:* en Colombia, el cáncer de cuello uterino constituye la segunda causa de cáncer, siendo la principal causa de muerte en mujeres. El modelo propuesto para el desarrollo de cáncer de cuello uterino, plantea la participación de fenotipos como el hipótico, el glicolítico y de acidosis. Bajo estas condiciones las células malignas emplean vías metabólicas alternas a las que comúnmente utilizan las células normales para suplir sus necesidades, adaptarse, y favorecer su proliferación y supervivencia. GLUT-1 es una proteína que se suma al desarrollo del cáncer, se ha demostrado que su sobreexpresión se asocia con un pronóstico adverso en varios tipos tumorales, incluyendo el cáncer de cuello uterino, participa en progresión, invasión y metástasis. *Objetivo:* determinar y describir la expresión de la proteína GLUT-1 en carcinomas escamocelulares invasivos de cuello uterino. *Materiales y métodos:* En este estudio de tipo cohorte retrospectiva se incluyeron 66 pacientes en estadios FIGO IIB y IIIB durante el periodo de 2001 a 2007, a las cuales se les tomo biopsia en la consulta de Ginecología antes de ser sometidas a tratamiento. La expresión de la proteína GLUT-1 fue determinada y evaluada mediante inmunohistoquímica (IHQ). *Resultados:* se encontró un incremento en la expresión de GLUT 1 (74%), y como característica particular de la tinción o expresión se observó que regularmente se encuentra localizada junto a los vasos sanguíneos. La diferencia en frecuencia de expresión para GLUT1 en estadio IIB (83.3%) y IIIB (66.6%) no fue estadísticamente significativa, sin embargo se observó que la expresión de GLUT 1 se mantiene del estadio IIB al IIIB. *Discusión y conclusión:* el incremento en la expresión de GLUT 1 reafirma el concepto que los tumores de cáncer de cuello uterino tienen un alto consumo de glucosa, proceso asociado al elevado requerimiento energético que demandan las células para mantener su fenotipo tumoral. Este incremento en la mayoría de casos analizados puede ser utilizado como marcador en la identificación de áreas hipóticas en los tumores. La detección y estudio de la expresión de GLUT 1 puede contribuir a dar claridad de cómo los mecanismos de hipoxia conducen y participan en la invasión tumoral y metastasis.

## VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO Y METILACIÓN DEL GEN hTERT EN PACIENTES CON CÁNCER CERVICAL INVASIVO. RESULTADOS PRELIMINARES

**Morales-Cárdenes MN<sup>1</sup>; Burgos M<sup>1</sup>; Moreno P<sup>1</sup>; Buitrago O<sup>1</sup>; Molano M<sup>1</sup>**

1 Instituto Nacional de Cancerología, Universidad Nacional de Colombia.

Contacto: mmorales@cancer.gov.co

*Introducción:* diferentes estudios han demostrado que una desregulada expresión de hTERT está implicada en la patogénesis de cáncer cervical mediada por el virus del papiloma humano (VPH). Sin embargo, es poco lo que se conoce sobre el papel de la metilación del gen hTERT, su regulación y su asociación con la infección por VPH en la carcinogénesis cervical. *Objetivo:* analizar la posible asociación entre el estado de metilación del gen hTERT y la infección tipo específica de VPH en pacientes con cáncer cervical invasivo. *Materiales y métodos:* 115 muestras de mujeres con cáncer cervical invasivo serán analizadas para infecciones por VPH tipo específicas usando el ensayo PCR GP5+/GP6+ Reverse Line Blot que permite la identificación de 14 tipos específicos de VPHs de alto riesgo. El análisis de metilación del ADN de hTERT se realizará por modificación con bisulfito y un nuevo ensayo de PCR-Reverse Line Blot sensible a metilación que flanquea dos regiones del centro del promotor del gen hTERT (-240 a +120). *Resultados:* un total de 56 (48.7%) muestras han sido analizadas. Once tipos de VPH han sido detectados. El VPH 16 es el tipo que se encuentra con más frecuencia en 30 (53.7%) de las muestras, seguido por el VPH18 con 6 (10,7%), VPH58 con 5 (8,9%), VPH45 con 4 (7,14%), VPH56 con 3 (5,35), VPH59 con 3 (5,35), VPH66 con 2 (3,5%) y HPV33 51,52,68 con 1 (1,74%). En este momento 10 muestras han sido modificadas con bisulfito y nos encontramos en el proceso de estandarización del ensayo PCR-Reverse Line Blot sensible a metilación utilizando oligosondas que permitirán identificar diferentes patrones de metilación (no metilado, completamente metilado o parcialmente metilado). *Discusión y conclusión:* durante la conferencia se presentaran los resultados finales de la detección tipo específica de VPH de alto riesgo, el estado de metilación del gen hTERT y su posible asociación en las 115 muestras de cáncer cervical invasivo.

## IDENTIFICACIÓN DE UNA NUEVA DELECIÓN EN EL EXÓN 7 DEL GEN AXIN2 EN PACIENTES CON CÁNCER DE SEÑO

**Aristizábal-Pachón AF<sup>1</sup>; Santos R<sup>1</sup>; Satie-Takahashi C<sup>1</sup>; Carrara HH<sup>1</sup>; Moreira de Andrade J<sup>1</sup>**

Contacto: afaristizabal@usp.br

1 Laboratorio de Citogenética e Mutagênese, Departamento de ginecología e Obstetricia do Hospital das Clínicas FMRP-USP.

*Introducción:* la cascada de señalización Wnt/β-catenina es una importante ruta reguladora de funciones celulares, tales como proliferación, supervivencia y adhesión celular y está relacionada con el inicio y la progresión tumoral. Mutaciones en β-catenina (CTNNB1) explican solo el 30%

de la señalización aberrante encontrada en el cáncer de mama, indicando que otros componentes y/o reguladores de la cascada Wnt/β-Catenina pueden estar involucrados, uno de estos reguladores negativos que no ha sido estudiado en cáncer de seno es el gen de la Inhibición Axial 2 (AXIN2). *Objetivo:* en el presente trabajo se realizó un análisis mutacional del exón 7 del gen AXIN2 en pacientes con cáncer de mama y un grupo control, para ser comparado con variantes clinicopatológicas y características sociodemográficas. *Materiales y metodología:* el análisis mutacional fue realizado en muestras de ADN de 128 pacientes con cáncer de mama y 135 individuos control que asistieron al Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto/SP. La detección de la mutación se realizó por medio de PCR, usando primers específicos para la región de interés, la visualización de los productos de PCR fue a través de electroforesis en geles de agarosa. El 10% de las muestras fueron secuenciadas para corroborar los datos obtenidos. *Resultados:* se encontró una delección de 12 pares de bases en el exón 7 del gen AXIN2 entre las posiciones 2013 y 2024 (c.2013\_2024del12), que corresponde a una pérdida de 4 aminoácidos en este exón (p.Arg671\_Pro674del). En total, fueron 18 pacientes con cáncer de mama las que presentaban esta mutación y ninguno de los individuos control presentó la mutación. No se encontraron asociaciones positivas con la clasificación del tumor, grado, estatus de ER, PR, HER2 y p53. *Discusión y conclusión:* En el presente estudio, por primera vez se muestran alteraciones genéticas en el gen AXIN2 en pacientes con cáncer de mama. Sin embargo, los efectos funcionales y biológicos de esta mutación, aún no se han determinado.

## ANÁLISIS DE METILACIÓN EN LOS PROMOTORES DE LOS GENES CDKN2B Y DBC1 EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

**Medina-Gómez LM<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Unidad de Genética Médica, Universidad de Antioquia.  
Contacto: lauramamedina@gmail.com

*Introducción:* la hipermetilación del ADN es equivalente a la inactivación de genes ocasionada por mutación. La consecuencia de la hipermetilación es un silenciamiento génico, que podría conducir a ventajas en la proliferación y favorecer el proceso de carcinogénesis. Los estudios realizados muestran altos porcentajes de metilación de CDKN2B en LLA y LMA. La metilación de CDKN2B y DBC1 disminuyen la sobrevida de pacientes con LMA a largo plazo. *Objetivo:* determinar los patrones de metilación de los promotores de los genes CDKN2B y DBC1 en muestras de pacientes con LMA mediante PCR específica de metilación y secuenciamento directo. *Materiales y metodología:* los ADN de pacientes y controles se convirtieron con bisulfito de sodio y se amplificaron con MSP. Las muestras que amplificaron con los primers para las regiones metiladas de cada gen, fueron secuenciadas por el método de Sanger, para confirmar la metilación de los promotores de los genes CDKN2B y DBC1. *Resultados:* se incluyeron 86 pacientes que fueron diagnosticados con LMA de novo y presentaban cariotipo normal. El 56% de los pacientes eran hombres y el 44% mujeres. El promedio de edad de los pacientes fue de 56 años. Se encontró una hipermetilación del 70% en el promotor del gen CDKN2B y del 78% en el promotor de DBC1.

La hipermetilación de CDKN2B se asoció con la metilación en los promotores de los genes DBC1, RARB2, Apaf-1 y CDH-1 ( $p<0.05$ ). La metilación en los promotores de los genes CDKN2B y DBC1 es independiente del sexo, la edad, el recuento de leucocitos y plaquetas al diagnóstico y las mutaciones en los genes FLT3, NPM1 y DNMT3A. *Discusión y conclusión:* la metilación de CDKN2B y DBC1 es un evento común en pacientes con LMA que tienen cariotipo normal, y es independiente de las mutaciones descritas en LMA. Contrario a lo reportado, no se encontró una asociación entre la hipermetilación de estos genes y la sobrevida de los pacientes. Las alteraciones en el patrón de metilación de genes supresores de tumores son reversibles y pueden convertirse en un blanco terapéutico.

## PREVALENCE OF BRCA1 AND BRCA2 MUTATIONS IN UNSELECTED BREAST CANCER PATIENTS FROM COLOMBIA

**Londoño-Hernández JE<sup>1</sup>; Llacuachaqui M<sup>2</sup>; Vásquez-Palacio G<sup>1</sup>; Figueroa JD<sup>3</sup>; Madrid J<sup>4</sup>; Lema M<sup>5</sup>; Royer R<sup>2</sup>; Larson G<sup>6</sup>; Weitzel JN<sup>6</sup>; Narod SA<sup>2</sup>**

1 Unidad de Genética Médica, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia. 2 Women's College Research Institute, Toronto, ON, Canada. 3 Hospital Universitario San Vicente de Paúl, Medellín, Colombia. 4 Universidad de Antioquia. Profesor. Cirujano Oncólogo Instituto de Cancerología, Clínica las Américas Medellín, Colombia. 5 Clínica de Oncología Astorga, clínica SOM, Medellín, Colombia. 6 City of Hope National Medical Center, Duarte, CA, USA.

Contacto: gvasquezp@gmail.com

*Background:* Approximately 5% of all breast cancers can be attributed to a mutation in the BRCA1 and BRCA2 genes. The genetic component of breast cancer in Colombia has been, for the most part, studied only on cases from the Bogota region. In fact, five founder mutations have been identified in two previous studies of breast cancer patients in the Bogota region. It is important that the frequency of mutations be established among unselected cases of breast cancer of other regions of Colombia in order to estimate the true genetic burden of this cancer in Colombia and to plan genetic and preventive services accordingly. The aim of this study was to establish the mutation frequencies of the BRCA genes in breast cancer patients unselected for family history from Medellin, Colombia. *Methods:* We enrolled 283 unselected women with breast cancer from a large public hospital in Medellin, Colombia. A detailed family history was obtained from each patient and a blood sample was processed for DNA analysis. Mutations in BRCA1 and BRCA2 were sought using a combination of techniques including a Hispanic BRCA mutation testing panel. All mutations were confirmed by direct sequencing. *Results:* Genetic testing was successfully completed on 248 of the 283 cases (88%). Among these 248 cases, three deleterious mutations were identified (two in BRCA1 and one in BRCA2) representing 1.2% of the total. The average age of breast cancer in the mutation-positive cases was 34 years. The two BRCA1 mutations were founder mutations (3450delCAAG in exon 11 and A1708E in exon 18). The BRCA2 mutation was in exon 11 (5844delACTAA) and has never been reported in individuals of Colombian descent. Among the three mutation-positive families there was one breast cancer family and two families with no history of cancer. We also identified four variants of unknown significance (one

in BRCA1 and three in BRCA2). *Conclusion:* Approximately 1.2% of all breast cancer cases in the Medellin region of Colombia are attributable to a BRCA1 or BRCA2 mutation.

## IDENTIFICACIÓN DE MUTACIONES Y POLIMORFISMOS EN LOS GENES APC, KRAS Y TP53 EN PACIENTES CON CÁNCER DE ESTÓMAGO Y COLORRECTAL

**Palacio-Rúa KA<sup>1</sup>; Isaza-Jiménez LF<sup>2</sup>; Ahumada-Rodríguez E<sup>3</sup>; Muñetón-Peña CM<sup>1</sup>**

1 Unidad de Genética Médica, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín. 2 Departamento de Cirugía, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín. 3 Departamento de Patología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín. Contacto: kathepalacio@gmail.com

*Introducción:* el cáncer de estómago (CE) y colorrectal (CCR) son neoplasias que presentan altas tasas de incidencia y mortalidad en la población mundial. En Colombia, para ambos géneros, el CE ocupa el segundo lugar en incidencia y el CCR el sexto; además, son consideradas la primera y cuarta neoplasia en mortalidad, respectivamente. El modelo propuesto por Vogelstein et al, explica la carcinogénesis del CCR en múltiples pasos, con la acumulación secuencial de mutaciones en los genes APC, KRAS, TP53, entre otros, que permiten la transformación del epitelio normal hasta carcinoma. Estas mutaciones también ocurren durante el desarrollo del CE, especialmente en el CE tipo intestinal. *Objetivo:* de este estudio fue determinar las mutaciones en las regiones con mayor frecuencia de mutación de los genes APC, KRAS y TP53, en 30 individuos con CE y 30 con CCR, mediante secuenciamiento directo. *Materiales y métodos:* en el CE se encontró baja frecuencia de mutaciones, los genes KRAS y TP53 presentaron mutaciones en el 6.7% de los casos y para el gen APC en el 3.3%. Por el contrario, en el CCR se presentó un mayor porcentaje de mutaciones, el gen con más frecuencia de mutación fue APC (23,3%), seguido de KRAS (13,3%) y TP53 (6,7%). También, se identificaron 7 tipos de polimorfismos en las muestras de cáncer analizadas; el más común fue el p.T1493T del gen APC con una frecuencia del 73,3%, seguido de c.111+190A>T en K-RAS (33,3%), por último de c.782+72C>T y c.782+92T>G de TP53 (16,6%). *Discusión y conclusión:* se encontró mayor frecuencia de mutaciones y polimorfismos en los genes APC, KRAS y TP53 en los casos de CCR comparado con los de CE, lo que podría sugerir diferentes vías genéticas para el desarrollo de estos dos tipos de cáncer. Además, los resultados encontrados en este estudio son los primeros informados en nuestro país, por lo que son necesarias futuras investigaciones para evaluar la asociación de los polimorfismos identificados con el riesgo de desarrollar CE y CCR, también, estudiar la influencia de la exposición a factores ambientales, étnicos y el estilo de vida, que podrían predisponer al desarrollo de estos cánceres.

## RIESGO DE CÁNCER DE CUELLO UTERINO ASOCIADO AL ANTÍGENO LEUCOCITARIO HUMANO CLASE I

Montiel-Ramos J<sup>1</sup>; Flórez V<sup>1</sup>; Baena A<sup>1</sup>; Uribe ML<sup>1</sup>; Bedoya A<sup>1</sup>; Quintero K<sup>1</sup>; Martínez S<sup>1</sup>; Álvarez C<sup>1</sup>; Sánchez G<sup>1</sup>

1 Universidad de Antioquia, Grupo Infección y cáncer.

Contacto: jeyito126@gmail.com

**Introducción:** el cáncer cervical está asociado a la infección por Papilomavirus Humano (VPH). Aunque la mayoría de las mujeres infectadas aclaran la infección, algunas desarrollan cáncer, sugiriendo que existen co-factores relacionados con la neoplasia cervical. El antígeno leucocitario humano (HLA) clase I media la presentación de antígenos del VPH al sistema inmune y puede proteger o predisponer al desarrollo del cáncer. Previos estudios sugieren asociación entre ciertos alelos de HLA con cáncer cervical, pero los resultados son inconsistentes. En Colombia no han desarrollado estudios que evalúen esta asociación. **Objetivo:** determinar la asociación entre ciertos alelos de HLA-I y cáncer cervical en la población de Antioquia. **Materiales y métodos:** estudio de casos y controles. Se incluyeron 145 casos y 127 controles emparejados por edad y lugar de nacimiento. La tipificación de HLA-A y B se hizo mediante PCR seguido por una hibridación con sondas utilizando el kit de INNO-LiPA HLA. Las frecuencias alélicas, genotípicas y haplotípicas entre casos y controles se realizaron con una prueba de c2 o test de Fisher. El equilibrio de Hardy-Weinberg se calculó con el Genepop y la estimación de los haplotipos con el Arlequín. Las razones de odds y sus intervalos de confianza del 95% se estimaron con el paquete estadístico SPSS V18. **Resultados:** El alelo HLA-B\*44 se asoció con riesgo para cáncer cervical (OR=2.67; IC 95% 1.18-6.05) mientras que el HLA-B\*18 se asoció con protección (OR=0.28; IC 95% 0.08-0.90). Con relación a los alelos de HLA-A, ningún alelo estuvo asociado con riesgo o protección para cáncer cervical. **Discusión y conclusión:** en la literatura hay reportes consistentes con nuestros hallazgos, no obstante también hay reportes con resultados contradictorios. Las diferencias pueden obedecer a diversas causas: existe variación de las frecuencias alélicas entre poblaciones étnicamente diferentes, los haplotipos más que los alelos están asociados con la enfermedad, tamaño muestral, estratificación de la población, resolución de las técnicas de tipificación del HLA y presencia de variantes del VPH. En la población de Antioquia, se observó mayor riesgo de cáncer cervical asociado al alelo HLA-B\*44 y una disminución de este riesgo asociado al alelo HLA-B\*18. Ambas asociaciones fueron estadísticamente significativas.

## IDENTIFICACIÓN DE MUTACIONES EN EL EXON 11 DE LOS GENES BRCA1 Y BRCA2 Y EVALUACIÓN DE VARIANTES EN GENES DE BAJA PENETRANCIA EN FAMILIAS COLOMBIANAS CON CÁNCER DE MAMA Y/U OVARIO

**Barreto G<sup>1</sup>; Cortés C<sup>1</sup>; Rivera AL<sup>1</sup>; Solarte M<sup>1</sup>; Trochez D<sup>1</sup>; Cifuentes L<sup>1</sup>**

1 Universidad del Valle.

Contacto: guillermo.barreto@correounivalle

*Introducción:* el cáncer de mama es la neoplasia femenina más común en Colombia y el mundo. Un 5-10% de todos los casos son explicados por factores hereditarios siendo el 15-25% de estos asociados a los genes de alta penetrancia BRCA1 y BRCA2, los cuales presentan mutaciones específicas asociadas con el origen geográfico de los individuos muestreados, sugiriendo por tanto que cada población tiene su propia "colección de mutaciones". El porcentaje restante es causado por varios genes de baja a moderada penetrancia, como RAD51, XRCC3 y CHEK2. No es conocida la incidencia de mutaciones tanto para genes de alta como de baja penetrancia en las diferentes regiones de Colombia. *Objetivo:* identificar mutaciones en la población colombiana para los genes BRCA1 y BRCA2 y evaluar el efecto de alteraciones de secuencia en los genes de baja penetrancia CHEK2, RAD51 y XRCC3. *Materiales y métodos:* se muestrearon 80 familias con historia de cáncer mamario pertenecientes a diferentes regiones de Colombia, se secuenció el exón 11 de los genes BRCA1 y BRCA2. El efecto de las alteraciones de secuencia de importancia clínica desconocida observadas fueron evaluadas *in silico*. Para los genes de baja penetrancia fueron estudiadas las variantes RAD51-135G>, XRCC3 T241M y la mutación 1100delC del gen CHEK2 en las familias mencionadas y en 160 controles. *Resultados:* en los genes BRCA1 y BRCA2 fueron observadas mutaciones patogénicas y polimorfismos, siendo algunas de ellas compartidas con otras poblaciones del mundo y otras propias de Colombia. Para la variante XRCC3 T241M fue observado que los portadores del alelo M tienen incrementado el riesgo de desarrollar cáncer de mama 2.14 veces más que un individuo con el alelo normal T. Las demás variantes de baja frecuencia no estuvieron incrementadas en los afectados. *Discusión y conclusión:* la variedad de mutaciones encontradas en los genes BRCA1 y 2 para las diferentes regiones geográficas puede ser el reflejo de la diversidad genética de la población colombiana. Las mutaciones encontradas en BRCA1 y 2, además de la variante XRCC3 T241M, deben ser consideradas para el diagnóstico de predisposición familiar a cáncer de mama en pacientes colombianos y sus familiares.

## ANÁLISIS DE LA MUTACIÓN V617F DEL GEN JAK2 EN NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS CRÓNICAS POR HIGH RESOLUTION MELTING EN EL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS, LIMA

Chávez-Pasco VG<sup>1</sup>; Pflucker KD<sup>1</sup>; Cruz-Díaz M<sup>1</sup>; Sullcahuamán-Allende Y<sup>1</sup>; Arias-Velásquez A<sup>1</sup>

1 Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Lima, Perú.

Contacto: giullymed@gmail.com

*Introducción:* El estudio de la mutación V617F del gen JAK2 es importante para el diagnóstico y tratamiento en las Neoplasias Mieloproliferativas Crónicas (NMPC): Policitemia vera, Trombocitemia esencial y Mielofibrosis Idiopática caracterizadas por el incremento excesivo de eritrocitos, plaquetas y fibroblastos en médula ósea respectivamente, desencadenado en algunos casos leucemias mieloides agudas. *Objetivo:* evaluar la utilidad del análisis del exón 14 (1849G>T) del gen JAK2 en pacientes con NMPC mediante High Resolution Melting (HRM). *Materiales y métodos:* se evaluaron 35 muestras de pacientes adultos que ingresaron a la Unidad de Genética y Biología Molecular del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas con diagnóstico presuntivo de NMPC. Las muestras fueron recolectadas de sangre periférica y almacenadas en tubos con anticoagulante EDTA. Se realizó la extracción de ADN utilizando PureLink Genomic DNA Mini Kit – INVITROGEN. Para la detección de la mutación se utilizaron primers específicos y se realizó el análisis por HRM SYBRGREEN I en un equipo LightCycler 480-ROCHE. Del total de pacientes evaluados el 46 % presentó la mutación V617F corroborando su diagnóstico presuntivo. La mutación V617F del gen JAK2 es debida al cambio de una guanina (G) por timina (T) en la posición 1849 (1849G>T) del exón 14 generando una proteína con sustitución de una fenilalanina por valina en el codón 617. Esta mutación puede ser detectada y analizada mediante HRM con una sensibilidad y especificidad de 99% y 93%, respectivamente. En la práctica clínica la inclusión de la detección de dicha mutación simplificaría el diagnóstico de las NMPC. Se propone continuar con investigaciones para establecer una asociación entre la cuantificación de la mutación del gen JAK2 con la clínica, monitoreo y estratificación pronóstica, además de la eficacia en los tratamientos, incluyendo los inhibidores específicos del JAK2. La detección de la mutación del gen JAK2 con la técnica HRM permite una detección rápida y de alta sensibilidad para el diagnóstico y tratamiento de los pacientes, por lo que debería incluirse en las guías diagnósticas de nuestro país.

## DETECCIÓN DE MUTACIONES EN KRAS EN CÁNCER COLORRECTAL: REPORTE DE CASOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS, LIMA, PERÚ

Chávez-Pasco VG<sup>1</sup>; Pflucker KD<sup>1</sup>; Cruz-Díaz M<sup>1</sup>; Sullcahuamán-Allende Y<sup>1</sup>; Arias-Velásquez A<sup>1</sup>

1 Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Perú.

Contacto: giullymed@gmail.com

*Introducción:* KRAS pertenece a la familia de genes RAS que codifica una proteína relacionada con el acoplamiento de señales de transducción de receptores de la membrana celular los cuales

activan una cascada de señalización onco-génica. La mutación de este gen está presente en 35 a 40% del cáncer colorrectal y se presenta con mayor frecuencia mediante la sustitución de aminoácidos en los codones 12 y 13 del exón 2. La detección de las mutaciones en el gen KRAS predice la eficacia de terapias destinadas a bloquear las vías de señalización involucradas. *Objetivo:* determinar la presencia de mutaciones en el gen KRAS en pacientes diagnosticados con cáncer colorrectal. Materiales y métodos: se analizaron 5 muestras de cáncer de colon incluido en parafina (FFPE) de pacientes adultos del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), de las cuales se extrajo el ADN utilizando PureLink Genomic DNA Mini Kit – INVITROGEN, y fueron analizadas mediante dos tecnologías: ARMS® y Scorpions® para la detección de las mutaciones mediante ensayos realizados con la técnica de PCR en tiempo real para la detección específica de 7 mutaciones más frecuentes en el gen KRAS (codones 12 y 13) Therascreen DxS. *Resultados:* de las muestras evaluadas se obtuvieron tres con la mutación en el gen KRAS: 13ASP, 12VAL y 13ASP, dichas muestras corresponden a pacientes que ingresaron con diagnóstico de cáncer de colorrectal, el cual obtuvo como resultado de la biopsia: adenocarcinoma tubular moderadamente diferenciado. Concluimos que el estudio de las mutaciones en KRAS es necesario para el manejo de pacientes con cáncer colorrectal, recalmando la importancia de su implementación como examen de rutina en el laboratorio de Biología Molecular del INEN.

## ANÁLISIS DE LA MUTACIÓN V617F DEL GEN JAK2 POR HIGH RESOLUTION MELTING EN EL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS, LIMA-PERÚ

Chávez-Pasco VG<sup>1</sup>; Pflucker KD<sup>1</sup>; Cruz-Díaz M<sup>1</sup>; Sullcahuamán-Allende Y<sup>1</sup>; Arias-Velásquez A<sup>1</sup>

1 Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas-Perú.

Contacto: giullymed@gmail.com

*Introducción:* la mutación del gen JAK2 es importante para el diagnóstico y tratamiento en neoplasias mieloproliferativas: policitemia vera, trombocitopenia esencial y mielofibrosis, caracterizadas por el incremento en la producción de células sanguíneas debido a una hipersensibilidad a citoquinas que puede generar trombosis o hemorragias, desencadenando en algunos casos leucemias mieloides agudas. La detección y análisis por High Resolution Melting (HRM) del exón 14 (1849G>T), que corresponde a la sustitución del aminoácido valina por fenilalanina en el codón 617 (V617F), basadas en Reacción en Cadena de la Polimerasa en Tiempo Real han sido desarrolladas para el escaneo de dicha mutación y otras desconocidas, incluyendo sustituciones de nucleótidos, con una sensibilidad y especificidad de 99% y 93% respectivamente. *Objetivo:* evaluar la utilidad del análisis del exón 14 del gen JAK2 por HRM en pacientes con neoplasias mieloproliferativas crónicas. *Materiales y métodos:* se evaluaron 35 muestras de pacientes adultos que ingresaron al laboratorio de Biología Molecular del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) con diagnóstico presuntivo de Neoplasia Mieloproliferativa crónica. Se obtuvo muestra de sangre periférica tomadas en tubos con anticoagulante EDTA. Se realizó la extracción de ADN utilizando PureLink Genomic DNA Mini Kit – INVITROGEN. Para la detección de la mutación en el exón

14 se utilizaron primers específicos y se realizó el análisis por HRM SYBRGREEN I en un equipo LightCycler 480-ROCHE. *Resultados:* de los pacientes evaluados el 46 % presentó la mutación V617F mediante el análisis por HRM, permitiendo la interpretación diagnóstica y el tratamiento adecuado. Concluimos que la detección de la mutación del gen JAK2 con la técnica HRM permite una detección rápida y de alta sensibilidad para el diagnóstico, clasificación y posterior tratamiento de los pacientes, debiendo incluirse en las guías diagnósticas terapéuticas de nuestro país.

## TINCIÓN INMUNOCITOQUÍMICA PARA LAS PROTEÍNAS p16INK4A Y Ki-67 EN CITOLOGÍA CERVICOUTERINA CONVENCIONAL Y PRUEBA DE VPH EN MUJERES CON ANORMALIDAD DE CÉLULAS ESCAMOSAS Y/O GLANDULARES

**Ramírez AT<sup>1</sup>; López C<sup>1</sup>; Buitrago CA<sup>1</sup>; Milena Bedoya A<sup>1</sup>; Baena A<sup>1</sup>; Sánchez GI<sup>1</sup>**

1 Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

Contacto: arianis3030@gmail.com

*Introducción:* el cáncer cervical continúa siendo un problema de salud pública. Existen biomarcadores que predicen el potencial oncocéntrico de las infecciones por VPH y por su alta sensibilidad y especificidad representan una alternativa para mejorar la eficiencia de los programas de tamizaje. *Objetivo:* estandarizar la inmunocitoquímica para las proteínas p16INK4a/Ki67 en citología convencional y prueba de VPH con citocepillo Rovers Cervex Brush® en mujeres con anormalidad de células escamosas y/o glandulares. *Materiales y métodos:* se realizó un estudio piloto con 58 mujeres para evaluar la viabilidad de detección de VPH y de p16INK4a/Ki67 por inmunocitoquímica en muestras de exfoliado cervical obtenidas con el citocepillo Rovers ® Cervex-Brush. Se evaluó la representatividad y calidad en 11 voluntarias. Después se realizó la prueba de VPH y la inmunocitoquímica en 51 mujeres remitidas a colposcopia. La recolección de las muestras se llevó a cabo insertando las cerdas del cepillo en el canal endocervical y girando 5 veces. Los exfoliados se extendieron sobre portaobjetos cargados (Superfros/Plus, Fisherbrand) y se fijaron con el fijador (Merckofix, Merck, Alemania), el mismo citocepillo se almacenó en el medio Cobas PCR para genotipificación de VPH con la técnica Cobas 4800 (Roche diagnostics). La calidad de la citología y de la inmunocitoquímica fue evaluada de acuerdo al Sistema Bethesda y al Atlas de tinción CINtec®PLUS (Roche, mtm), respectivamente. *Resultados:* la calidad y representatividad de las muestras fue satisfactoria en un 98.5%. Todas las muestras fueron Beta-globina positiva y el porcentaje de positividad para VPH fue 64.7%. El porcentaje de positividad para VPH de acuerdo al diagnóstico histopatológico fue: <NIC1 42.8%, NIC2 100%, NIC3 85.7% y cáncer cervical 100%. Para p16INK4a/Ki67 hubo una positividad del 43.5% y el porcentaje de acuerdo al diagnóstico histopatológico fue: <NIC 12.5%, NIC2 46.6%, NIC3 71.4% y 100% en cáncer. *Discusión y conclusión:* es viable la detección de VPH y p16INK4a/Ki67 en una muestra. La positividad de tinción inmunocitoquímica con p16INK4a/Ki67 se correlacionó con el diagnóstico histopatológico de lesiones de alto grado del cérvix. La implementación de estos biomarcadores

permitirá estratificar aquellas mujeres que tienen un verdadero riesgo de desarrollar cáncer cervical entre las VPH positivo.

## ESTANDARIZACIÓN DE UN MÉTODO SENCILLO Y DE BAJO COSTO PARA EXTRAER ADN DE ORINA Y BIOPSIAS DE PRÓSTATA

**Manrique-Rincón A<sup>1</sup>; Ortiz IC<sup>1</sup>; Martínez LM<sup>1</sup>; Agudelo CA<sup>1</sup>; Aguirre D<sup>1</sup>; Bravo ML<sup>1</sup>; Builes JJ<sup>1</sup>**

1 Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia y Genes Ltda.

Contacto: andrecolombi@gmail.com

*Introducción:* la extracción de ADN de muestras de orina y biopsias embebidas en parafina, presenta dificultades en la obtención de un ADN de buena calidad que pueda ser usado para análisis en biología molecular. Los kits ofrecidos comercialmente tienen un alto costo y no siempre permiten obtener suficiente concentración de ADN para hacer todas las pruebas previstas, además, pueden quedar inhibidores de la PCR que impiden la amplificación y posterior análisis. *Objetivo:* estandarizar un protocolo de extracción de ADN de muestras de orina y biopsias de próstata embebidas en parafina. *Materiales y métodos:* las muestras de biopsia fueron obtenidas de pacientes con Adenocarcinoma e Hiperplasia de próstata, provenientes de una IPS universitaria. Las muestras de orina se obtuvieron de trabajadores del laboratorio Genes Ltda. La desparafinización de muestras se consiguió a partir de un tratamiento con ciclos de calor y centrifugación, posteriormente, se extrajeron los tejidos con Chelex de Biorad. La extracción de ADN de las muestras de orina, se hizo por una modificación del método de Salting out de Miller. El ADN se cuantificó con Nanodrop 2000c de Thermo Scientific y después las muestras fueron amplificadas por PCR para los marcadores STRs CSF1PO, TPOX, TH01 y VWA y detectadas por electroforesis en gel de poliacrilamida y tinción con Nitrato de Plata. *Resultados:* para las muestras de biopsia y orina se obtuvo un valor medio de cuantificación de 200ng/μl y 40ng/μl respectivamente. Por este método se detectó una clara amplificación en un 70% de las muestras. *Discusión y conclusión:* estos resultados muestran que es posible obtener ADN con concentraciones superiores a los 30ng/μl, susceptible de amplificación por PCR con métodos sencillos y de bajo costo.

## EVOLUCIÓN CLONAL EN LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA EXPERIENCIA DE LA UNIDAD DE GENÉTICA MÉDICA, UNIVERSIDAD DE ANTIOQUIA

**Ramírez-Gaviria GC<sup>1</sup>; Cristancho CM<sup>1</sup>; García JF<sup>1</sup>; Durango N<sup>1</sup>; Herrera-Patiño JC<sup>1</sup>; García G<sup>1</sup>; Ramírez-Castro JL<sup>1</sup>; Vásquez-Palacio G<sup>1</sup>**

1 Unidad de Genética Médica, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

Contacto: gloraramirez86@gmail.com

*Introducción:* el origen clonal de las entidades hematológicas malignas y específicamente de LMC se ha demostrado por la aplicación de estudios genéticos, inmunohistoquímicos y marcadores enzimáticos entre otros. Por su parte, los estudios citogenéticos sugieren que los desórdenes hematológicos se asocian con una alteración cromosómica recurrente o marcador genético, con impacto clínico en el pronóstico, elección del tratamiento y respuesta al mismo. En la mayoría de los casos de LMC se presenta la traslocación t (9; 22) (q34; q11), pero, cuando las células neoplásicas proliferan, pueden adquirir cambios cromosómicos adicionales que aparecen esporádicamente por evolución clonal. Dichos cambios en células Ph+ aparecen en el 5 % de los casos. La evolución clonal es responsable de cariotipos complejos y afecta directamente el pronóstico de la enfermedad. *Objetivo:* identificar las alteraciones cromosómicas secundarias en LMC durante el período 2000-2012. *Materiales y métodos:* población: pacientes con diagnóstico clínico de LMC, atendidos para cariotipo en la Unidad de Genética Médica. Muestras: medula ósea o sangre periférica heparinizada. Métodos: 1. obtención de cromosomas: cultivos celulares a las 24 y/o 48 horas, sin estimulación con mitógeno 2. Bandeo R para identificación cromosómica 3. Análisis del cariotipo con base en el ISCN 2009. *Resultados:* se analizaron 600 pacientes con diagnóstico clínico de LMC, en 450 se observó cromosoma Philadelphia positivo, de los cuales 40 pacientes (8 %) tuvieron cambios cromosómicos numéricos y/o estructurales secundarios al diagnóstico: pérdidas cromosómicas (-11, -9, -7); cromosomas extras (+17, +8, +22); alteraciones estructurales como anillos e isocromosomas y por último la alteración secundaria más frecuente, doble cromosoma Philadelphia. Es importante realizar estudio citogenético al diagnóstico en LMC y durante el seguimiento del tratamiento, para determinar la presencia de cromosoma Philadelphia y evaluar los cambios secundarios (evolución clonal) que definen el pronóstico y una oportuna elección y respuesta del tratamiento en estos pacientes.

## POLIMORFISMOS Fok I y Taq I DEL RECEPTOR DE LA VITAMINA D (VDR) ASOCIADOS CON EL DESARROLLO DE MELANOMA MALIGNO CUTÁNEO EN UNA MUESTRA DE LA POBLACIÓN COLOMBIANA

**Aristizábal AF<sup>1</sup>; Suárez DX<sup>1</sup>; Rodríguez AP<sup>1</sup>; Ramírez SR<sup>1</sup>**

1 Universidad de Ciencias Ambientales y Aplicadas (UDCA).

Contacto: sagipe7@yahoo.com

El melanoma maligno cutáneo (MMC) a nivel mundial es la causa del 75 % de las muertes por carcinomas de piel, siendo el más agresivo y potencialmente mortal. En Colombia la incidencia

de MMC ha aumentando en los últimos cuarenta años y se estima que durante este año se podrían desarrollar más de 1.000 casos nuevos y la muerte de aproximadamente 250 personas. El receptor de la vitamina D (VDR) es el encargado de mediar los efectos de la vitamina D a través de la regulación de transcripción de otros genes. Los niveles inadecuados, el mal funcionamiento o inactivación del VDR, puede contribuir al desarrollo de cáncer, puesto que este receptor desempeña un papel importante en la regulación del ciclo celular y apoptosis. Los polimorfismos de este receptor se han asociado directamente con el desarrollo de MMC. Este estudio determinó la asociación de las frecuencias genéticas y alélicas de los polimorfismos Fok I y Taq I del gen VDR y el riesgo a desarrollar MMC en un grupo de individuos colombianos con esta patología. Se tomo de manera secuencial 52 casos y 48 controles que asistieron al Instituto Nacional de Cancerología (INC) y el hospital Mederi. Las muestras de ADN se analizaron mediante las técnicas de PCR-RFLP's y se determinó la fuerza de asociación (Odds ratio), se evaluó la significancia utilizando el intervalo de confianza del 95% y el modelo de regresión logística; finalmente se correlacionaron las características clínico-patológicas con la presencia de estos polimorfismos. Los genotipos Ff ( $p=0,003$ ) y TT ( $p=0,006$ ) se asociaron significativamente con un incremento en el riesgo de MMC, por el contrario en los individuos portadores de los genotipos FF y tt se observó un posible efecto protector que podría disminuir la susceptibilidad de padecer este carcinoma. Este estudio proporciona una mejor compresión de la etiología y patogénesis de MMC, constituyendo una herramienta útil en la comprensión de procesos genéticos y de carcinogénesis, que aportarán información para el avance y desarrollo de nuevas estrategias preventivas y pronósticas que contribuirán en la identificación de personas con mayor riesgo de padecer esta neoplasia maligna.

## SUBTIPOS MOLECULARES DEL CÁNCER DE SENO Y CARACTERIZACIÓN DE LA AMPLIFICACIÓN Y DELECIÓN DEL GEN TOP2A

Vásquez-Urbina L<sup>1</sup>; Andrade RE<sup>1</sup>; Torres MM<sup>1</sup>

1 Universidad de los Andes.

Contacto: vasqurbina@gmail.com

*Introducción:* el cáncer de seno es una patología heterogénea, siendo la más frecuente a nivel mundial, y presenta la mayor mortalidad dentro de todos los cánceres. La inestabilidad genómica reflejada en aberraciones en el número de copia y aneuploidías es uno de los principales mecanismos de alteración de procesos celulares que conducen la carcinogénesis. *Objetivo:* el propósito de este estudio fue analizar el patrón de las alteraciones en el número de copia del gen TOP2A en cáncer de seno infiltrante, y analizar el patrón de las alteraciones del gen en relación a los subgrupos moleculares del cáncer de seno y a los biomarcadores p53 y Ki67, relacionados con el progreso del ciclo celular. *Materiales y métodos:* muestras de tejido tumoral infiltrante de 218 pacientes fueron puestas en microarreglos tisulares para determinar el número de copias del gen TOP2A por medio de hibridización *in situ* fluorescente y cromogénica, las copias del gen HER2 por medio de FISH, y la expresión de receptores hormonales, Ki67 y p53 por IHQ. *Resultados:* la

correlación entre las alteraciones en TOP2A y los demás biomarcadores fue evaluada por la prueba de chi-cuadrado. Las alteraciones en el número de copia del gen TOP2A se correlacionaron con la amplificación de HER2 pero no estuvieron restringidas a los casos positivos para HER2. Las alteraciones en TOP2A se correlacionaron con el subtipo Luminal B y no hubo correlación con la expresión de Ki67 y p53. *Discusión y conclusión:* en conclusión las alteraciones en TOP2A no se pueden predecir de la amplificación de HER2, pero podrían estar indicando un subgrupo de mejor pronóstico al correlacionarse con la expresión de receptores hormonales. Pero las aberraciones del gen TOP2A probablemente estén hablando poco de la expresión del mismo debido a que no se correlacionan con la expresión de biomarcadores involucrados en el progreso del ciclo celular.

## POLIPOMATOSIS JUVENIL CAUSADA POR MUTACIÓN EN EL GEN SMAD4

**Rivera-Nieto C<sup>1</sup>; Mateus-Arbeláez HE<sup>1</sup>; Ospina-Lagos SY<sup>1</sup>; Gálvez M<sup>1</sup>; Garavito RR<sup>1</sup>**

1 Universidad del Rosario.

Contacto: karitorivera@gmail.com

*Introducción:* la polipomatosis juvenil es una entidad rara de la infancia y la adolescencia, que tiene patrón de herencia autosómica dominante. Se han descrito mutaciones en los genes SMAD4 y BMPR1A causantes de esta enfermedad. *Materiales y métodos:* se presenta el caso de un paciente masculino de 11 años de edad con cuadro clínico de 8 años de evolución consistente en pólipos duodenales y colónicos y rectorragia ocasional, en manejo con polipectomía anual. La histología de los pólipos es compatible con poliposis juvenil. No existen antecedentes prenatales ni perinatales de importancia. No hay antecedentes familiares de poliposis juvenil, sus padres se declaran no consanguíneos. Al examen físico no se encuentran anomalías congénitas, no existe fenotipo particular. La secuenciación del gen SMAD4 demostró la mutación c.1081C>T, p.R361C, que ha sido descrita como asociada a la polipomatosis juvenil. *Discusión y conclusión:* la polipomatosis juvenil es una entidad poco común de herencia autosómica dominante caracterizada por la aparición de pólipos en el tracto gastrointestinal en la etapa juvenil, lo que aumenta el riesgo de cáncer de colon. El 50 a 60% de los pacientes con esta entidad, tienen mutaciones en el gen SMAD4 o el gen BMPR1A. En el 50% de los casos se ha identificado una mutación en la línea germinal heterocigota en los genes SMAD4 o BMPR1A. Se han evidenciado diferencias fenotípicas entre los paciente con mutaciones en SMAD4 y BMPR1A. La mutación SMAD4 está asociada a un fenotipo gastrointestinal más agresivo, con mayor incidencia de adenomas colónicos y carcinomas y mayor frecuencia de pólipos gastrointestinales altos y de cáncer gástricos que en los pacientes con la mutación en BMPR1A. Presentamos el caso de un paciente con polipomatosis juvenil en el que se encontró mutación de novo en el gen SMAD4, causante de esta entidad. Esta mutación genera el cambio de una arginina por una cisteína en la posición 361, lo que probablemente genera un cambio conformacional en la proteína, causando así la enfermedad.

## ASOCIACIÓN DE HOMOCISTINURIA CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN PACIENTE CON POLIMORFISMO PROTECTOR EN EL GEN MTHFR

**Rivera-Nieto C<sup>1</sup>; Mateus-Arbeláez HE<sup>1</sup>; Ospina-Lagos SY<sup>1</sup>; Gálvez M<sup>1</sup>**

1 Universidad del Rosario.

Contacto: karitorivera@gmail.com

*Introducción:* la homocistinuria es una entidad de herencia autosómica recesiva que se manifiesta en la segunda o tercera década de la vida, caracterizada por déficit cognitivo asociado a miopía y/o ectopia lentis, trombocitopenia y manifestaciones esqueléticas que semejan el síndrome Marfan. Se ha reportado un efecto protector de las mutaciones en el gen MTHFR sobre la aparición de leucemias linfoides y leucemias mieloblasticas y linfooblásticas. El alelo TT en estado de homocigosis confiere protección ante leucemias hiperploidies. *Materiales y métodos:* presentamos el caso de una paciente de 9 años de edad en quien se hace diagnóstico de Leucemia Linfooblástica aguda a los 7 años, y se detecta mutación homocigota c.C677T en el gen MHTFR causante de la homocistinuria. Además presenta niveles de homocisteína en orina en límite superior. Es producto de un embarazo no complicado, parto vaginal eutóxico, sin antecedentes perinatales. Hija de padres consanguíneos con hermana sana y sin antecedentes familiares de importancia. Al examen físico se encuentra tendencia a la braquicefalia, frente estrecha, fisuras palpebrales mongoloides, orejas normoimplantadas, narinas antevertidas, arco de cupido, labios gruesos con comisuras hacia abajo, cuello corto, tórax simétrico, abdomen blando y sin masas, genitales femeninos, extremidades simétricas, con dedos de manos y pies largos, hipermovilidad de pequeñas articulaciones, pie plano hipercifosis con hiperlordosis compensatoria, hirsutismo en dorso. *Discusión y conclusión:* llama la atención del caso el fenotipo poco sugestivo de homocistinuria clásica y la aparición de leucemia linfooblástica aguda que se ha reportado de baja incidencia en pacientes con homocistinuria y más aún teniendo en cuenta el genotipo de la paciente, el cual se asocia a un efecto protector para leucemias hiperploidies. Se discute el caso y se revisa la literatura.

## EVIDENCIA CITOGENÉTICA DE CÉLULAS TUMORALES CIRCULANTES EN SANGRE PERIFÉRICA DE MUJERES VENEZOLANAS CON CANCER DE MAMA

**Rojas de Atencio A<sup>1</sup>; Zadis J<sup>1</sup>; Urdaneta K<sup>1</sup>; Soto M<sup>1</sup>; Álvarez F<sup>1</sup>; Atencio R<sup>1</sup>; González R<sup>1</sup>; Villalobos Y<sup>1</sup>**

1 Universidad del Zulia.

Contacto: arojasa26@gmail.com

*Introducción:* la identificación de factores pronóstico en pacientes con cáncer de mama ha sido uno de los grandes retos del siglo pasado, uno de los mayores logros ha sido el conocimiento de la propiedad que tienen las células malignas de viajar a través de sangre periférica (SP) cuando el tumor se torna invasivo. *Objetivo:* identificar células malignas circulantes en SP, provenientes de

pacientes con diagnóstico de cáncer de mama invasivo e *in situ*, utilizando técnicas citogenéticas. *Resultados:* se analizaron 60 muestras de sangre periférica y de tejido tumoral mamario, reportados histológicamente como carcinoma invasivo, ó *in situ* mediante técnicas citogenéticas. Se detectaron anomalías cromosómicas en el 86,66% de las muestras de Ca invasivo y 73,33% en Ca. *In situ*. *Discusión y conclusión:* la detección de células tumorales circulantes en sangre periférica habla a favor de una diseminación hematogena en el desarrollo de una enfermedad metastásica, cuando las barreras defensivas hematogénas se alteran las células tumorales pasan al torrente sanguíneo. Su identificación, por lo tanto, indica una situación avanzada de la enfermedad y suele ir asociada a una mala evolución clínica del paciente. En nuestros pacientes el 76,66% y 80% de los canceres invasivos e *in situ* respectivamente resultaron coincidentes con las anomalías encontradas en el tejido tumoral. Las técnicas citogenéticas pudieran ser usadas como una herramienta adicional para el diagnóstico de cáncer invasivo, sobre todo cuando estamos en presencia de un probable carcinoma *in situ* en el cual pudieran estar ocurriendo micrometástasis. Lo que modificaría el pronóstico en las mismas y la escogencia del tratamiento adecuado.

## UTILIDAD DEL BANDEO CROMOSÓMICO CON LA ENZIMA ALU I PARA LA IDENTIFICACIÓN DE ZONAS METILADAS EN CÁNCER DE MAMA

**Rojas de Atencio A<sup>1</sup>; Urdaneta K<sup>1</sup>; Cañizalez J<sup>1</sup>; Yamarte L<sup>1</sup>; Soto M<sup>1</sup>; Quintero M<sup>1</sup>; Álvarez F<sup>1</sup>; Atencio R<sup>1</sup>; González R<sup>1</sup>**

1 Universidad del Zulia.

Contacto: arojasa26@gmail.com

*Introducción:* la metilación del DNA es un proceso epigenético que recurrentemente ha sido involucrado como un factor importante en la patogenia de esta enfermedad, el cual participa en la regulación de la expresión génica directamente al impedir la unión de factores de transcripción, e indirectamente propiciando la estructura "cerrada" de la cromatina. *Objetivo:* determinar las regiones hipermetiladas en muestras de extendidos cromosómicos mediante la utilización de la endonucleasa de restricción Alu I y relacionar estas regiones con sitios de localización de genes supresores de tumores relacionados con el cáncer de mama. *Materiales y métodos:* se analizaron 60 muestras de sangre periférica de mujeres con diagnóstico de cáncer de mama a las cuales se les realizó cultivo celular, los extendidos cromosómicos fueron teñidos con Giemsa previamente digeridos con la enzima Alu I. *Resultados:* se observaron cromosomas con regiones centroméricas y no centroméricas teñidas en el 37% de los casos. *Discusión y conclusión:* se comprobó que en el 95,46% de los casos presentaron genes asociados descritos como metilados en cáncer de mama, ejemplo de ellos tenemos los localizados en los cromosomas 1q, 2q, 6q, y regiones centroméricas no teñidas usualmente como en los cromosomas 3, 4, 8, 13, 14, 15, y 17. Nosotros sugerimos la importancia de esta técnica ya que permite la visualización total del genoma, pudiendo localizar genes metilados relacionados con cáncer de mama.

## UTILIDAD DE LA ENZIMA ALU I EN LA IDENTIFICACIÓN DE ZONAS METILADAS EN CROMOSOMAS DE PACIENTES CON ENFERMEDADES HEMATOLÓGICAS MALIGNAS

**Quintero M<sup>1</sup>; Rojas de Atencio A<sup>2</sup>; Urdaneta K<sup>2</sup>; Cañizalez J<sup>2</sup>; Ruiz A<sup>1</sup>; González M<sup>1</sup>; Briceño O<sup>1</sup>**

1 Escuela de Bioanálisis. Facultad de Medicina de la Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela. 2 Instituto de Investigaciones Genéticas. Facultad de Medicina de la Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela.

Contacto: maribelquintero610@hotmail.com

*Introducción:* los trastornos hematológicos malignos se consideran enfermedades clónales de las células troncales hematopoyéticas. La metilación del ADN, es el evento epigenético mejor caracterizado de las células tumorales, la hipermetilación de las islas CPG en las regiones promotoras de los genes, produciendo un silencio transcripcional de los mismos. *Objetivo:* identificar regiones hipermetiladas en muestras de extendidos cromosómicos mediante la utilización de la endonucleasa de restricción AluI y relacionar estas regiones con sitios de localización de genes implicados con enfermedades hematológicas malignas. *Materiales y métodos:* se analizaron 15 muestras de médula ósea de pacientes adultos, ambos sexos, con diagnóstico de enfermedades hematológicas malignas, que no habían recibido tratamiento previo, a las cuales se les realizó cultivo celular, los extendidos cromosómicos fueron teñidos con Giemsa previamente digeridos con la enzima Alu I. *Discusión y conclusión:* se encontraron 5/15 (33,33%) pacientes con zonas hipermetiladas en sus cromosomas, correspondiendo a Síndrome Mielodisplásico (SMD), dos pacientes con áreas oscuras en los cromosomas 10 y 17, ubicadas en 10q (q33 –qter) y 17p (p12 –p13) donde se ha localizado el gen MGMT, y el gen HIC1, implicados en SMD. En el paciente con Leucemia Linfoides Aguda, se identificó un área metilada en el cromosoma 3p (p12-p21), región donde se encuentra el gen RASSF1A. En el caso de la Leucemia Mieloide Aguda, encontramos en área metilada en la región 17p(11.1;13.4) sitio donde se encuentra el gen H1C1 implicado en este tipo de Leucemia y el último caso correspondiente a Leucemia Mieloide Crónica, encontramos una región metilada en 4q (q31 – qter) en la que se encuentra el gen sFRP-2. Implicado en LLA. Podríamos concluir que este tipo de bandeo cromosómico abre las puertas hacia la utilización de una técnica relativamente invasiva que permitirá la visualización de áreas probablemente metiladas en el genoma completo, pudiendo en un futuro individualizar los tratamientos.

## MARCADORES MOLECULARES ASOCIADOS A METILACIÓN RELACIONADOS O NO A LA INFECCIÓN CON VPH

**García-Robayo A<sup>1</sup>; Aristizábal F<sup>1</sup>; Cid A<sup>2</sup>; Abba M<sup>2</sup>; Briceño I<sup>3</sup>; Castillo M<sup>3</sup>**

1 Universidad Nacional. 2 Universidad de la Plata. 3 Universidad de la Sabana.

Contacto: adrigaro@hotmail.com

*Introducción:* la infección con el Virus Papiloma Humano (VPH), es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de cáncer de cuello uterino (CCU), y ha sido considerada como una causa necesaria pero no suficiente para el desarrollo de CCU. Sin embargo otros factores de riesgo como

cambios epigenéticos han tomado fuerza en los últimos años. En la pasada década, gran cantidad de estudios fueron desarrollados evaluando metilación en tejido cervical, sin embargo, muchos de los marcadores evaluados fueron seleccionados basados en estudios en otros tipos de cáncer. Es así como el uso de microarreglos como el Infinium Human Methylation27 BeadChips (Illumina, San Diego, CA, EE.UU.), son una solución para evaluar simultáneamente gran cantidad de genes. *Objetivo:* determinar los perfiles de metilación en líneas celulares positivas y negativas para la infección con VPH. *Materiales y métodos:* a partir de las líneas celulares de queratinocitos en cultivo negativas para VPH (HaCaT y C33A) y positivas para VPH (HeLa y Caski), el ADN fue extraído por el método de fenol-cloroformo. Se tomaron 1.500ng/µL medidos por fluorometría, para realizar la conversión con bisulfito mediante EZ Metilación Kit, finalmente el ADN convertido fue analizado mediante Illumina Infinium Humans Methylation27 BeadChip Kit. El beadchip contiene 27.578 loci CpG que cubren más de 14.000 genes humanos. Los datos se obtuvieron utilizando el software BeadStudio v3.0. El análisis se realizó utilizando el software de multiexperiment viewer ® realizando un T-test comparando las líneas celulares positivas y negativas para VPH. *Resultados:* se observó que las líneas celulares positivas para VPH presentaban mayor hipermetilación comparadas con la hipometilación, luego de realizar el T-test con un  $p < 0,001$ , observamos 201 genes diferencialmente metilados en los dos grupos, de estos seleccionamos un top de 10 genes de mayor interés. *Discusión:* de acuerdo a la literatura, cabe resaltar RAB39B relacionado con el oncogen RAS, WNT3B, SFRP1 y SFRP5 relacionados con diferenciación celular, NOS1 y GSTA3 relacionados con stress oxidativo, HOXB4 relacionado con genes homebox, y factores de crecimiento como FGF8, IGF2 y FGF3. La infección con el VPH influencia los perfiles de metilación, favoreciendo proliferación e inhibiendo diferenciación celular.

## EL USO DIRECTO DE SANGRE TOTAL EN EVALUACIÓN DE INTEGRIDAD GÉNICA POR MEDIO DEL ENSAYO COMETA

**Arango-Varela SS<sup>1</sup>**

1 ITM.

Contacto: sandraarango@itm.edu.co

Establecer los niveles de integridad génica en individuos y poblaciones es un criterio significativo para identificar el riesgo de sufrir enfermedades como: cáncer, malformaciones genéticas, esterilidad y otras asociadas a daño genético. La electroforesis de células individuales o ensayo cometa es una prueba rápida, de bajo costo y de alta sensibilidad. Permite detectar rupturas de cadena simple y sitios lábiles a los álcalis. En esta investigación se comparó el uso de sangre total con células sanguíneas mononucleares de humanos para establecer integridad génica por medio del ensayo cometa. El estudio se realizó con 25 individuos, en cada caso se tomaron 4ml de sangre periférica, de la cual 15 µl se utilizaron para realizar las placas de sangre total y del volumen restante se aislaron células sanguíneas mononucleares mediante gradiente de densidad (Ficoll-histopaque), se estimó el daño en ambos sistemas mediante el ensayo cometa. Las células fueron embebidas en agarosa y servidas en portaobjetos para lisis y electroforesis; según protocolo de Singh. Las muestras fueron teñidas con

bromuro de etidio y observadas con microscopio de fluorescencia, se analizó un total de 100 células en cada caso. Los resultados obtenidos se evaluaron mediante test t con ( $p<0.05$ ) que indica que el número de cometas en ambas muestras son similares, en general se observó que el 54% de los individuos presentaron mayor número de cometas en las muestras de sangre total, 27% con igual número en ambas muestras, y 19% mayor número en mononucleares. En general en el 81% de los individuos evaluados se encontró que el número de cometas en sangre total fue mayor o igual en comparación con las células mononucleares aisladas. En conclusión se encuentra que es posible el uso directo de sangre total para el ensayo cometa en modelos *in vivo* y es de gran utilidad para estudios de biomonitoring por ser un procedimiento menos invasivo en la toma de muestras, además de ser menos costoso al suprimir el proceso de aislamiento de los mononucleares.

## CAMBIO EN LA PRODUCCIÓN DE SUPERÓXIDOS ENDÓGENOS EN FUMADORES ASOCIADO A LA CANTIDAD BASAL DE SUPERÓXIDOS Y LAS DINÁMICAS DEL ADN MITOCONDRIAL

**Miranda MP<sup>1</sup>; Narváez DM<sup>1</sup>; Giraldo N<sup>1</sup>; Groot H<sup>1</sup>; Van Houten B<sup>1</sup>**

1 Laboratorio de Genética Humana, Universidad de los Andes.

Contacto: di-narva@uniandes.edu.co

*Introducción:* El cigarrillo ha sido asociado a diferentes patologías a nivel sistémico, y en muchas de éstas se ha encontrado un incremento en el estrés oxidativo de las células. Debido a que las mitocondrias son la fuente principal de radicales libres de origen endógeno y son especialmente susceptibles al daño oxidativo, se ha propuesto este organelo como un buen biomarcador de estrés oxidativo. *Objetivo:* evaluar el efecto de fumar cigarrillo en el ADN mitocondrial y la producción de superóxidos endógenos. *Materiales y métodos:* se aislaron linfocitos de sangre periférica de fumadores y no fumadores. Se cuantificaron las lesiones y el contenido de ADN mitocondrial mediante la técnica de PCR cuantitativa de fragmentos largos y la cuantificación de superóxidos mitocondriales se determinó por citometría de flujo. Adicionalmente, se indujo la producción de superóxidos con Doxorubicina y se cuantificó el cambio. *Resultados:* no se encontraron diferencias en la producción de superóxidos y el daño en el ADN mitocondrial entre fumadores y no fumadores. Sin embargo, encontramos que el cambio en la producción de superóxidos mitocondriales después de tratar las células con Doxorubicina era directamente proporcional a la cantidad de superóxidos basales y el contenido de ADN mitocondrial, e inversamente proporcional a las lesiones en el ADN mitocondrial. El consumo de cigarrillo parece no tener un efecto en el ADN mitocondrial, indicando que este no es un biomarcador tan sensible de exposición a cigarrillo. Esto se puede deber a la tasa de cambio de mitocondrias y de su ADN, diferencias en la eficiencia de los mecanismos de reparación y el tiempo de vida de los linfocitos. Finalmente, los resultados obtenidos al tratar las células con Doxorubicina indican que los linfocitos con mayor estrés oxidativo inicial deben tener aumentados los mecanismos antioxidantes y soportan la hipótesis del círculo vicioso. *Discusión y conclusión:* el cigarrillo no tiene un efecto determinante en la producción de superóxidos mitocondriales y la integridad del ADN mitocondrial. Por otro lado, la producción

basal de superóxidos, las lesiones y contenido del ADN mitocondrial son determinantes en la respuesta a estrés oxidativo inducido por Doxorubicina.

## RESPUESTA CELULAR INDUCIDA CON GLUCOSA OXIDASA PROTEGE LAS CÉLULAS DE MAMÍFERO DE DAÑO CLASTOGÉNICO INDUCIDO POR H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

**Santa-González GA<sup>1</sup>; Camargo-Guerrero M<sup>1</sup>**

1 Grupo Genética de Poblaciones y Mutacarcinogénesis, Instituto de Biología, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

Contacto: angelica515@gmail.com

*Introducción:* las especies reactivas de oxígeno (ROS) pueden conducir a daño oxidativo de proteínas, ácidos nucleicos y lípidos, perturbando procesos vitales de replicación, transcripción, traducción y estabilidad genómica. A bajas concentraciones las ROS también actúan como segundos mensajeros benéficos en vías de señalización, modulando la expresión de genes de respuesta al estrés oxidativo y conduciendo a adaptación celular. Por otro lado, reciente evidencia sugiere que la disminución de los niveles de ROS con antioxidantes puede impedir adaptaciones celulares benéficas dado el importante papel que tienen los radicales libres en la estimulación de receptores y en la activación enzimática. *Objetivo:* evaluar el daño en el DNA tipo DBS inducido por estímulos oxidativos tras la inducción de respuesta adaptativa a estrés oxidativo crónico. *Materiales y métodos:* se emplearon las líneas celulares C2C12 y CHO-K1. Los experimentos se realizaron por duplicado en cultivos exponenciales. A partir del segundo día post-siembra, se expusieron a tratamientos crónicos durante siete días consecutivos: Pro-Oxidantes con GO 5mU/ml y Anti-Oxidantes con N-acetil Cisteína 0,5mM. El último día de tratamiento las células con y sin previa exposición a agentes Pro/Anti-Oxidantes fueron retados con H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 1mM (tratamiento agudo). Posteriormente, los cultivos fueron procesados para el Test de Alteraciones Cromosómicas. *Resultados:* los resultados obtenidos indican que: (a) células se adaptan a condiciones de estrés oxidativo crónico-inducido con tratamientos de 1h durante seis días consecutivos con glucosa oxidasa (GO) donde 5mU/mL generan ~50μM de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>; y (b) que durante este proceso de adaptación adquieren ventajas para contrarrestar daño en el DNA tipo DSB inducido por el reto directo con H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 1mM. Además, se encontró que el antioxidante NAC (0,5 mM), interfiere con la respuesta adaptativa cuando es suministrado de forma crónica, perdiendo su capacidad protectora. Así, dependiendo de los estímulos y retos extracelulares, las ROS pueden ejercer efectos benéficos y jugar importantes papeles homeostáticos, y tal vez la inhibición de estas vías con antioxidantes podría causar desregulación con potenciales consecuencias adversas. *Discusión y conclusión:* es posible obtener adaptación celular en el modelo estudiado y mejorar la respuesta a situaciones de estrés oxidativo agudas, manteniendo niveles bajos de genotoxicidad.

## ESTANDARIZACIÓN DE CITOMETRÍA DE FLUJO PARA LA DETECCIÓN DE MICRONÚCLEOS EN SANGRE PERIFÉRICA COMO MEDIDA DE DAÑO CITOGÉNÉTICO.

**Barrera-Arenas LM<sup>1</sup>; Rojas M<sup>2</sup>; Camargo M<sup>1</sup>**

1 Grupo Genética de Poblaciones y Mutacarcinogénesis. 2 Unidad de Citometría de Flujo y Grupo de Inmunología Celular e Inmuno-genética Sede de Investigación Universidad de Antioquia.

Contacto: linabarrera07@yahoo.com

*Introducción:* una de las pruebas más utilizadas para evaluar la integridad genética de la población humana expuesta a diferentes agentes genotóxicos es la de Micronúcleos (MN) en células mononucleadas o binucleadas. Éstos son fragmentos del genoma nuclear que se originan por fragmentación cromosómica (clastogéneis) o por mala segregación cromosómica (aneugénesis). En las 2 últimas décadas su utilidad se ha implementado como sustituto práctico del test clásico de alteraciones cromosómicas en metafases, y su utilidad se ha extendido y perfeccionado al punto de llamarlo "citome assay"; y su automatización apenas empieza a implementarse, como mostramos en esta presentación. *Objetivo:* estandarizar la técnica de citometría de flujo para la detección de MN en sangre periférica humana como medida de daño citogenético. *Materiales y métodos:* empleamos un sistema de citometría de flujo con laser (FACS) para cuantificar la incidencia de reticulocitos micronucleados (MN-RET) en sangre periférica humana. Las muestras fueron obtenidas por venopunción tanto de donantes voluntarios sanos o pacientes con cáncer de esófago y próstata expuestos a teleterapia como tratamiento abtineoplásico, luego fueron fijadas en metanol (durante 24 horas) y analizadas usando tres marcas: antiCD-71-PE (marcado reticulocitos), antiCD-61-FITC (exclusión de plaquetas) y Yoduro de propidio. Las Muestras fueron analizadas en un citómetro FACS CANTO II de BD Biosciences. *Resultados:* mediante análisis citométrico de flujo se seleccionó la población de reticulocitos haciendo exclusión de los agregados celulares y seleccionando una muestra homogénea. Se aplicó la estrategia de fluorescencia menos uno (FMO) para corregir el solapamiento espectral entre fluorocromos. Posteriormente se analizaron las muestras de voluntarios sanos los cuales revelaron un porcentaje muy bajo de presencia de MN-RET y pacientes con cáncer expuestos a radioterapia que presentaron índices mayores a los encontrados en los pacientes sanos. *Discusión y conclusión:* la detección de MN por citometría de flujo permite separar las poblaciones de interés (reticulocitos maduros e inmaduros) y cuantificar la cantidad de MN en cada una de las muestras analizadas, revelando una diferencia marcada en la presencia de MN-RET entre los voluntarios sanos y los pacientes con cáncer que reciben radioterapia. La detección de MN por citometría de flujo en reticulocitos humanos es una técnica moderna, rápida y eficiente, la cual es de importancia para evaluar genotoxicidad en MN-RET a una escala de eficiencia- sensibilidad sin precedente.

## ESTUDIO CLÍNICO Y DE GENOTOXICIDAD EN FLORICULTORES EXPUESTOS A PESTICIDAS EN EL MUNICIPIO DE LA CEJA, ANTIOQUIA, MEDIANTE EL ANÁLISIS DE ALTERACIONES CROMOSÓMICAS Y ENSAYO COMETA

**Mora E<sup>1</sup>; García JF<sup>1</sup>; Vásquez-Palacio G<sup>1</sup>; Ramírez-Castro JL<sup>1</sup>**

1 Universidad de Antioquia.

Contacto: beatrizem@medicina.udea.edu.co

*Introducción:* en nuestro país son muy escasas las investigaciones sobre los efectos genéticos (clastogenéticos, mutagénicos, carcinogénicos y teratogénicos) de los plaguicidas en poblaciones no blanco, incluido el hombre. Algunos de estos trabajos se han enfocado principalmente en la evaluación de la toxicidad aguda y la bioacumulación de estas sustancias. Sin embargo, estos efectos genéticos, poco evaluados, son de particular importancia ya que pueden generarse como consecuencia de la exposición a bajas concentraciones por períodos prolongados a estos químicos. Para estudiar estos efectos empleamos dos técnicas de biomonitorio en humanos expuestos a agentes genotoxicos: el ensayo cometa y el test de alteraciones cromosómicas (AC). *Objetivo:* realizar evaluación clínica (historia clínica) y genotóxica de los individuos expuestos a pesticidas utilizados en la floricultura del municipio de La Ceja, Antioquia. *Materiales y métodos:* se utilizaron muestras de sangre periférica de 30 trabajadores de cultivos de flores con una exposición a pesticidas no menor a 1 año y un grupo control de 29 individuos no expuestos laboralmente de la misma población. A cada individuo se le realizó una historia clínica que incluyó condiciones de trabajo, uso de equipos de protección, hábitos sociales como fumar tabaco e ingestión de alcohol, enfermedades recientes, toma de medicamentos. *Resultados:* el ensayo cometa mostró parámetros de daño significativamente altos en comparación al grupo de referencia ( $p<0.0001$ ), lo mismo que el test de AC para los quiebres cromatídicos ( $p<0.001$ ). Además, no se encontró diferencias significativas en la actividad de la colinesterasa entre los dos grupos. La edad y los hábitos de ingesta de alcohol y cigarrillo no tuvieron influencia significativa entre los grupos. En adición, fuertes correlaciones (0.8) se encontraron entre los quiebres cromatídicos y las variables de daño genético en los individuos expuestos. Con nuestro trabajo se evidencia que desde el punto de vista de la salud ocupacional se requiere realizar un seguimiento y monitoreo permanente para los floricultores que están expuestos a sustancias químicas potencialmente dañinas a nivel genético y que pueden conllevar al desarrollo de enfermedades y/o a la aparición del cáncer.

## PERFIL DE EXPRESIÓN DE QUIMIOCINAS EN LÍNEAS CELULARES DE CÁNCER DE PRÓSTATA CON DISTINTOS POTENCIALES METASTÁSICOS

**Correa O<sup>1</sup>; Bettin A<sup>1</sup>; Reyes I<sup>1</sup>**

1 Universidad de Cartagena

Contacto: nreyesr@unicartagena.edu.co

*Introducción:* el principal problema asociado al cáncer de próstata (CaP) es el desarrollo de metastasis. Aunque los mecanismos moleculares involucrados en la progresión metastásica no están completamente descritos, se ha señalado que las quimiocinas y sus receptores juegan un papel fundamental en el establecimiento de la misma. *Objetivo:* comparar los perfiles de expresión de quimiocinas y sus receptores en dos líneas celulares humanas de CaP con distintos potenciales metastásicos. *Materiales y métodos:* se evaluaron los perfiles de expresión de quimiocinas en las líneas celulares LNCaP, PC-3 y PWR-1E mediante un panel comercial de primers de quimiocinas (Chemokines SensiMix qPCR Primer Panel, Origene Technologies). Los análisis comparativos se realizaron usando como referencia la línea celular PWR-1E que corresponde a epitelio prostático sano. *Resultados:* se encontró sobre-expresión al nivel de mRNA de 19 quimiocinas exclusivamente en la línea PC-3 (alto potencial metastásico), 12 de las cuales correspondieron a ligandos y 7 a receptores. Por su parte sólo se detectó subexpresión marcada del CCL-8, que también se encontró sub-expresado en la línea LNCaP (bajo potencial metastásico). *Discusión y conclusión:* dentro de las quimiocinas sobre-expresadas se encontraron algunas previamente descritas en CaP. Sin embargo, en nuestro conocimiento, las quimiocinas CCL-28, XCL-1, CCR-10, CCR-7, CCRL-2 y CXCR-3 no han sido previamente relacionadas con CaP, aunque se les conocen roles en inmunología tumoral. Se encontró expresión diferencial de quimiocinas, a nivel de mRNA, asociadas al fenotipo metastásico del CaP. Se requieren estudios adicionales dirigidos a evaluar los mecanismos de regulación génica involucrados en este patrón de expresión y la validación de los resultados en muestras clínicas para determinar su utilidad como marcadores biológicos. *Agradecimientos:* Financiamiento Colciencias Código: 110745921483 Contrato 462-2008.

## EFFECTOS GENOTÓXICOS DE LA EXPOSICIÓN A PLAGUICIDAS EN EL CULTIVO DE ARROZ

**Narváez DM<sup>1</sup>; Palma M<sup>1</sup>; Torres C<sup>1</sup>; Varona M<sup>1</sup>; Groot H<sup>1</sup>**

1 Universidad de los Andes, Grupo Salud Ambiental y Laboral, Instituto Nacional de Salud.

Contacto: di-narva@uniandes.edu.co

*Introducción:* en Colombia el arroz ocupa el primer lugar en términos de valor económico entre los cultivos de ciclo corto. En el país la exposición a plaguicidas se ha convertido en un problema de Salud Pública, debido al incremento de la demanda en el uso de los mismos y al impacto en la salud de la población y en el ambiente. Los plaguicidas tienen la propiedad de interactuar con los

ácidos nucleicos produciendo efectos genotóxicos que pueden desencadenar repercusiones clínicas, tanto de manera inmediata como a largo plazo. *El Objetivo:* determinar el daño en el ADN en individuos ocupacionalmente expuestos a los plaguicidas empleados en el cultivo de arroz en los municipios de Guamo, Espinal y Purificación (Tolima). *Materiales y métodos:* se evaluará la presencia de rompimientos de ADN en células sanguíneas mediante el ensayo del Cometa en los trabajadores de la muestra. Se tomó una muestra de sangre de 273 individuos distribuidos de la siguiente manera: Espinal 79, Guamo 52 y Purificación 142. Se realizaron tres láminas por individuo para el ensayo del Cometa. Se realizaron dos láminas por individuo para el ensayo del Cometa y se analizaron 25 células por lámina para un total de 50 células por individuo. Para el análisis de las láminas se tuvo en cuenta la longitud de la cola y el porcentaje de ADN presente en la misma, como medida del nivel de daño en el ADN. *Resultados:* los individuos evaluados que trabajan en el cultivo de arroz del municipio del Guamo presentan un daño en el ADN mayor a los individuos de los municipios de Espinal y Purificación. Estos valores pueden estar relacionados con la exposición ocupacional y ambiental a plaguicidas y al manejo de los mismos como el uso de elementos de protección personal, su manipulación y almacenaje. El hecho de que se presente un nivel de daño en el ADN en una población expuesta constantemente a agentes genotóxicos, constituye una señal de alerta que podría estar relacionada con el desarrollo de algún tipo de enfermedad asociada con la exposición.

## FRECUENCIA DE MICRONÚCLEOS EN CÉLULAS DEL EPITELIO BUCAL EN PERSONAS OCUPACIONALMENTE EXPUESTAS A SOLVENTES ORGÁNICOS

**Arenas-Guerrero MA<sup>1</sup>; Ortega-Hernández MV<sup>1</sup>; Hoyos LS<sup>1</sup>; Marino-Carvajal S<sup>1</sup>**

1 Universidad del Cauca, Grupo de Investigación en Toxicología, Genética y Citogenética.  
Contacto: alexarenas28@hotmail.com

*Introducción:* más de 200 mil personas en el mundo trabajan con pinturas. De acuerdo a estudios de la IARC existe suficiente evidencia de la carcinogenicidad por exposición ocupacional a solventes orgánicos en los pintores. En el Cauca los pintores que trabajan en talleres de pintura informales, utilizan como diluyente el tiner, una mezcla de solventes orgánicos, sin ningún tipo de protección, por lo tanto se encuentran expuestos ocupacionalmente a solventes orgánicos, lo que constituye un problema de salud pública. Durante el metabolismo celular los solventes orgánicos producen especies reactivas de oxígeno (EROs) aumentando el estrés oxidativo. Estas inducen daños oxidativos en el ADN que son reparados por distintos mecanismos. Cuando los daños no se reparan y la célula se replica, se producen quiebres de cadena doble que en la célula se observarán como micronúcleos, un biomarcador de daño oxidativo y exposición a agentes anaugénicos y clastogénicos. *Objetivo:* investigar la exposición ocupacional a solventes orgánicos determinando la frecuencia de micronúcleos en células de epitelio bucal en una población de pintores informales en el departamento del Cauca. *Materiales y métodos:* en el estudio participaron 150 individuos expuestos y 150 referentes no fumadores, a cada uno se le aplicó una encuesta y un

consentimiento informado. La frecuencia de micronúcleos fue evaluada en células exfoliadas del epitelio bucal. Los micronúcleos de cada individuo se registraron en 2000 células normales diferenciadas. Se llevó a cabo análisis estadístico y se evaluaron posibles asociaciones. *Resultados:* se encontró diferencia estadísticamente significativa en la frecuencia de micronúcleos en células del epitelio bucal entre el grupo expuesto ( $0.423 \pm 0.5$ ) y el grupo referente ( $0.113 \pm 0.239$ ) (U de Mann Whitney,  $p < 0.01$ ). *Discusión y conclusión:* el incremento significativo de micronúcleos en el grupo expuesto refleja un daño genético en el ADN mayor que el del grupo referente, dicho aumento puede ser atribuido a la exposición ocupacional a solventes orgánicos. El presente estudio reveló un alto riesgo de daño e inestabilidad genética al que están sujetos los pintores, lo que resalta la necesidad de que se desarrollen políticas que promuevan la salud y prevengan el desarrollo de enfermedades como el cáncer en estas poblaciones.

## FRECUENCIA DE ALTERACIONES CROMOSÓMICAS INDUCIDAS EN LINFOCITOS HUMANOS, TRATADOS *IN VITRO*, CON LOS ÁCIDOS BROMOACÉTICO (BAA), CLOROACÉTICO (CAA) E IODOACÉTICO (IAA).

**Plewa PJ<sup>1</sup>; Hoyos LS<sup>1</sup>; Londoño-Velasco E<sup>1</sup>; Reyes-Carvajal I<sup>1</sup>; Saavedra-Trujillo D<sup>1</sup>; Sánchez-Gómez A<sup>1</sup>; Wagner ED<sup>1</sup>; Escobar-Hoyos LF<sup>1</sup>**

1 Universidad del Cauca, Facultad de Ciencias Naturales y Exactas.

Contacto: elondonov@gmail.com

*Introducción:* la desinfección del agua genera compuestos químicos con potencial mutagénico y genotóxico, conocidos como subproductos de la desinfección (DBPs). Los ácidos haloacéticos (HAAs), son la segunda clase más prevalente de DBPs, e inducen lesiones en el ADN de líneas celulares animales y humanas. Sin embargo, se desconoce si los monoHAAs inducen daños clastogénicos asociados a riesgo de cáncer en células primarias humanas. *Objetivo:* evaluar la frecuencia de alteraciones cromosómicas (ACs) inducidas en linfocitos primarios humanos, tratados *in vitro*, con los monoHAAs cloroacético (CAA), bromoacético (BAA) e iodoacético (IAA). *Materiales y métodos:* cultivos primarios de linfocitos de sangre periférica se trataron con tres concentraciones para cada uno de los monoHAAs por 4 h. Se analizaron 100 metafases/tratamiento posterior a fijación y coloración de las células. *Resultados:* El CAA e IAA inducen un incremento significativo en la frecuencia de ACs ( $p = 0.007$ ;  $p = 0.004$ , respectivamente), en una relación concentración dependiente. El IAA es 32 veces más clastogénico que CAA. No hubo diferencia significativa para el BAA ( $p = 0.131$ ). *Discusión y conclusión:* el incremento en ACs por CAA e IAA puede ser explicado por reparación incompleta de las lesiones primarias en ADN inducidas por estos monoHAAs y la fijación del daño cromosómico. Nuestros resultados difieren con otros estudios en los que se reporta una disminución en la frecuencia de micronúcleos inducidos por los monoHAAs en células cancerígenas TK6. Estas diferencias pueden ser explicadas por la cinética de reparación del daño en el ADN para cada tipo celular. Los ácidos monoHAAs inducen un aumento en la frecuencia de ACs, como efecto clastogénico de estos ácidos a diferentes concentraciones.

## DAÑO EN EL ADN GENÓMICO EN LINFOCITOS HUMANOS TRATADOS IN VITRO CON ÁCIDOS BROMOACÉTICO (BAA), CLOROACÉTICO (CAA) E IODOACÉTICO (IAA), MEDIANTE EL ENSAYO COMETA DE ALTA EFICIENCIA

**Escobar-Hoyos LF<sup>1</sup>; Hoyos-Giraldo LS<sup>1</sup>; Londoño-Velasco E<sup>1</sup>; Reyes-Carvajal I<sup>1</sup>; Plewa MJ<sup>1</sup>; Sánchez-Gómez A<sup>1</sup>; Wagner ED<sup>1</sup>; Saavedra-Trujillo D<sup>1</sup>**

1 Universidad del Cauca, Facultad de Ciencias Naturales y Exactas.

Contacto: elondonov@gmail.com

*Introducción:* la cloración del agua genera indirectamente compuestos químicos con potencial genotóxico, conocidos como subproductos de la desinfección (DBPs). Los ácidos haloacéticos (HAAs) son la segunda clase mas prevalente de DBPs, e inducen daño en el ADN de líneas celulares de animales y humanas; sin embargo, se desconoce su efecto en el ADN de células primarias humanas. *Objetivo:* evaluar el daño en el ADN genómico de linfocitos humanos tratados in vitro con los monoHAAs cloroacético (CAA), bromoacético (BAA) e iodoacético (IAA) mediante el ensayo cometa de alta eficiencia. *Materiales y métodos:* cultivos primarios de linfocitos humanos aislados, fueron tratados con los monoHAAs en microplatos por 4h. Se determinó la viabilidad celular con azul de tripano, y posteriormente se estableció el ensayo cometa alcalino de alta eficiencia en microplatos y Gelbond® film. Se registraron 50 nucleoides por microgel y se analizaron con Komet software. Se determinó la mediana del porcentaje de ADN en la cola para cada grupo tratamiento. *Resultados:* los monoHAAs inducen en linfocitos humanos viables un incremento estadísticamente significativo ( $p<0.01$ ) en el porcentaje de ADN en la cola, después de 4 h de tratamiento agudo. Los valores de potencial genotóxico para cada monoHAA se indican en orden descendente así: IAA>BAA>>CAA. *Discusión y conclusión:* el incremento en el porcentaje de ADN en cola indica que los monoHAAs inducen lesiones primarias en el ADN tales como rupturas de cadena sencilla y/o doble en linfocitos humanos. De acuerdo con el potencial genotóxico los linfocitos son casi dos veces más resistentes al CAA e IAA y similares al BAA en comparación con la línea celular de mamífero CHO. Los ácidos monoHAAs inducen un aumento en el daño genómico, como efecto genotóxico de estos ácidos a diferentes concentraciones.

## INFLUENCIA DE POLIMORFISMOS EN GENES DEL METABOLISMO DE XENOBIÓTICOS EN EL RIESGO OCUPACIONAL DE MINEROS DE CARBÓN A CIELO ABIERTO

**Espitia-Pérez LM<sup>1</sup>; Quintana-Sosa M<sup>1</sup>; León-Mejía G<sup>1</sup>; Hoyos-Giraldo LS<sup>1</sup>; da Silva J<sup>1</sup>; Henriquez J<sup>1</sup>**

1 Universidad del Sinú.

Contacto: whiteshark00@gmail.com

*Introducción:* Colombia tiene una de las reservas de carbón más grande del mundo, siendo el quinto exportador mundial de carbón de tipo térmico. En la extracción de carbón a cielo abierto,

grandes cantidades de partículas de polvo y metales pesados son liberadas en la atmósfera, donde pueden constituir mezclas complejas, uno de los mayores riesgos para la salud y seguridad de los trabajadores ocupacionalmente expuestos. Además de esto, en las minas a cielo abierto el carbón extraído es almacenado en presencia de luz solar, lo que constituye una importante fuente de emisión de Hidrocarburos Aromáticos Policíclicos (HAP) después de su combustión espontánea e incompleta. *Objetivo:* evaluar si algunos polimorfismos en genes del metabolismo CYP1A1 (Msp1), GSTM1 (null) y GSTT1 (null) podrían modificar la susceptibilidad individual a los efectos adversos de la exposición a residuos de minería de carbón, considerando la formación de Micronúcleos (MN) y el daño en el ADN (Ensayo Cometa), como biomarcadores de genotoxicidad. *Materiales y métodos:* el estudio poblacional involucró la participación de 100 trabajadores ocupacionalmente expuestos a minería de carbón y 100 controles no expuestos. El estudio fue llevado a cabo en el área minera del Cerrejón, la mina de carbón a cielo abierto más grande del mundo, localizada en el Departamento de la Guajira, al Norte de Colombia. *Resultados:* las frecuencias de MN y el daño en el ADN en los trabajadores expuestos no fueron influenciados por polimorfismos en genes del metabolismo CYP1A1, GSTM1 y GSTT1, sin embargo observamos un aumento en el riesgo relativo (RR) en el grupo expuesto con relación a la frecuencia de MN. *Discusión y conclusión:* Estos hallazgos sugieren que la exposición crónica a residuos de minería e carbón, mas no los polimorfismos en CYP1A1, GSTM1 y GSTT1, estuvieron asociados con un incremento en el daño en el ADN. Este estudio, genera los primeros datos en el país sobre el riesgo genotóxico asociado a la exposición a residuos de minería de carbón en actividades minería.

## ENSAYO DE MICRONÚCLEOS EN CÉLULAS DE MUCOSA ORAL Y CONCENTRACIONES DE METALES EN INDIVIDUOS EXPUESTOS A RESÍDUOS DE MINERÍA DE CARBÓN

**Espitia-Pérez LM<sup>1</sup>; León-Mejía G<sup>1</sup>; Pegas-Henriques JA<sup>1</sup>; Da Silva J<sup>1</sup>; Hartmann A<sup>1</sup>; Ferraz-Díaz J<sup>1</sup>; Debastiani R<sup>1</sup>; Quintana-Sosa M<sup>1</sup>**

1 Universidad del Sinú.

Contacto: whiteshark00@gmail.com

*Introducción:* durante las actividades de minería de carbón, grandes cantidades de polvo de carbón, cenizas, Hidrocarburos Aromáticos Policíclicos (HAP) y metales pesados, son liberados al medio. Una vez en la atmósfera, estos substancias constituyen una mezcla compleja, que constituye uno de los mayores riesgos para la salud y seguridad de los trabajadores, debido a los efectos sinérgicos, aditivos y potenciadores. Una vez dentro del organismo, este “cocktail” de sustancias puede interactuar con mecanismos celulares relacionados con la producción de Especies Reactivas del Oxígeno (EROS), siendo capaz de causar daños en importantes macromoléculas como el ADN. *Objetivo:* evaluar los efectos mutagénicos y la presencia de metales en una población de trabajadores expuestos a residuos de minería de carbón en el Departamento de la Guajira, Colombia. *Materiales y métodos:* 100 trabajadores expuestos y 100 individuos controles no expuestos fueron incluidos en el estudio. El grupo expuesto fue dividido de acuerdo a las diferentes áreas de

producción: (i) Transporte del carbón extraído (ii) Mantenimiento en campo del equipo (iii) Extracción del carbón y (iv) Embarque del carbón. Para determinar el daño genético, fue utilizada la frecuencia de micronúcleos (MN) en muestras de mucosa oral, evaluando un total de 2000 células por individuo. El contenido de metales en las muestras de sangre, fueron analizados mediante la técnica Emission of X-Ray induced by particles (PIXE). *Resultados:* los resultados evaluados con el ensayo de MN fueron estadísticamente significativos en los individuos expuestos comparados con el grupo control de no expuestos, mientras que ninguna diferencia fue encontrada entre los grupos de las diferentes áreas de producción. El análisis de los metales realizados por el método PIXE, no mostró diferencias significativas en las diferentes áreas de trabajo en la población expuesta. Al comparar los niveles de elementos en los grupos expuestos y controles, se identificaron diferencias estadísticamente significativas para Si y Al para el grupo expuesto. Ambos metales son bastante comunes en las cenizas de carbón. No fueron encontradas correlaciones entre la edad, tiempo de servicio, y ninguno de los valores para el test de MN. No fueron encontradas diferencias significativas entre las áreas de producción. *Discusión y conclusión:* la información de este estudio contribuye a establecer las políticas de control y prevención apropiadas para las poblaciones ocupacionalmente expuestas a residuos de minería a cielo abierto en Colombia.

## EVALUACIÓN PRELIMINAR POR MTS DE FRACCIONES DE ÁCIDOS GRASOS OBTENIDOS DE ESPONJAS MARINAS SOBRE LÍNEAS TUMORALES HUMANAS

**Márquez-Fernández ME<sup>1</sup>; Camargo M<sup>1</sup>; Márquez-Fernández DM<sup>1</sup>; Martínez-Martínez A<sup>1</sup>**

1 Universidad Nacional de Colombia, Sede Medellín. Grupo de productos naturales marinos.

Contacto: memarque@unal.edu.co

*Introducción:* los estudios celulares y moleculares sobre el cáncer, segunda causa de muerte en el mundo, sugieren que los cambios genéticos progresivos convierten las células normales en cancerosas, por alteraciones esenciales en la fisiología celular. También hay suficiente bibliografía que demuestra que muchos de los lípidos, sus enzimas modificadas y sus blancos corriente abajo de vías de señalización forman redes de señalización lipídica altamente interconectadas. Los desbalances en esas vías, contribuyen al avance progresivo de varias enfermedades como la inflamación crónica, autoinmunidad, alergia, cáncer, ateroesclerosis, hipertensión, hipertrofia de corazón, enfermedades degenerativas y metabólicas, entre otras. *Objetivo:* Evaluar en dos líneas celulares derivadas de cáncer de colon y hepatocarcinoma el potencial efecto citotóxico de fracciones de ácidos grasos obtenidas de la esponja marina *Amphimedon compressa* colectadas en el Golfo de Urabá. *Materiales y métodos:* todos los ensayos biológicos se realizaron en cultivos exponenciales de las líneas celulares humanas derivadas de carcinomas de colon y hepatocarcinoma. Los cultivos celulares se mantuvieron y propagaron a 37 °C en atmósfera con 5% de CO<sub>2</sub>, en medio DMEM suplementado con suero bovino fetal al 1% y antibióticos. Se evaluaron fracciones de Ácidos Grasos obtenidas de *Amphimedon compressa* por el Grupo de Productos Naturales Marinos (Universidad de Antioquia). El efecto citotóxico de los ácidos grasos se evaluó sobre dos

líneas celulares mediante un ensayo colorimétrico el cual emplea la sal de tetrazolio (bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-yl) -5- (3-carboximetoxifenil) -2- (4-sulfofenil)- 2H-tetrazolium, MTS), luego de 24, 48 y 72 h de tratamiento. *Resultados:* El análisis mostró que algunas de las concentraciones evaluadas disminuyeron la viabilidad de las células, mientras otras no la afectaron. Además, los efectos encontrados no parecen depender de la línea celular utilizada.

## EVALUACIÓN DE LA INFECCIÓN CON EL VIRUS EPSTEIN-BARR COMO POSIBLE FACTOR DE RIESGO EN CÁNCER DE CUELLO UTERINO

**Gaviria-Calle MM<sup>1</sup>; Pareja R<sup>1</sup>; Rojas F<sup>1</sup>; Borrero M<sup>1</sup>; Baena-Zapata A<sup>1</sup>; Florez V<sup>1</sup>; Montiel J<sup>1</sup>; Baena A<sup>1</sup>; Bedoya AM<sup>1</sup>; Uribe ML<sup>1</sup>; Quintero K<sup>1</sup>; Martínez S<sup>1</sup>; Sánchez GI<sup>1</sup>**

1 Grupo Infección y Cáncer. Facultad de Medicina. Universidad de Antioquia, Medellín.

Contacto: mmarcela.gaviria@gmail.com

*Introducción:* el ADN del virus Epstein-Barr, un virus carcinógeno humano, ha sido detectado en biopsias del cáncer de cuello uterino (CaCu). Se desconoce si este virus esta asociado al riesgo de este cáncer. *Objetivo:* evaluar si existe asociación entre la infección con el virus Epstein-Barr y el riesgo de CaCu. *Materiales y métodos:* se incluyeron 101 mujeres con diagnóstico histopatológico de CaCu y 567 mujeres con citología normal o Lesiones intraepiteliales de bajo grado, emparejados a los casos por edad y lugar de nacimiento. Información sobre factores de riesgo fue recolectada mediante cuestionario estandarizado. El Virus del Papiloma Humano (VPH) se detectó con la PCR GP5+/GP6+ e hibridación reversa. El virus Epstein-Barr (VEB) se detectó con PCR del fragmento BamHI W del antígeno nuclear de la proteína líder. ORs e intervalos de confianza del 95% (IC 95%) se estimaron mediante regresión logística, sin ajustar y ajustando para los factores de riesgo mencionados. La correlación entre el VEB y la infección por VPH fue evaluada por porcentaje de acuerdo al kappa de Cohen. *Resultados:* se observó un incremento del riesgo de cáncer de cérvix asociado a la infección con VPH (OR: 174.5; IC95% 46.8-650.9) y VEB (OR: 3.6; IC95%: 2.1-6.2) pero ésta desapareció al ajustar por variables de riesgo (OR: 1.2; IC95%: 0.3-4.0). El riesgo de CaCu también permaneció significativamente alto cuando se evaluó la infección simultanea de VPH y VEB, aun después de ajustar por el resto de factores de riesgo (OR: 18.7; IC95% 5.2-67.6). Sin embargo, a pesar de que existe un acuerdo del 76.4% (IC95%:72.8-79.6) de infección de VPH y VEB, la concordancia es muy baja (Kappa = 0.17). *Discusión y conclusión:* estos resultados sugieren que a pesar de que el VEB se encuentra infectando el cérvix de mujeres sanas y con CaCu, muy probablemente esta infección no induce directamente cáncer en este tejido. Es importante evaluar si la infección con VEB es un factor que interactúa con VPH para modular el riesgo de cáncer de cuello uterino o si la infección del VEB se pueda explicar por la conducta sexual.

## POTENCIAL ACTIVIDAD ANTIOXIDANTE DEL EXTRACTO DE ANTOCIANINAS DE POUROURUMA CECROPIIFOLIA MART

**Durant J<sup>1</sup>; Groot H<sup>1</sup>; Quijano C<sup>1</sup>**

1 Laboratorio de Genética Humana, Universidad de los Andes.

Contacto: di-narva@uniandes.edu.co

La sobreproducción de especies reactivas de oxígeno (ROS) debido al estrés oxidativo conlleva a daños en ADN asociados a enfermedades inflamatorias, cardiovasculares y finalmente al desarrollo de cáncer. En el presente estudio se evaluó el efecto protector del extracto de antocianinas de la uva caimaronia Pourouruma Cecropiifolia Mart., en linfocitos humanos con daño en el ADN inducido por peróxido. El tratamiento de linfocitos con antocianinas no mostró un cambio significativo en la viabilidad celular. Tampoco se observó inducción de daño en el ADN. Medido por la morfología del núcleo (ensayo del cometa) comparado con linfocitos normales. De acuerdo a lo esperado la exposición de los linfocitos a peróxido de hidrógeno incrementó significativamente el daño en el ADN. Cuando las células fueron tratadas previamente con antocianinas, el daño en el ADN inducido por estrés oxidativo disminuye. Con base a estos resultados se concluye que el extracto de antocianinas de la uva caimaronia es un antioxidante que media un efecto protector a través de la modulación de especies reactivas de oxígeno.

## EVALUACIÓN GENOTÓXICA DEL AGUA DEL RÍO GRANDE (TURBO, ANTIOQUIA) A TRAVÉS DEL ENSAYO DE MICRONÚCLEOS EN ERITROCITOS DE PEZES

**Orozco-Jiménez LY<sup>1</sup>; Palacio-Baena JA<sup>1</sup>; Rueda M<sup>1</sup>; Moreno N<sup>1</sup>; Echavarría SL<sup>1</sup>; Zapata L<sup>1</sup>**

1 Universidad de Antioquia Grupo de Gestión y Modelación Ambiental Gaia.

Contacto: lyorozcoj@gmail.com

*Introducción:* en Turbo el agua del río Grande es usado por la población rivereña para pesca y como agua de consumo, este río es impactado con descargas de mezclas de plaguicidas debido a la gran extensión de monocultivos de banano y plátano en sus orillas. Estas sustancias presentan efectos genotóxicos demostrados en numerosas investigaciones, llegan a los cuerpos de agua directamente, por escorrentías y lixiviación afectando los organismos acuáticos. Los micronúcleos (MN) en peces son usados como biomarcadores genotóxicos que permiten detectar sustancias con potencialmente teratogénicas, mutagénicas y carcinógenas en ambientes contaminados. *Objetivo:* determinar incidencia de época climática y de la agroindustria del banano en la frecuencia de micronúcleos en eritrocitos de peces *Bycon* sp procedentes de la del Río Grande. *Materiales y métodos:* se muestrearon peces en la parte alta del río Grande libre de contaminación y en la zona de influencia de cultivos de banano. En cada sitio se hicieron dos muestreos en cada época climática (lluvia y seca) capturando 18 peces por sitio. Se hizo frotis de sangre periférica de la vena caudal

y se evaluaron 2000 eritrocitos por individuo y se determinó la frecuencia de MN. Los datos se presentan como la media de la frecuencia de eritrocitos con MN por sitio, se aplicó la prueba de Wilcoxon para determinar diferencia entre los dos sitios y Mann-Whitney para analizar la incidencia de la época climática. *Resultados:* se observó influencia de la agroindustria del banano y de la época seca en la frecuencia de MN en eritrocitos ( $p<0.05$ ). En el sitio contaminado la frecuencia media de MN en la estación seca fue 6.5 veces mayor que durante las lluvias y tres veces más MN que en el sitio de baja contaminación independiente de la época climática. *Discusión y conclusión:* estos resultados concuerdan con lo reportado por otros investigadores que han evidenciado alta frecuencia de MN en eritrocitos de peces en aguas contaminadas con agroquímicos. El efecto del verano en el aumento de la frecuencia MN se explica por el aumento del metabolismo de los peces, aumento del consumo de oxígeno y de la circulación en las branquias, incrementando la exposición de las células sanguíneas a los contaminantes del agua. Se evidencia el impacto mutagénico de los agroquímicos usados en áreas agrícolas sobre el pez *Brycon sp*. Usando el test de MN en eritrocitos como un marcador eficiente para evaluar las diferencias en la calidad de aguas superficiales como resultado del ingreso de xenobióticos mutagénicos al sistema y el impacto que puede tener sobre las poblaciones, incluyendo la humana.

## DETERMINACIÓN DE LA SENSIBILIDAD DEL ENSAYO CITÓMICO PARA DETERMINAR EL EFECTO CITOTÓXICO Y GENOTÓXICO EN CÉLULAS EPITELIALES DE LA MUCOSA BUCAL EN UNA POBLACIÓN CONSUMIDORA DE CIGARRILLO

**Delgado-Burbano G<sup>1</sup>; Salazar-Benítez J<sup>1</sup>; Cajas-Salazar N<sup>1</sup>**

1 Universidad del Cauca, Facultad de Ciencias Naturales y Exactas.

Contacto: gilmar302@hotmail.com

*Introducción:* el uso del ensayo citométrico (micronúcleos (MN) y anomalías nucleares (AN)) en células exfoliadas de la mucosa bucal, ha sido determinante en la evaluación citotóxica y genotóxica de xenobióticos ambientales. Este ensayo se caracteriza por ser una prueba no invasiva y sensible que permite hacer vigilancia epidemiológica del riesgo potencial del desarrollo de enfermedades como el cáncer. *Objetivo:* determinar la sensibilidad del ensayo citométrico en el epitelio de la cavidad bucal, para determinar el daño citotóxico y genotóxico de 80 fumadores de cigarrillo y 80 no fumadores, pertenecientes al departamento del Cauca. *Materiales y métodos:* se extrajeron las células exfoliadas, realizando un frotis en la parte interna de la cavidad oral (mejillas), luego se procesaron de acuerdo a las metodologías propuestas por Fenech en el año 2009 con algunas modificaciones. Se registró 2.000 células por individuo. *Resultados:* el análisis citogenético previo evidenció el efecto del humo de cigarrillo sobre las células del epitelio bucal. Se encontraron diferencias significativas entre el hábito de fumar y las frecuencias los siguientes biomarcadores: Micronúcleos ( $p = 0,022$ ), Binucleadas ( $p = 0,002$ ), Puentes nucleoplasmáticos ( $p=0,001$ ), Cromatina condensada ( $p=0,02$ ), Cariolíticas ( $p < 0,001$ ), Cariorréticas ( $p = 0,011$ ), Picnoticas ( $p = 0,045$ ). *Discusión y conclusión:* esta investigación permitió determinar de manera eficaz la rela-

ción que existe entre el hábito de fumar y el desarrollo de micronúcleos y anomalías nucleares en células exfoliadas de la mucosa oral, aunque las anomalías nucleares fueron más sensibles para detectar el daño citotóxico a bajas exposiciones. El ensayo citómico detecta de manera sensible el efecto citotóxico y genotóxico generado por el humo de cigarrillo en células epiteliales de la mucosa bucal; y propone a este ensayo como una herramienta eficiente para el biomonitordeo de poblaciones expuestas a xenobióticos ambientales.

## ESTIMACIÓN DEL DAÑO GENÓMICO EN LEUCOCITOS DE SANGRE PERIFÉRICA DE PINTORES DE AUTOMÓVILES EXPUESTOS A SOLVENTES ORGÁNICOS, MEDIANTE EL ENSAYO COMETA DE ALTA EFICIENCIA

**Martínez-Perafán FH<sup>1</sup>; Hoyos-Giraldo LS; Londoño-Velasco E; Carvajal-Varona SM**

1 Universidad del Cauca, Facultad de Ciencias Naturales y Exactas.

Contacto: fabianmartinez.bio@gmail.com

*Introducción:* el cáncer es una problemática de salud pública mundial, asociada tanto a factores genéticos como ambientales. Según la IARC “existe suficiente evidencia de carcinogenicidad en humanos por exposición ocupacional como pintor”. El thinner 0.14 es uno de los solventes más utilizados por los pintores de Popayán. Éste es una mezcla compleja de compuestos como tolueno, xileno, hexano, alcoholes y benceno, este último reconocido como un agente carcinogénico. *Objetivo:* estimar el daño genómico en leucocitos de sangre periférica de pintores de automóviles expuestos ocupacionalmente a solventes orgánicos en la ciudad de Popayán. *Materiales y métodos:* se recolectaron muestras de sangre periférica de 19 pintores de automóviles expuestos a solventes orgánicos y de 19 personas no expuestas (referentes). Se determinó la viabilidad celular con azul de tripano, y posteriormente se empleó el ensayo cometa alcalino de alta eficiencia en microplatos y Gelbond® Film, para determinar el porcentaje de ADN (%ADN) en la cola de leucocitos no estimulados. Se registraron 100 nucleoides por individuo. *Resultados:* el promedio de %ADN en la cola fue mayor en el grupo expuesto (9.40 + 2.94) en comparación al grupo referente (7.71 + 2.44), aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa ( $p = 0.062$ ). *Discusión: y conclusión:* si bien no existe relación causal o de dependencia entre la exposición a solventes orgánicos y el daño genómico en leucocitos, se observa en la población expuesta una tendencia al incremento en el %ADN en la cola. Lo cual se puede correlacionar con otros estudios que indican un efecto genotóxico en poblaciones expuestas ocupacionalmente a solventes orgánicos y pinturas. La variabilidad individual en el metabolismo de xenobióticos y la reparación del daño en el ADN probablemente influyó en los resultados obtenidos en este estudio.

## ESTUDIO DEL POLIMORFISMO FOK I DEL GEN DEL RECEPTOR DE LA VITAMINA D EN PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA EN UNA POBLACIÓN VENEZOLANA. ESTUDIO PRELIMINAR

**Quintero JM<sup>1</sup>; Pardo T<sup>1</sup>; Salcedo P<sup>1</sup>; Solís E<sup>1</sup>; Zabala W<sup>1</sup>; Méndez K<sup>1</sup>; Bracho D<sup>1</sup>; Sánchez Y<sup>1</sup>**

1 Universidad de Zulia. Facultad de Medicina. Instituto de Investigaciones Genéticas Dr. Heber Villalobos Cabrera.

Contacto: pardo.tatiana@gmail.com

*Introducción:* el Cáncer de Próstata (CaP) es el segundo cáncer más frecuente en hombres a nivel mundial. La edad, dieta, origen étnico y los antecedentes familiares son los factores de riesgos más estrechamente relacionados con esta patología. Se ha demostrado que la vitamina D inhibe el crecimiento del tumor de próstata in vivo. La activación del receptor de la vitamina D (VDR) tiene una potente función antiproliferativa, pro-diferenciativa e inmunomoduladora. *Objetivo:* determinar la asociación del polimorfismo Fok I del gen del receptor de la vitamina D (VDR) y el riesgo de desarrollar cáncer de próstata en una población Venezolana. *Materiales y métodos:* se amplificó un segmento de 265 pb del gen VDR en muestras de ADN de 81 pacientes y 111 controles procedentes del Hospital Universitario de Maracaibo. El polimorfismo se identificó a través de la Reacción en Cadena de la Polimerasa (siglas en inglés PCR) para posteriormente digerir con la endonucleasa Fok I. *Resultados:* se encontraron frecuencias de 0,56 para el alelo F y 0,44 para el alelo f en los casos y de 0,59 para el alelo F y 0,41 para el alelo f en los controles. La población se encontró en equilibrio genético de Hardy Weinberg. Al asociar los genotipos del polimorfismo Fok I del gen VDR con el cáncer de próstata no se encontró asociación estadísticamente significativa (OR= 1,36, p= 0.64 con un IC del 95%). *Discusión y conclusión:* A pesar de no haber encontrado asociación en este estudio, es posible que el polimorfismo Fok I tenga un pequeño efecto en la aparición del fenotipo, pero que la muestra analizada no haya tenido suficiente poder estadístico para detectar el efecto. Se propone ampliar el tamaño de la muestra; así como tomar en cuenta otros polimorfismos del gen VDR u otros genes que puedan estar involucradas en el CaP.

## POLIMORFISMOS EN LOS GENES CTSD (Ala-224Val), CST3 (Ala-73Thr) Y MnSOD (Ile-58Thr y Ala-9Val) Y SU ASOCIACIÓN CON LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER EN POBLACIÓN ECUATORIANA

**Rodríguez-Proaño CG<sup>1</sup>; Jaramillo-Koupermann G<sup>1</sup>; López-Cortés A<sup>1</sup>; Serrano M<sup>1</sup>; Paz y Miño C<sup>1</sup>**

1 Instituto de Investigaciones Biomédicas. Universidad de las Américas, Quito.

Contacto: geovanna71@hotmail.com

*Introducción:* la enfermedad de Alzheimer es una enfermedad progresiva irreversible del cerebro de patogenia compleja, a veces hereditaria, que se caracteriza desde el punto de vista anatómico, por pérdida de neuronas y sinapsis, presencia de placas seniles, ovillos neurofibrilares y de degeneración neurofibrilar. *Materiales y métodos:* en este estudio caso control, se analizó las frecuencias de los polimorfismos de Ala-73Thr (G>A) en el gen CST3 y Ala-224Val (C>T) en el gen

CTSD mediante PCR-RFLP e Ile-58Thr (T>C) y Ala-9Val (T>C) en el gen MnSOD mediante secuenciación capilar, y su asociación con la enfermedad de Alzheimer en pacientes del Hospital Andrade Marín (HCAM) en Ecuador. Se obtuvieron muestras de sangre 56 individuos afectos del Servicio de Neurología del HCAM y 55 individuos controles. Se extrajo ADN mediante la el kit PureLink Genomic DNA de Invitrogen. *Resultados:* los resultados de genotipos obtenidos mediante la técnica PCR-RFLP y secuenciación capilar fueron analizados con el programa SSPS v.17. El polimorfismo (T>C) de Ile-58Thr no presentó relación con la enfermedad ya que no se encontraron polimorfismos. Al realizar el cálculo de Hardy Weinberg y el análisis de chi-cuadrado se mostró que al comparar la población afectada con los controles para Ala-73Thr (G>A) existieron diferencia estadísticas significativas y adicionalmente esta población no estaba en equilibrio. Para Ala-9Val (T>C) no existieron diferencias estadísticas significativas y la población está en equilibrio; estas dos variantes no tienen relación con la enfermedad, comprobado también con el análisis de Odds ratio. En cambio, el polimorfismo Ala-224Val (C>T) mostró ser importante en los tres análisis y su homocigoto raro TT presentó un significativo valor OR de 9,0 es decir, que un portador del mencionado genotipo tiene 9 veces más riesgo de desarrollar la enfermedad de Alzheimer que un portador del homocigoto CC normal.

## CLINICAL AND GENETIC SPECTRUM OF SPG4 AND SPG3A IN SPAIN

Ordóñez-Ugalde A<sup>1</sup>; Quintana B<sup>1</sup>; Bettencourt C<sup>1</sup>; Sanz I<sup>1</sup>; Pascual P<sup>1</sup>; Pardo J<sup>1</sup>; Grandas F; Arpa F<sup>1</sup>; Soto-Vázquez JL<sup>1</sup>

1 Fundación Pública Gallega de Medicina Xenómica, IBMC Porto.

Contacto: andres\_ordo@hotmail.com

*Background:* The hereditary spastic paraplegias (HSP), comprise a group of genetically heterogeneous diseases characterized by progressive spasticity and weakness and classified on the basis of the absence (pure) or presence (complicated) of associated clinical features, such as distal amyotrophy, cognitive dysfunction, retinopathy, ataxia, and others. At least 49 HSP gene loci and 20 genes have been identified, with variable inheritance. Since spastin (SPG4) and atlastin (SPG3A) account for about 50% of AD-HSP and are also responsible for sporadic cases, screening of these genes is generally the first step in the molecular diagnosis of HSP. *Aims:* To analyze the clinical and genetic findings of SPG4 and SPG3A in a large cohort of over 300 families with HSP in Spain. *Methods:* We studied 630 unrelated Spanish patients from 335 families with a history of HSP. Details of comprehensive clinical history, neurological examination, work-up (neuroimaging, neurphysiological, biochemical), and genealogical data were collected. The complete coding region of SPG4 (NM\_014946.3) and SPG3A (NM\_015915.4) was analyzed by sequencing and MLPA (MRC-Holland). The identified variants were checked in public databases and screened in a cohort of unrelated controls. *Results:* Mutations in SPG4 were identified in 48 families (37 point mutations, 11 deletions of variable size), 15 of them not described previously. Only five mutations were observed in two or more independent families. The c.1684C>T mutation was present in four kindreds from Galicia (Northwestern Spain). Mutations in SPG3A were detected in three cases, including one mutation not previously reported. Onset age was very variable

for SPG4 cases, while the patients with mutations in SPG3A had infantile or childhood onset. Although most mutation-positive families showed uncomplicated forms of HSP, in some cases additional features were also observed such as mild cognitive impairment, white matter changes, peripheral neuropathy and mild cerebellar signs. *Conclusions:* Our data confirm the high prevalence of SPG4 among AD-HSP in Spain (25% of all cases, 50% of AD-HSP). The frequency of mutations in SPG3A was similar to previous reports (2% of all cases, 7% of AD-HSP). Together, screening of SPG4 and SPG3A provides a diagnostic confirmation in over 25% of unselected and over 53% of AD-HSP cases and should be the first step in the study of these patients. The mutational spectrum is broad, with few instances of recurrent mutations in SPG4 and SPG3A in the Spanish population. Although most SPG4 and SPG3A patients present with a pure pyramidal syndrome, features reflecting affection of additional neurologic functions may also be present.

## EXPANDING THE CLINICAL AND GENETIC SPECTRUM OF SPG4 AND SPG3A IN SPAIN

Ordóñez-Ugalde A<sup>1</sup>; Quintáns B<sup>1</sup>; Bettencourt C<sup>1</sup>; Sanz I<sup>1</sup>; Pascual I<sup>1</sup>; Pardo J<sup>1</sup>; Grandas F<sup>1</sup>; Arpa J<sup>1</sup>; Soto-Vázquez JL<sup>1</sup>; Carracedo A<sup>1</sup>; Sobrido MJ<sup>1</sup>

1 Fundación Pública Gallega de Medicina Xenómica, IBMC Porto.

Contacto: andres\_ordo@hotmail.com

*Background:* The hereditary spastic paraplegias (HSP) comprise a group of genetically heterogeneous diseases characterized by progressive spasticity and weakness and classified on the basis of the absence (pure) or presence (complicated) of associated clinical features, such as distal amyotrophy, cognitive dysfunction, retinopathy, ataxia, and others. At least 49 HSP loci and 20 genes have been identified, with variable inheritance. Since mutations in spastin (SPG4) and atlastin (SPG3A) account for about 50% of AD-HSP and are also responsible for sporadic cases, screening of these genes is generally the first step in the molecular diagnosis of HSP. *Aims:* To analyze the clinical and genetic findings of SPG4 and SPG3A in a large cohort of over 300 families with HSP in Spain. *Methods:* We studied 630 unrelated Spanish patients from 335 families with a history of HSP. Details of comprehensive clinical history, neurological examination, work-up (neuroimaging, neurphysiological, biochemical), and genealogical data were collected. The complete coding region of SPG4 (NM\_014946.3) and SPG3A (NM\_015915.4) was analyzed by sequencing and MLPA (MRC-Holland). The identified variants were checked in public databases and screened in a cohort of unrelated controls. *Results:* Mutations in SPG4 were identified in 48 families (37 point mutations, 11 deletions of variable size), 15 of them not described previously. Only five mutations were observed in two or more independent families. The c.1684C>T mutation was present in four kindreds from Galicia (Northwestern Spain). Mutations in SPG3A were detected in three cases, including one mutation not previously reported. Onset age was very variable for SPG4 cases, while the patients with mutations in SPG3A had infantile or childhood onset. Although most mutation-positive families showed uncomplicated forms of HSP, in some cases additional features were also observed such as mild cognitive impairment, white matter changes,

peripheral neuropathy and mild cerebellar signs. *Conclusions:* Our data confirm the high prevalence of SPG4 among AD-HSP in Spain (25% of all cases, 50% of AD-HSP). The frequency of mutations in SPG3A was similar to previous reports (2% of all cases, 7% of AD-HSP). Together, screening of SPG4 and SPG3A provides a diagnostic confirmation in over 25% of unselected and over 53% of AD-HSP cases and should be the first step in the study of these patients. The mutational spectrum is broad, with few instances of recurrent mutations in SPG4 and SPG3A in the Spanish population. Although most SPG4 and SPG3A patients present with a pure pyramidal syndrome, features reflecting affection of additional neurologic functions may also be present.

## ANÁLISIS DE ASOCIACIÓN DE VARIANTES EN GENES CANDIDATOS IMPLICADOS EN EL METABOLISMO DEL COLESTEROL CON LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER TARDÍO EN UNA MUESTRA DE POBLACIÓN COLOMBIANA

Moreno-García DJ<sup>1</sup>; Bedoya G<sup>1</sup>; Lopera F<sup>1</sup>; Ríos AM<sup>1</sup>; Ostos H<sup>1</sup>; Moreno S<sup>1</sup>

1 Universidad de Antioquia, Grupo de Neurociencias.

Contacto: dianamoga@gmail.com

*Introducción:* se considera que factores genéticos y ambientales influencian la susceptibilidad o riesgo de un individuo a desarrollar la enfermedad de Alzheimer de comienzo tardío (>65 años). Los estudios de asociación al genoma completo (GWAS) al igual que otros estudios, han permitido evidenciar el papel importante del metabolismo de los lípidos en la patogénesis de la EA. *Objetivo:* evaluar la presencia de variantes en genes implicados con el metabolismo de colesterol y su posible asociación con susceptibilidad al desarrollo de la EA. *Materiales y métodos:* se evaluaron a través de los programas SNPstats y el paquete SNPassoc del programa estadístico R v2.13.1.18, variantes tipo SNP detectadas por medio de PCR-RFLP en una muestra de 99 pacientes con EA tardío y 97 individuos control. Se determinó la composición ancestral utilizando 30 marcadores informativos de Ancestría (AIMs), a través del programa ADMIXMAP v 3.8. *Resultados:* Se confirmó la asociación del alelo ε4 de APOE con susceptibilidad a EA (OR 6.97 p=<0.0001). Se obtuvieron asociaciones significativas para las variantes rs11136000 del gen CLU (OR: 0.38, p=0.0019) y rs3764650 del gen ABCA7 (OR: 2.65, p=0.016). La asociación de las variantes se mantuvo después de realizar el análisis ajustando por edad, sexo, mezcla y genotipo de APOE; CLU (OR: 0.38, p=0.0068) y ABCA7 (OR: 2.79, p=0.026). Al estratificar el grupo de casos teniendo en cuenta la presencia o no de antecedentes familiares de demencia (EA Familiar-Tardío y EA Esporádico-Tardío), se observó nuevamente una asociación significativa para la variante en CLU en ambos grupos, la cual se mantuvo después del ajuste. Así mismo, en el grupo de EA Esporádico-Tardío se detectó la asociación para la variante en ABCA7 en el análisis pre (OR: 3.88 p=0.0012) y post ajuste (OR: 3.55, p=0.0063). En el grupo de EA Familiar-Tardío se identificó una asociación con la variante rs2230806 (R219K) del gen ABCA1 (OR: 2.11, p=0.0083), la cual se mantuvo después del análisis ajustado (OR: 3.08, p=0.011). *Discusión y conclusión:* con este estudio se logró replicar para la población colombiana analizada, los resultados obtenidos en los

últimos GWAS realizados en poblaciones caucásicas. Además, se confirma la relación existente entre el metabolismo lipídico y el riesgo/susceptibilidad a Enfermedad de Alzheimer.

## LEUOCENCEFALOPATÍA MITOCONDRIAL SECUNDARIA A MUTACIONES EN EL GEN NDUFV1

**Rivera-Nieto C<sup>1</sup>; Laissue P<sup>1</sup>; van der Knapp M<sup>2</sup>; Mateus-Arbeláez HE<sup>1</sup>; Fonseca-Mendoza D<sup>1</sup>; Patiño L<sup>1</sup>; Gálvez M<sup>1</sup>**

1 Universidad del Rosario. 2VU Universito Medical Center.

Contacto: karitorivera@gmail.com

*Introducción:* la leuocencefalopatía mitocondrial debida a deficiencia del complejo I es una entidad con gran heterogeneidad génica, siendo el gen NDUFV1 uno de los causantes de esta entidad. Esta leuocencefalopatía es una entidad de herencia autosómica recesiva que causa un gran rango fenotípico desde un inicio neonatal fatal hasta desórdenes neurodegenerativos en la edad adulta. El fenotipo incluye macrocefalia, leucodistrofia progresiva con regresión de los logros psicomotores adquiridos, y espasticidad progresiva. *Materiales y métodos:* se trata de dos hermanos varones de uno y tres años de edad que inician con cuadro clínico de nistagmus, ataxia, alteración de la conciencia, hemiparesia, hiporreflexia y regresión de logros psicomotores asociado a neuroimágenes que mostraron alteración desmielinizante simétrica de la sustancia blanca. Es remitida con diagnóstico de leuocencefalopatía con sustancia blanca evanescente, sin embargo el análisis radiológico muestra cambios sugestivos de encefalopatía mitocondrial causada por alteración en el gen NDUFV1. *Discusión:* y *Conclusión:* presentamos el caso de dos hermanos con cuadro de regresión de logros adquiridos con leucodistrofia en la resonancia cerebral en quienes se confirmó diagnóstico de leuocencefalopatía mitocondrial causada por mutaciones en el gen NDUFV1. Se presentan los resultados, se explica ampliamente los hallazgos radiológicos que llevan a la sospecha diagnóstica, el análisis molecular y se correlaciona con la literatura.

## ESTUDIO DE GENES CANDIDATOS (BDNF, COMT Y WWC1) ASOCIADOS AL RENDIMIENTO DE MEMORIA EN SUJETOS SANOS COLOMBIANOS

**Forero D<sup>1</sup>; González-Giraldo Y<sup>1,2</sup>; Rojas<sup>1,2</sup>**

1 Laboratorio de Genética NeuroPsiquiátrica, Grupo de Investigación en Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina. 2 Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca, Bogotá, Colombia.

Contacto: diego.forero@uan.edu.co

*Introducción:* en estudios realizados en población de Europa y de Norteamérica se han encontrado asociaciones entre varios genes candidatos, tales como COMT, BDNF y WWC1, y el funcionamiento normal de la memoria en sujetos sanos. El gen COMT está implicado en la degradación de la dopamina, BDNF participa en la plasticidad sináptica y WWC1 codifica una proteína que participa en la transducción de señal neuronal. *Objetivo:* evaluar las variaciones en los genes BDNF,

COMT y WWC1 asociadas al rendimiento de la memoria en sujetos universitarios sanos de la ciudad de Bogotá. *Materiales y métodos:* tres polimorfismos funcionales están siendo estudiados, utilizando metodologías de genética molecular: BDNF-Val66Met (rs6265), COMT-Val158Met (rs4680) y WWC1-Ser735Ala (rs3822659). El DNA es extraído de sangre total de 100 jóvenes universitarios sanos, mediante el método de salting out, para la genotipificación de estos SNPs por T-ARMS PCR y Bi-PASA. Con una batería de pruebas neuropsicológicas computarizada (PEBL) se aplican 3 pruebas cognitivas a los sujetos: Digit Span, Pursuit Rotor y Math Processing. El análisis estadístico se lleva a cabo con el programa SNPStats, en busca de asociaciones entre la puntuación de las pruebas y los genotipos de los individuos. *Resultados:* la modificación de varios parámetros de la batería PEBL ha permitido la implementación sistematizada y rápida de pruebas de medición de memoria en nuestra población. Las frecuencias para estos polimorfismos funcionales en sujetos Colombianos son diferentes a las de Europa. Se reportan las asociaciones entre las pruebas y los genotipos de los individuos. *Discusión:* y *conclusión:* este es el primer estudio de genética molecular de memoria en personas sanas en Latinoamérica. Los reportes previos se han dado en europeos y norteamericanos. El uso de plataformas computarizadas tiene ventajas en términos de medición de funcionamiento cognoscitivo, en el contexto del estudio genético de endofenotipos de relevancia neuropsiquiátrica. *Agradecimientos:* Este trabajo fue financiado por Colciencias y VCTI-UAN.

## NUEVOS POLIMORFISMOS FUNCIONALES EN GENES DEL RELOJ (CLOCK, PER2, PER3 Y NPAS2) Y FENOTIPOS CIRCADIANOS EN UNA MUESTRA DE SUJETOS SANOS DE BOGOTÁ, COLOMBIA

Forero F<sup>1</sup>; Niño CL<sup>2</sup>; Gutiérrez R<sup>3</sup>; Camargo A<sup>2</sup>; López-León S<sup>4</sup>

1 Laboratorio de Genética Neuro Psiquiátrica, Grupo de Investigación en Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina, Universidad Antonio Nariño, Bogotá, Colombia. 2 Facultad de Enfermería, Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales UDCA. Bogotá, Colombia. 3 Grupo de Sistemas Complejos, Centro de Investigaciones, Universidad Antonio Nariño, Bogotá, Colombia. 4 Novartis Global, Barcelona, España. Contacto: diego.forero@uan.edu.co

*Introducción:* los ritmos circadianos en humanos son endofenotipos interesantes para múltiples entidades neuropsiquiátricas. La mayor parte de las investigaciones en poblaciones europeas han estado enfocadas en la replicación de la asociación con un número limitado de polimorfismos. Existe la necesidad de estudiar nuevos marcadores genéticos como candidatos moleculares para los fenotipos circadianos. *Objetivo:* determinar la asociación de nuevos polimorfismos funcionales en genes del reloj circadiano (CLOCK, PER2, PER3 y NPAS2) con preferencia diurna (cronotipo) y somnolencia en estudiantes universitarios sanos de Bogotá. *Materiales y métodos:* este estudio se realizó en 250 estudiantes universitarios y sanos. Se aplicaron las versiones en español de la Escala Compuesta de Matutinidad (CSM) y la Escala de Somnolencia de Epworth (ESE). Se seleccionaron cuatro nuevos SNPs funcionales en los principales genes del reloj circadiano: CLOCK (rs6855837, Leu395Ile), PER2 (rs934945, Gly1244Glu), PER3 (rs2640909, Met1028Thr) y NPAS2 (rs2305160, Thr394Ala). Adicionalmente, se estudió un polimorfismo VNTR en el gen PER3 (rs57875989). Estos polimorfismos se genotipificaron por medio de las técnicas de T-ARMS PCR

y PCR-AGE. Mediante el programa SNPstats se calcularon las frecuencias alélicas y genotípicas y mediante un modelo de regresión lineal se evaluó la asociación de estas variaciones genéticas con los puntajes de las escalas. *Resultados:* se encontró asociación entre el polimorfismo PER3-VNTR y el puntaje de la Escala Compuesta de Matutinidad (CSM) bajo un modelo sobredominante, en el cual el genotipo 4/5 presentó el puntaje más alto. Se desarrollaron pruebas de genotipificación usando T-ARMS-PCR para los nuevos SNPs funcionales. *Discusión y Conclusión:* se estudian por primera vez nuevas variaciones funcionales en genes del reloj, asociadas a los fenotipos circadianos en humanos. Se comprueba el posible rol de variaciones del gen PER3 asociadas a estos fenotipos. Este es uno de los primeros trabajos de genética molecular de ritmos circadianos en población hispanoparlante. *Agradecimientos:* este trabajo fue financiado por Colciencias, VCTI-UAN y UDCA.

## POLIMORFISMOS COMUNES EN LOS GENES APOE, SLC6A4 Y COMT ASOCIADOS A FENOTIPOS CIRCADIANOS EN UNA MUESTRA DE SUJETOS COLOMBIANOS

**Forero D<sup>1</sup>; Camargo A<sup>4</sup>; Perea C<sup>1</sup>; Suárez A<sup>1,2</sup>; Niño CL<sup>2</sup>; Gutiérrez R<sup>3</sup>; López León S<sup>4</sup>; Ojeda O<sup>1</sup>**

1 Laboratorio de Genética Neuro Psiquiátrica, Grupo de Investigación en Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina, Universidad Antonio Nariño, Bogotá, Colombia. 2 Facultad de Enfermería, Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales, UDCA, Bogotá, Colombia. 3 Grupo de Sistemas Complejos, Centro de Investigaciones, Universidad Antonio Nariño, Bogotá, Colombia. 4 Novartis Global, Barcelona. Contacto: diego.forero@uan.edu.co

*Introducción:* los ritmos circadianos en humanos son útiles como modelo para entender las relaciones entre genes y comportamiento. Es posible que variaciones en genes implicados en vías de señalización neuronal, neurotransmisión y/o plasticidad sináptica, entre ellos APOE, SLC6A4 y COMT, sean de especial interés en la comprensión de fenotipos circadianos humanos. *Objetivo:* analizar la posible y nueva asociación de polimorfismos comunes de los genes APOE, SLC6A4 y COMT con fenotipos circadianos en población Colombiana sana. *Materiales y métodos:* en una muestra de 150 estudiantes universitarios sanos de Bogotá, Colombia, se aplicaron dos escalas de medición de fenotipos circadianos en humanos: Escala Compuesta de Matutinidad y la Escala de Somnolencia de Epworth. Se estudiaron 3 polimorfismos: APOE: rs429358 y rs7412 (Cys112Arg y Arg158Cys); SLC6A4: rs4795541 (VNTR en la región del promotor) y COMT: rs4680 (Val158Met). Se utilizaron las siguientes técnicas: APOE: multiplex T-ARMS-PCR, SLC6A4: PCR-AGE y COMT: Bi-PASA PCR. Usando SNPStats, se determinaron las frecuencias alélicas y genotípicas de los polimorfismos y la asociación con los fenotipos circadianos. *Resultados:* las frecuencias para estos polimorfismos funcionales en nuestra población son diferentes a las de Europa. Se ha encontrado una asociación estadísticamente significativa con el transportador de serotonina (SLC6A4) y puntajes de la Escala de Somnolencia, presentándose un fenómeno de heterosis y de interacción con género. *Discusión:* y conclusión: Se reportan por primera vez la asociación con nuevos polimorfismos candidatos (APOE, SLC6A4 y COMT) para fenotipos circadianos en humanos. Se identifica la asociación de puntajes de somnolencia con un polimorfismo funcional en el gen del transportador de serotonina, un gen sináptico de importancia central en el cerebro.

Este es uno de los primeros trabajos de genética molecular de ritmos circadianos en población hispanoparlante. Agradecimientos: Este trabajo fue financiado por Colciencias, VCTI-UAN y UDCA.

## DUPLICACIÓN 15Q11.2 EN PACIENTE CON TRASTORNO DEL ESPECTRO AUTISTA

**Mateus-Arbeláez HE<sup>1</sup>; Rivera-Nieto RC<sup>1</sup>; Ospina-Lagos SY<sup>1</sup>**

1Universidad del Rosario.

Contacto: heidi.mateus@urosario.edu.co

*Introducción:* los desordenes del espectro autista son un grupo de trastornos del neurodesarrollo que causan un compromiso significativo de la comunicación y de la interacción social. Su prevalencia puede alcanzar uno de cada 500 a 700 niños, con un amplio rango de severidad. Se ha sugerido un modelo multifactorial, pero hasta la fecha no se han identificado genes específicos relacionados con la enfermedad. Sin embargo, algunas entidades que cursan con autismo tienen genes identificados y en cerca del 1% de los niños con autismo tienen anormalidades citogenéticas que involucran la región crítica del Síndrome Prader Willi/Angelman en 15q11-13. Reporte de Caso: Paciente masculino de 7 años de edad, con diagnóstico de trastorno del espectro autista asociado a dismorfismo leve, motivo por el cual se solicita HGC-Array encontrando duplicación de 2.64 MB en la región cromosómica 15q11.2. *Discusión:* y *Conclusión:* el trastorno del espectro autista es una entidad con una herencia compleja, por tanto la etiología permanece en un gran porcentaje de los casos sin identificar. El análisis de la duplicación en 15q11 permitiría establecer el diagnóstico en cerca del 15 de los casos, lo cual facilitaría el asesoramiento genético a la familia del paciente.

## ANÁLISIS DE POLIMORFISMOS EN LOS GENES ADAM10, BACE1 Y NCSTN EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE ALZHEIMER DE TIPO ESPORÁDICO

**Castañeda-Cediel MM<sup>1</sup>; Moreno DJ<sup>1</sup>; Moreno S; Villegas-Lanau CA; Pardo-Turriago R<sup>1</sup>; Bedoya G<sup>1</sup>; Lopera F**

1 Universidad Nacional de Colombia.

Contacto: ccmonicam@unal.edu.co

*Introducción:* la enfermedad de Alzheimer es el tipo de demencia más común y se caracteriza por la pérdida de memoria y otras funciones cognitivas. Los marcadores histopatológicos de la enfermedad son las placas neuríticas (compuestas principalmente por el péptido  $\beta$  amiloide) y los ovinos neurofibrilares. El péptido  $\beta$  amiloide se genera a partir del procesamiento de la proteína precursora amiloide (APP) por medio de enzimas denominadas secretasas entre las que se encuentran ADAM10, BACE1 y NCSTN. Estudios recientes sobre genética de la enfermedad refieren que aún los casos sin un claro patrón de herencia (o esporádicos) podrían estar asociados a variaciones en el genoma que pudieran conferir algún tipo de susceptibilidad frente a la enfermedad.

*Objetivo:* determinar polimorfismos de nucleótido simple (SMS) en los genes ADAM10, BACE1 y NCSTN en una muestra de individuos sin historia familiar de demencia e individuos control evaluados en el Grupo de Neurociencias de la Universidad de Antioquia. *Materiales y métodos:* este es un estudio preliminar de tipo exploratorio por factibilidad en casos y controles en el cual se gen tipificaron polimorfismos de nucleótido simple (SMS) por medio de PCR-RFLP. Se determinaron las frecuencias alélicas y genotípicas y se analizó la relación entre dichas frecuencias y el desarrollo de la Enfermedad de Alzheimer de tipo esporádico. *Resultados:* reportamos las frecuencias alélicas y genotípicas de los polimorfismos estudiados y determinamos holotipos para algunos de estos genes, así como su relación con la Enfermedad de Alzheimer. *Discusión y conclusión:* resultados preliminares de la investigación. Se espera ampliar el tamaño de muestra.