

## Informe A

---

### Motivo de consulta:

Paciente de 8 años, en seguimiento por neurología (Dra. García) ante TEA, dificultades en el aprendizaje, macrocefalia y rasgos faciales característicos. Visita asesoramiento genético para resultados estudios genéticos.

### Antecedentes familiares:

LUCAS es el primer hijo de ANDRÉS y LUCÍA pareja no consanguínea.

ANDRÉS, 50a, colectomía parcial. Lucía refiere que algunos de sus rasgos conductuales son similares a los de LUCAS. Trabaja de policía.

LUCÍA, 43a, hipertensión arterial. Le costaron las matemáticas en el colegio, estudios universitarios (geología), trabaja como profesora. LOLA, hermana pequeña de 4a, sana, correcto aprendizaje.

- Rama paterna: tía 45a con DM tipo I, dos hijas, niña 5a en estudio por posibles rasgos TEA. Abuela 78a paterna, depresión, HT.

- Rama materna: no tíos/primos. Abuela paterna diagnóstico de Parkinson a los 43a. Abuelo exitus 73a por cáncer de próstata.

### Estudio genético realizado:

- Exoma completo (analizado en SJD - 15/04/2025): no concluyente. No se detectan variantes patogénicas. Anexo 1, se reporta:

- Gen INTS1
  - Variante NM\_001080453.3:c.6080C>A p.(Ser2027\*). Heterocigoto.
    - Variantes probablemente patogénicas
  - Variante NM\_001080453.3:c.271C>T p.(Arg91Cys). Heterocigoto.
    - Variantes de significado incierto
- Gen MAPK8IP3, NM\_001318852.2 c.2629+1G>T p.? Heterocigoto
  - Variantes de significado incierto

### Interpretación y resultados:

Se ha realizado una prueba genética llamada **exoma completo**, prueba que permite estudiar al mismo tiempo las partes más importantes de todos los genes o instrucciones, llamadas exones. Posteriormente, se ha realizado un **análisis dirigido** a las características clínicas presentes en LUCAS en búsqueda de variantes genéticas que puedan explicar su situación. En general, las alteraciones identificadas en estos análisis pueden clasificarse como:

- **Patogénicas:** variantes que, con elevada evidencia, puedan considerarse relacionadas con la enfermedad o el trastorno genético que indicó el estudio.
- **Variantes de significado incierto (VOUS/VUS):** variantes para las cuales no hay suficiente evidencia sobre su patogenicidad o relación causal con la condición.
- **Benignas:** variantes para las que existen suficientes evidencias para no considerarse asociadas a una enfermedad. Este tipo de variantes no aparecen en los informes de genética.

También es importante saber que, de cada gen o instrucción genética, todos tenemos **dos copias**, una que heredamos de nuestra madre, y otra de nuestro padre.

El exoma completo de LUCAS no ha identificado ninguna alteración claramente relacionada con su cuadro clínico ni con el patrón de herencia que se sospechaba. No obstante, se han detectado algunas variantes genéticas cuya implicación aún no está clara que requieren una valoración más detallada y seguimiento con el tiempo.

## 1. Variantes en el gen *INTS1*

Se han identificado dos variantes en el gen *INTS1*. Este gen contiene información para fabricar una proteína que ayuda a regular otras proteínas importantes para el desarrollo y funcionamiento normal del sistema nervioso.

Cuando el gen *INTS1* no funciona correctamente —es decir, cuando ambas copias del gen presentan una variante patogénica (herencia recesiva)— puede afectar el desarrollo neurológico. Las alteraciones en este gen se han relacionado con dificultades de aprendizaje, retraso del desarrollo, problemas de visión y otros síntomas neurológicos.

El estudio de LUCAS ha detectado una variante patogénica y otra de significado incierto. Por este motivo, se necesita:

- 1- Realizar el **estudio genético de sus padres**, para saber si cada una de las variantes está en una copia distinta del gen (es decir, si una procede del padre y otra de la madre). Esta información es clave para interpretar correctamente los hallazgos.
- 2- **Una de las variantes detectadas es de significado incierto**, por lo que sería necesario obtener más evidencias científicas para saber si realmente afecta o no al funcionamiento del gen. La genética es una ciencia en constante avance, por lo que esta variante podrá reevaluarse en el futuro con nueva información.
- 3- Sería recomendable confirmar que LUCAS ha realizado una **valoración oftalmológica** (fondo de ojo normal), ya que en algunos casos relacionados con este gen pueden presentarse alteraciones visuales.

## 2. Variante en el gen *MAPK8IP3*

Se ha identificado una variante de significado incierto en el gen *MAPK8IP3*. Este gen contiene la información necesaria para producir una proteína que podría tener un papel en la comunicación entre neuronas.

Cuando este gen no funciona como debería — es decir, se detecta una variante patogénica en una de

sus copias (herencia dominante) — puede causar problemas como retraso en el desarrollo, hipotonía (bajo tono muscular) y otras dificultades neurológicas.

La variante detectada en LUCAS no tiene aún suficiente evidencia científica para saber si está relacionada o no con su cuadro clínico. El estudio genético de sus padres permitirá conocer si esta variante ha sido heredada o si ha surgido por primera vez en LUCAS (de novo), lo cual ayudaría a interpretar mejor su posible relevancia.

En definitiva, **es necesario realizar más estudios que permitan obtener más información sobre si estas variantes explican o no su clínica.** Por todo ello, en estos momentos **estos resultados NO son compatibles con un diagnóstico molecular definitivo.**

Finalmente, cabe considerar las limitaciones intrínsecas de la técnica de exoma y del conocimiento actual de la genética. Es posible que haya alteraciones no detectadas por la técnica de exoma o en regiones no exploradas de los genes estudiados. También podrían existir genes implicados, no conocidos hasta la fecha, y por consiguiente no incluidos en el estudio.

#### **Plan:**

- Se activa estudio de las variantes *INTS1* y *MAPK8IP3* en sus padres.

Quedamos a su disposición para cualquier consulta o posibles dudas.

#### **Exención de responsabilidad**

Este informe forma parte de un proyecto de investigación llevado a cabo en el Hospital Sant Joan de Déu en colaboración con la Fundación 29. Este informe puede haber sido elaborado por inteligencia artificial. Su contenido tiene únicamente fines de investigación y no debe ser utilizado para la toma de decisiones clínicas. La información presentada no sustituye el juicio médico o diagnóstico profesional. Para cualquier duda sobre el significado clínico o los pasos a seguir, consulte con un profesional de genética clínica.

Para cualquier pregunta acerca de nosotros, contáctanos en [info@foundation29.org](mailto:info@foundation29.org)

## Informe B

### 1. Contexto

Este documento tiene como objetivo reforzar la información comentada en la consulta de genética, ayudando a comprender los resultados de un estudio genético realizado para investigar alteraciones de la audición.

### 2. El estudio genético realizado

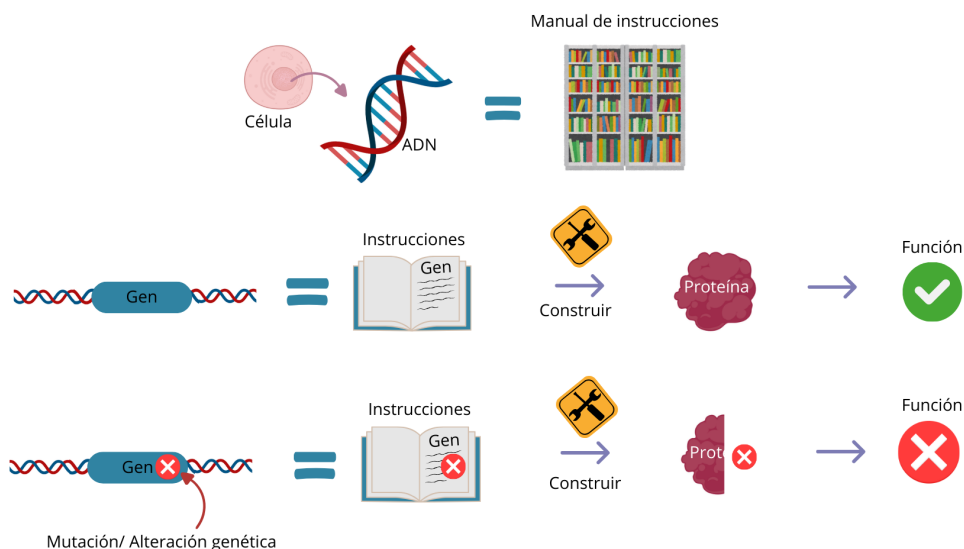
Los genes son como “instrucciones” que dan lugar a las proteínas. Las proteínas son moléculas necesarias para que nuestro cuerpo funcione y se desarrolle. A veces, pueden ocurrir pequeños cambios en estas instrucciones o genes que afectan cómo aprendemos, hablamos o nos desarrollamos. De cada gen, todos tenemos dos copias: una copia la heredamos de nuestra madre y otra de nuestro padre.

El exoma es una prueba genética que permite leer un número elevado de genes de los cuales se cuenta con cierto conocimiento de su función e implicación clínica a día de hoy. Más concretamente se leen los exones, que son las partes de los genes que contienen información. En este caso, se han leído aquellos genes que puedan estar relacionados con la clínica de la paciente.

Es importante saber que NO todas las variantes o alteraciones en los genes causan enfermedades. Las variantes se pueden clasificar como:

- Variantes benignas: existen suficientes evidencias para afirmar que no tienen ningún efecto dañino en el organismo.
- Variantes patogénicas: existen suficientes evidencias para afirmar que pueden ser las causantes de una patología. En ocasiones, dependiendo del patrón de herencia, es necesario que vayan acompañadas de otras alteraciones para que se desarrolle la patología.
- Variantes de significado incierto: no existen suficientes evidencias para afirmar que son las causantes de una patología, ni para afirmar que no lo son.

**Resumen del resultado principal:** Se ha identificado una alteración genética potencialmente relevante que podría explicar la alteración auditiva estudiada.



### 3. Hallazgo genético principal

#### 3.1 ¿Qué cambio se encontró?

Se ha encontrado un cambio en uno de los dos “capítulos” del gen llamado SOX10. Este cambio específico genera una versión incompleta de la proteína que produce este gen. El equipo considera que este cambio probablemente está relacionado con la alteración auditiva observada, ya que no se encuentra en la población general y su efecto en el gen es importante (produce que la instrucción

quede cortada antes de tiempo).

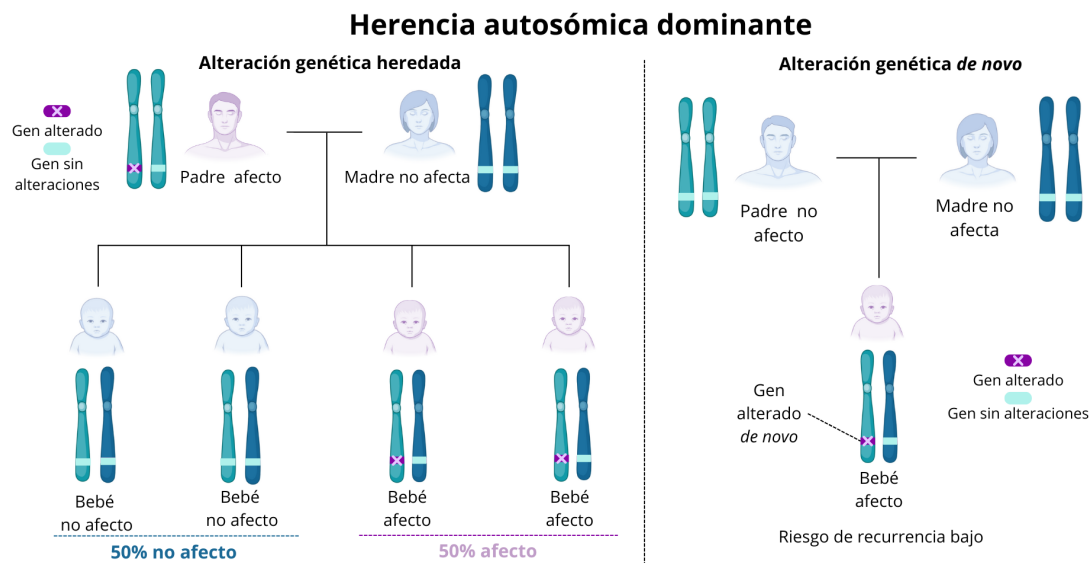
### 3.2 Sobre el gen SOX10 y la condición asociada

El gen SOX10 contiene instrucciones que ayudan en el desarrollo de ciertos tejidos y órganos, especialmente relacionados con el sistema nervioso y la formación de las células que contribuyen al color y funcionamiento auditivo.

Cuando hay cambios importantes en este gen, generalmente se asocia con una condición llamada síndrome de Waardenburg. Esta es una condición genética que, en algunas personas, puede combinar alteraciones en la audición (pérdida de audición) y en el color de los ojos, piel o cabello. Es importante saber que la forma en que se manifiesta esta condición puede variar entre personas, incluso en la misma familia.

### 3.3 ¿Cómo se hereda este tipo de condición?

Normalmente, basta con tener el cambio en una de las dos copias del gen SOX10 para que la condición pueda manifestarse (herencia dominante).



## 4. Recomendaciones y próximos pasos

Los conocimientos genéticos y los métodos de análisis están en constante evolución, por lo que se recomienda reanalizar periódicamente los datos genéticos cada varios años. Por lo tanto, en caso de que se considere conveniente reanalizar su información genética, el equipo médico se pondrá en contacto con usted.

Para entender mejor si un cambio genético fue heredado o es nuevo en la familia, a veces es útil realizar estudios genéticos a los padres.

Como cualquier lectura detallada, este estudio es muy completo pero no infalible. Podría no detectar todos los tipos posibles de 'erratas' o cambios en los libros de instrucciones.

## 5. Mensajes clave

- El estudio genético ha encontrado un cambio relevante en el gen SOX10 que probablemente explique la alteración auditiva.
- Este tipo de cambios se relacionan con una condición llamada síndrome de Waardenburg, que puede afectar la audición y la pigmentación.
- Este tipo de condición suele heredarse de forma dominante: basta que un padre o madre tenga la alteración en una copia del gen para que la condición pueda estar presente en la descendencia.
- El significado exacto y la manera en que se manifiesta puede variar entre personas.

Este documento es un resumen para ayudar a entender los resultados. Para cualquier duda sobre el significado clínico o los pasos a seguir, hable con su médico especialista o un profesional de genética clínica.

## 6. Glosario

- ADN: Material genético donde están escritas las instrucciones para el funcionamiento del cuerpo.
- Gen: Un 'capítulo' concreto en el libro de instrucciones del ADN para fabricar una proteína específica.
- Proteína: Molécula necesaria para que nuestro cuerpo funcione correctamente.
- Variante genética o Cambio genético: Una 'errata' o diferencia en el gen, que puede no tener importancia o, a veces, cambiar cómo funciona el cuerpo.
- Exoma: Conjunto de todas las partes relevantes de los genes que contienen información necesaria para fabricar proteínas.
- Herencia dominante: Basta tener un solo cambio en uno de los dos genes (heredado del padre o la madre) para que se pueda manifestar la condición.
- Herencia recesiva: Es necesario tener el cambio en las dos copias del gen (una de cada progenitor) para que se manifieste la condición.
- Portador: Persona que tiene el cambio solo en una copia del gen pero no presenta la condición.
- Significado incierto: No se sabe aún si una variante genética tiene importancia o no para la salud.
- Hallazgo secundario: Cambio genético encontrado por casualidad que puede tener importancia para otras áreas de la salud, diferente a la inicialmente estudiada.

### Exención de responsabilidad

Este informe forma parte de un proyecto de investigación llevado a cabo en el Hospital Sant Joan de Déu en colaboración con la Fundación 29. Este informe puede haber sido elaborado por inteligencia artificial. Su contenido tiene únicamente fines de investigación y no debe ser utilizado para la toma de decisiones clínicas. La información presentada no sustituye el juicio médico o diagnóstico profesional. Para cualquier duda sobre el significado clínico o los pasos a seguir, consulte con un profesional de genética clínica.

Para cualquier pregunta acerca de nosotros, contáctanos en [info@foundation29.org](mailto:info@foundation29.org)