

SOLICITUD DE ESTUDIO

ANALISIS DE EXPANSIÓN DE REPETIDOS (CAG) EN ENFERMEDAD DE HUNTINGTON

F-MOL-75-00

INFORMACIÓN GENERAL

La enfermedad de Huntington (EH) es un trastorno neurodegenerativo progresivo con un patrón de herencia autosómico dominante. Es causada por una expansión anormal en el número de los repetidos una secuencia de 3 nucleótidos (CAG) en el exón 1 del gen *HTT*, *HD* o *IT15* (4p16.3) y afecta alrededor de 3 a 5 por cada 100,000 individuos. Algunas características clínicas típicas incluyen síntomas motores, deterioro cognitivo y síntomas psiquiátricos.

Metodología e Interpretación de Resultados

Se emplea la técnica de TP-PCR (PCR triple repetido) en donde uno de los primers es quimérico para el extremo polimórfico de la región expandida del gen. Posteriormente se realiza una electroforesis capilar con el equipo ABI PRISM 3130-Avant Genetic Analyzer® y se analizan los resultados con el software GeneMapper v3.2 para detectar los alelos del exón 1 del gen *HTT*.¹ La prueba es altamente confiable ya que muestra ~99% de sensibilidad frente a otras pruebas estándar de detección de repetidos.

La interpretación de los resultados se realiza de acuerdo a lo estipulado por el Colegio Americano de Genética Médica (ACMG por sus siglas en inglés)²:

Número de repetidos CAG	Descripción del Alelo
≤ 26	Normal
27 – 35	Normal, premutación. Ocasionalmente puede mutar a alelos que generen EH en las siguientes generaciones (descendencia).
36 – 39	EH con penetrancia reducida.
≥ 40	EH.

Consideraciones Importantes

- Un resultado positivo para el alelo *HTT* mutante no es suficiente para saber a que edad comenzarán a presentarse los síntomas de la enfermedad. El desarrollo y diagnóstico completo de la EH solo puede ser apreciado mediante exploración neurológica.
- Es un requisito que el paciente cuente con apoyo psiquiátrico debido a las consecuencias que pueden provocar los posibles resultados obtenidos de éste estudio, tales como ansiedad, depresión, culpabilidad, o bien un estrés severo en el paciente y/o la familia. Por éste motivo, es que la prueba NO se considera apropiada para individuos menores de edad.
- Si la prueba se realiza en otros familiares de línea directa con la finalidad de confirmar una historia familiar, es posible que se revele de forma no intencional una no-paternidad; diagnosticarse como afectados a otros familiares ó bien determinarlos con un riesgo mayor para desarrollar la enfermedad, por lo que es muy importante que el Genetista aclare con detalle las consecuencias que pueden generar los posibles resultados de éste estudio.
- Aunque son escasas las probabilidades de que no sean detectados casos juveniles de EH por esta prueba, resultados homocigotos en muestras de pacientes sintomáticos deberían ser dirigidos a pruebas complementarias, como el Southern Blot con la finalidad de confirmar el resultado.

¹Mohammed, J., Allison, M., Christine, E. M., Elaine L., Triplet Repeat Primed PCR Simplifies Testing for Huntington Disease, Journal of Molecular Diagnostics, 2013; Vol. 15 no. 2

² American College of Medical Genetics/American Society of Human Genetics Huntington Disease Genetic Testing Working Group; Laboratory guidelines for Huntington disease genetic testing. Am J Hum Genet. 1998;62:1243-7.

Potter NT, Spector EB, Prior TW. Technical standards and guidelines for Huntington disease testing. Genet Med. 2004;6:61-5.

Limitaciones de la Prueba

Esta técnica tiene como límite máximo la detección de 101 repetidos CAG con precisión y exactitud. Situaciones en donde se sospecha un elevado número de repetidos (por ejemplo en EH juvenil) y se requiere conocer el tamaño del repetido de una forma más precisa, se recomiendan análisis complementarios.

Si un solo alelo es detectado mediante esta prueba, existe la posibilidad de tratarse de un falso negativo, debido a la presencia de variantes alélicas no conocidas/reportadas hasta el momento del diseño de los primers y que interfieran en la detección; Estas anomalías pueden presentarse en cualquier prueba molecular.

Transfusiones Sanguíneas / Transplantes de Médula Ósea

No es recomendable realizar éste estudio en sujetos que hayan recibido transfusiones sanguíneas en un período menor a tres meses, así como aquellos que hayan recibido trasplantes de médula ósea en cualquier momento de su vida, debido a que las células del donante pueden interferir con el resultado y las conclusiones del estudio.

Muestras Traídas al Laboratorio y Condicionadas

Aquellas muestras que no fueron colectadas por nuestro personal, y que a juicio del Personal Químico sean consideradas como "Muestras Sujetas a Proceso", el Laboratorio no puede garantizar la obtención del resultado debido al desconocimiento de la integridad y cantidad del DNA contenido en la misma, debida a las condiciones de toma, transporte y almacenamiento de la muestra. Firma de aceptado (en caso de que aplique): _____

INFORMACIÓN CLÍNICA

Elija la opción más adecuada y responda a las preguntas en cuestión (**Opción 1 Sintomático, Opción 2 Asintomático**).

NOTA: Se sugiere que además de un asesoramiento genético se considere una consulta psiquiátrica en cualquiera de los dos casos, esto con la finalidad de mejorar la respuesta que el individuo pueda mostrar al obtener los resultados.

Opción 1. Paciente con síntomas para confirmación del diagnóstico ó sospecha clínica de enfermedad de Huntington.

¿El paciente es mayor de 18 años? Si No. Si no lo es, debe contar con un Padre o Tutor para su autorización.

¿Existe una historia familiar de Enfermedad de Huntington? No Si Especifique _____

Opción 2. Paciente asintomático mayor de edad.

Seleccione los familiares afectados con ésta condición:

Madre Padre Hermanos Otros. Especifique: _____

¿El familiar afectado tiene un diagnóstico molecular (con análisis de DNA)? No Si.

Si conoce los resultados del familiar afectado, favor de describirlo y/o anexarlo.

Nombre del paciente: _____ **Fecha:** _____

Nombre del médico solicitante: _____ **Firma:** _____