



Neurology perspectives



18064 - DIAGNÓSTICO DE PARAPARESIAS ESPÁSTICAS Y ATAXIAS CEREBELOSAS HEREDITARIAS A TRAVÉS DE LA MEDICINA GENÓMICA

Velez Santamaria, V.¹; Casasnovas Pons, C.¹; Albertí Aguiló, M.A.¹; Homedes Pedret, C.¹; Schüttler, A.²; Verdura, E.²; Rodríguez Palmero, A.³; Planas Serra, L.²; Ruiz, M.⁴; Fourcade, S.²; Zulaica, M.⁵; Martí, I.⁶; Tomás Vila, M.⁷; Sobrido Gómez, M.⁸; López Laso, E.⁹; Fons, C.¹⁰; Macaya, A.¹¹; del Toro, M.¹²; González Gutiérrez-Solana, L.¹³; López de Munain, A.¹⁴; Aguilera Albesa, S.¹⁵

¹Servicio de Neurología. Hospital Universitari de Bellvitge; ²Neurometabolic Diseases Laboratory. Bellvitge Biomedical Research Institute (IDIBELL); ³Unidad de Neuropediatria. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol; ⁴Neurometabolic Diseases Laboratory. Bellvitge Biomedical Research Institute; ⁵Group of Neurodegenerative Diseases. Biodonostia Health Research Institute (Biodonostia HRI); ⁶Servicio de Neurología Pediátrica. Hospital Universitario de Donostia; ⁷Servicio de Neurología Pediátrica. Hospital Universitario y Policlínico La Fe; ⁸Servicio de Neurología. Hospital Clínico Universitario; ⁹Servicio de Neurología Pediátrica. Hospital Universitario Reina Sofía; ¹⁰Servicio de Neurología. Hospital Universitario Sant Joan de Déu; ¹¹Servicio de Neuropediatria. Hospital Universitari Vall d'Hebron; ¹²Servicio de Neurología. Hospital Universitari Vall d'Hebron; ¹³Servicio de Neurología. Hospital Universitario Infantil Niño Jesús; ¹⁴Servicio de Neurología. Hospital Universitario de Donostia; ¹⁵Servicio de Neurología. Servicio de Salud de Navarra.

Resumen

Objetivos: Las paraparesias espásticas hereditarias (HSP) y las ataxias cerebelosas hereditarias (HCA) son dos entidades que comparten mecanismos fisiopatológicos y genes causales. La alta variabilidad clínica y genética de estas dos enfermedades dificulta su diagnóstico. Actualmente cerca del 60% de los pacientes afectados continúan sin un diagnóstico molecular. El objetivo principal es determinar el rendimiento diagnóstico de la WES y WGS en una cohorte de pacientes tras usar un algoritmo de priorización de variantes que integra datos fenotípicos de los pacientes y la interacción de proteínas estructurales y funcionales.

Material y métodos: Una cohorte de 135 pacientes de todas las edades con HSP y/o HCA fue reclutada entre enero de 2017 y diciembre de 2019 por unidades de neurología de diferentes hospitales españoles.

Resultados: Reclutamos 135 pacientes afectos por HSP y/o HCA y obtuvimos un diagnóstico molecular por WES de 61% (83 casos). Identificamos 5 casos de CANVAS alcanzando un rendimiento del 65% (88 casos). Tras aplicar la secuenciación del genoma en 16 pacientes con test RFC1 y WES negativo, alcanzamos un rendimiento global del 68% (91 casos). Identificamos 42 variantes nuevas, 17 de ellas validadas funcionalmente, y proporcionamos una nueva asociación genotipo-fenotipo en 14 casos. Utilizando genes de HSP-ataxia establecidos como semilla y aplicando nuestro método de priorización de interactoma, descubrimos 16 genes candidatos que causan enfermedad, y proponemos genes candidatos putativos adicionales.

Conclusión: Estas técnicas constituyen estrategias asequibles que permiten un diagnóstico definitivo en un alto porcentaje de pacientes con enfermedades neurológicas.