



Dr. Manuel arriaza  
pontificia universidad católica de chile  
pediatría  
presidente riesco 7131. las condes,  
7600420 Santiago  
Chile

Nº pedido: 62963742

Fecha de recepción: 21 mar. 2022

Tipo de Muestra / Día de toma de muestra:  
sangre, CentoCard® / 07 mar. 2022

Fecha del reporte: 11 abr. 2022

Tipo de reporte: Reporte final



Nº paciente: **1686267**, Nombre: **Agustina**, Apellido: **Gallardo Valderrama**  
F. nacimiento: **25 may. 2013**, Sexo: **femenino**, Ref. externa: **+56998885828**

Prueba solicitada: **CentoXome® Solo**

## INFORMACIÓN CLÍNICA

Crisis de ausencia atípicas; Discapacidad intelectual leve; Espasmos epilépticos; Inicio infantil (Información clínica reportada atendiendo a la nomenclatura HPO).

IRM normal.

Historia familiar: Desconocido. Padres consanguíneos: No.



**RESULTADO POSITIVO**  
**Variante probablemente patogénica identificada**

## INTERPRETACIÓN

Se identificó una variante probablemente patogénica en heterocigosis en el gen *ANKRD11*. **Este resultado es compatible con un diagnóstico genético de síndrome KBG autosómico dominante.**

No se han detectado más variantes clínicamente relevantes para el fenotipo descrito.

## RECOMENDACIONES

- Se recomienda análisis clínico retrospectivo para evaluar la compatibilidad del fenotipo con la variante identificada.
- Se recomienda realizar el análisis parental dirigido para confirmar el origen *de novo* de la variante.
- Si no se considera que la variante identificada explique el fenotipo de la paciente en su totalidad, se recomienda reevaluar el conjunto de datos de secuencias cada 12 meses o si se producen cambios fenotípicos. Como alternativa, recomendamos proceder a la secuenciación del genoma completo.
- Se recomienda asesoramiento genético.

### > Contact Details

Tel.: +49 (0)381 80113 416  
Fax: +49 (0)381 80113 401  
[customer.support@centogene.com](mailto:customer.support@centogene.com)  
[www.centogene.com](http://www.centogene.com)

Acreditación CLIA 99D2049715; acreditación CAP 8005167. Tome en cuenta que el uso científico de estos resultados requiere autorización previa por parte de CENTOGENE. Si desea descargar sus reportes de nuestro portal web, por favor póngase en contacto con nosotros para obtener su nombre de usuario y clave de acceso. Más información disponible en [www.centogene.com](http://www.centogene.com) o [customer.support@centogene.com](mailto:customer.support@centogene.com).





## HALLAZGOS PRINCIPALES

VARIANTES DE SECUENCIA							
GEN	COORDENADAS DE LA VARIANTE	CAMBIO DE AMINOÁCIDO	IDENTIFICADOR SNP	CIGOSIDAD	PARÁMETROS IN SILICO*	FRECUENCIAS ALÉLICAS**	TIPO Y CLASIFICACIÓN***
ANKRD11	NM_001256182.1:c.5648_5649delinsAA	p.(Phe1883*)	N/A	heterocigota	PolyPhen: - Align-GVGD: N/A SIFT: N/A MutationTaster: N/A Conservación_nt: N/A Conservación_aa: N/A	gnomAD: - ESP: - 1000 G: - CentoMD: -	Nonsense Probablemente patológica (clase 2)

Anotación de la variante en base a OTFA (utilizando VEP v94). \* AlignGVD: C0: menor probabilidad de interferir con la función, C65: mayor probabilidad de interferir con la función; predictores de splicing: Ada y RF scores. \*\* Genome Aggregation Database (gnomAD), Exome Sequencing Project (ESP), 1000Genomes Project (1000G) y CentoMD® (última versión disponible). \*\*\* En base a las recomendaciones de la ACMG.

## INTERPRETACIÓN DE LAS VARIANTES

### ANKRD11, c.5648\_5649delinsAA p.(Phe1883\*)

La variante detectada en el gen *ANKRD11* c.5648\_5649delinsAA p.(Phe1883\*) genera un codón prematuro de parada en el exón 10/14 (NM\_001256182.1). Se clasifica como probablemente patológica (clase 2) de acuerdo a las recomendaciones de CENTOGENE y la ACMG (por favor, consulte los datos a continuación).

El síndrome KBG se caracteriza por macrodoncia de los incisivos centrales superiores, hallazgos craneofaciales distintivos, baja estatura, anomalías esqueléticas y compromiso neurológico que incluye retraso global del desarrollo, convulsiones y discapacidad intelectual. Sirmaci et al. (2011; PMID: 21782149) señalaron que es probable que el síndrome KBG esté infradiagnosticado, ya que muchas de las características, incluida la discapacidad intelectual, son leves y ninguna de las características es un requisito previo para el diagnóstico. Modo de herencia: Autosómico dominante (OMIM®: 148050).

## HALLAZGOS SECUNDARIOS (INCIDENTALES)

Si se proporciona el consentimiento, de acuerdo con las recomendaciones de la ACMG para informar los hallazgos secundarios (incidentales) durante la secuenciación del genoma y el exoma clínico (Genetics in Medicine, 2021; PMID: 34012068), informamos hallazgos secundarios (incidentales), es decir, variantes patológicas (clase 1) y probablemente patológicas (clase 2) en los genes recomendados para los fenotipos indicados.

No detectamos ninguna variante de clase 1 ó 2 en los genes para los cuales se informan hallazgos secundarios (incidentales).

## HALLAZGOS DEL ESTADO DE PORTADOR

En esta tabla enumeramos las variantes de secuencia previamente determinadas o evaluadas y clasificadas en CENTOGENE como "patológicas" y "probablemente patológicas", en genes seleccionados asociados con enfermedades mendelianas recesivas graves y de inicio temprano. Dado que sólo se presentan las variantes clasificadas internamente, no debe considerarse una lista exhaustiva de variantes en estos genes y no proporciona una lista completa de variantes genéticas potencialmente relevantes en el paciente. La lista completa de genes se puede encontrar en [www.centogene.com/carriership-findings](http://www.centogene.com/carriership-findings) (por favor, póngase en contacto con el servicio de atención al cliente de CENTOGENE si la lista de genes se ha actualizado después de la publicación de este informe). No se realizó una validación ortogonal para estas variantes. Por lo tanto, si alguna variante se utiliza para el manejo clínico del paciente, es necesario considerar confirmación por otro método. Además, la clasificación de estas variantes puede cambiar con el tiempo, pero no se emitirán informes de reclasificación para estas variantes. CENTOGENE no se responsabiliza de ninguna variante que falte en esta lista y/o de ninguna clasificación proporcionada de las variantes en un momento determinado. Dado que las variantes identificadas

### > Contact Details

Tel.: +49 (0)381 80113 416  
Fax: +49 (0)381 80113 401  
[customer.support@centogene.com](mailto:customer.support@centogene.com)  
[www.centogene.com](http://www.centogene.com)

Acreditación CLIA 99D2049715; acreditación CAP 8005167. Tome en cuenta que el uso científico de estos resultados requiere autorización previa por parte de CENTOGENE. Si desea descargar sus reportes de nuestro portal web, por favor póngase en contacto con nosotros para obtener su nombre de usuario y clave de acceso. Más información disponible en [www.centogene.com](http://www.centogene.com) o [customer.support@centogene.com](mailto:customer.support@centogene.com).





pueden indicar riesgos o diagnósticos genéticos (adicionales) en el paciente y/o la familia y/o informar sobre riesgos reproductivos, recomendamos discutir estos hallazgos en el contexto del asesoramiento genético.

VARIANTES DE SECUENCIA							
GEN	COORDENADAS DE LA VARIANTE	CAMBIO DE AMINOÁCIDO	IDENTIFICADOR SNP	CIGOSIDAD	PARÁMETROS IN SILICO*	FRECUENCIAS ALÉLICAS**	TIPO Y CLASIFICACIÓN***
BTD	NM_001281723.2:c.1336G>C	p.(Asp446His)	rs13078881	heterocigota	PolyPhen: Probably damaging Align-GVD: C35 SIFT: Deleterious MutationTaster: Disease causing Conservación_nt: moderate Conservación_aa: weak	gnomAD: 0.032 ESP: 0.030 1000 G: 0.019 CentoMD: 0.029	Missense Patogénica (clase 1)

Anotación de la variante en base a OTFA (utilizando VEP v94). \* AlignGVD: C0: menor probabilidad de interferir con la función, C65: mayor probabilidad de interferir con la función; predictores de splicing: Ada y RF scores. \*\* Genome Aggregation Database (gnomAD), Exome Sequencing Project (ESP), 1000Genomes Project (1000G) y CentoMD® (última versión disponible). \*\*\* En base a las recomendaciones de la ACMG.

## CLASIFICACIÓN DE LAS VARIANTES SEGÚN CENTOGENE (BASADA EN RECOMENDACIONES DE ACMG)

**Clase 1** – Patogénica

**Clase 2** – Probablemente patogénica

**Clase 3** – Variante de significado incierto (VUS)

**Clase 4** – Probablemente benigna

**Clase 5** – Benigna

Además, otras variantes clínicamente relevantes pueden ser detectadas (por ejemplo factores de riesgo, variantes modificadoras).

## MÉTODOS

El ADN genómico se fragmenta enzimáticamente y las regiones diana son enriquecidas con sondas de captura de ADN. Estas regiones incluyen aproximadamente 41 Mb del exoma codificante humano (dirigido a >98% de la construcción del genoma humano GRCh37/hg19 codificante de RefSeq), así como el genoma mitocondrial. La librería generada es secuenciada en una plataforma Illumina para obtener una profundidad de lectura de al menos 20x en >98% de las bases interrogadas. Se aplica un proceso bioinformático interno, que incluye el alineamiento de las lecturas con el ensamblaje del genoma GRCh37/hg19 y la secuencia de referencia de Cambridge (revised Cambridge Reference Sequence; rCRS) del ADN mitocondrial humano (NC\_012920), la llamada de variantes, la anotación y el filtrado exhaustivo de variantes. Se evalúan todas las variantes con una frecuencia alélica minoritaria (MAF) inferior al 1% en la base de datos gnomAD, y las variantes causantes de enfermedad reportadas en HGMD®, en ClinVar o en CentoMD®. La investigación de las variantes relevantes se centra en los exones codificantes y +/-10 nucleótidos intrónicos flanqueantes de genes con una clara evidencia gen-fenotipo (basada en la información de OMIM®). Se consideran todos los patrones potenciales de modo de herencia. Además, se utilizan los antecedentes familiares y la información clínica proporcionada para evaluar las variantes identificadas con respecto a su patogenicidad y causalidad de la enfermedad. Las variantes se clasifican en cinco clases (patogénica, probablemente patogénica, VUS, probablemente benigna y benigna) siguiendo las directrices del ACMG para la clasificación de variantes. Se informan todas las variantes relevantes relacionadas con el fenotipo del paciente. CENTOGENE ha establecido estrictos criterios de calidad y procesos de validación para las variantes detectadas por NGS. Las variantes con baja calidad de secuenciación y/o cigosidad poco clara son confirmadas mediante métodos ortogonales. En consecuencia, se garantiza una especificidad > 99,9% para todas las variantes reportadas. Las variantes mitocondriales son reportadas para niveles de heteroplasmia del 15% o mayores. El software de detección de variantes en el número de copias (CNV) tiene una sensibilidad superior al 95% para todas las deleciones homocigotas/hemicigotas y mitocondriales, así como para las deleciones/duplicaciones heterocigotas y las duplicaciones homocigotas/hemicigotas que abarcan al menos tres exones consecutivos. Para el cribado de disomía uniparental (UPD), se utiliza un algoritmo específico para evaluar las regiones cromosómicas conocidas clínicamente relevantes (6q24, 7, 11p15.5, 14q32, 15q11q13, 20q13 y 20).

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

### Centoxome® Solo

Nucleotidos cubiertos en la región de interés	≥ 20x	99.44%
---	-------	--------

## LIMITACIONES

Los resultados genéticos se interpretan en el contexto de los hallazgos clínicos proporcionados, los antecedentes familiares y otros datos de laboratorio. Sólo se notifican las variantes en los genes potencialmente relacionados con la enfermedad del probando. Pueden producirse

### > Contact Details

Tel.: +49 (0)381 80113 416

Fax: +49 (0)381 80113 401

[customer.support@centogene.com](mailto:customer.support@centogene.com)

[www.centogene.com](http://www.centogene.com)

Acreditación CLIA 99D2049715; acreditación CAP 8005167. Tome en cuenta que el uso científico de estos resultados requiere autorización previa por parte de CENTOGENE. Si desea descargar sus reportes de nuestro portal web, por favor póngase en contacto con nosotros para obtener su nombre de usuario y clave de acceso. Más información disponible en [www.centogene.com](http://www.centogene.com) o [customer.support@centogene.com](mailto:customer.support@centogene.com).





interpretaciones erróneas de los resultados si los datos genéticos proporcionados o la información del paciente son inexactos y/o incompletos. Si los resultados genéticos obtenidos no son compatibles con los hallazgos clínicos, debe considerarse la realización de pruebas adicionales. Se excluyen de este análisis los genes con problemas de mapeo en el ensamblaje del genoma GRCh37/hg19, los genes no codificantes de proteínas asociados a enfermedad, y aproximadamente 0,2 Mb de regiones genómicas que son difíciles de secuenciar con la tecnología de enriquecimiento actual y que no tienen relevancia demostrada para los trastornos monogénicos. Los eventos genéticos más complejos, como inversiones, translocaciones y expansión de repeticiones, no se analizan mediante esta prueba. La detección de UPD es un método de cribado, por lo que pueden producirse resultados falsos positivos y falsos negativos. Además, debido a las limitaciones tecnológicas, algunas regiones pueden estar pobremente cubiertas, o no estarlo en absoluto. Pueden perderse variantes relevantes en estas regiones y en otras que abarcan secuencias repetitivas de alta homología (como la homología de pseudogenes) y ricas en GC. En base a nuestras extensas validaciones se espera que las llamadas de cobertura extremadamente baja (llamadas homo/hemicigotas o heterocigotas con menos de tres o cuatro lecturas, respectivamente) sean artefactos, y, por lo tanto, no se consideran durante el análisis. Las CNVs heterocigotas que abarcan menos de tres exones no pueden detectarse de forma fiable, por lo que se excluyen del análisis rutinario y sólo se inspeccionarán y notificarán por indicación médica o técnica. La sensibilidad de detección de las CNVs disminuye para las regiones repetitivas y homólogas, como los pseudogenes. Las variantes mitocondriales con niveles de heteroplasmia inferiores al 15% podrían no ser detectadas. Se espera que las muestras de menor calidad (prenatales, productos de la concepción, sangre de pacientes con trastornos hematológicos y ADN muy degradado) puedan generar datos de NGS de peor calidad; en estos casos, puede que no sea posible realizar el análisis de CNVs ni del genoma mitocondrial. El splicing potencialmente aberrante se evalúa con herramientas de predicción de splicing. Las variantes intrónicas que se encuentran a más de 10 nucleótidos de los límites exón-intrón no se tienen en cuenta para el análisis del splicing aberrante, con la excepción de las variantes de splicing patológicas conocidas y evidenciadas por fuentes externas.

## INFORMACIÓN ADICIONAL

Esta prueba fue desarrollada, y su desempeño validado, por CENTOGENE. La Food and Drug Administration de EE.UU. (FDA) ha determinado que la autorización o aprobación de esta prueba no son necesarias y por lo tanto no se han obtenido. Esta prueba ha sido desarrollada con propósitos clínicos. Todos los resultados son revisados, interpretados y reportados por nuestros expertos médicos y científicos.

Para excluir una posible confusión en la identidad del paciente en su clínica, diversas regulaciones recomiendan analizar una segunda muestra del probando obtenida de manera independiente. Por favor, tenga en cuenta que los análisis adicionales conllevan también costes adicionales.

La clasificación de variantes de significado incierto puede cambiar con el tiempo. Por favor, no dude en contactar con CENTOGENE ([customer.support@centogene.com](mailto:customer.support@centogene.com)) en el futuro para determinar si ha habido algún cambio en la clasificación de estas variantes.

## NOTIFICACIÓN IMPORTANTE

Cualquier preparación y procesamiento de una muestra con el material del paciente proporcionado a CENTOGENE por un médico, instituto clínico o un laboratorio (todos ellos considerados de aquí en adelante como un "Partner"); y las pruebas genéticas necesarias y/o bioquímicas, se basan en los estándares científicos y analíticos más altos y actuales. Sin embargo, en muy pocos casos, las pruebas genéticas o bioquímicas pueden no mostrar el resultado correcto, por ejemplo debido a la calidad del material proporcionado por un Partner a CENTOGENE o en los casos en los que una prueba proporcionada por CENTOGENE falla por razones imprevisibles o desconocidas por CENTOGENE. En tales casos, CENTOGENE no será responsable del resultado incompleto, potencialmente engañoso o incluso erróneo de cualquier prueba si dicho problema no pudiera ser reconocido por CENTOGENE por adelantado.

## AVISO DE COPYRIGHT

Este documento contiene información obtenida de la base de datos "Online Mendelian Inheritance in Man®" (OMIM®), bajo la licencia de Johns Hopkins University. Este documento no representa la base de datos OMIM® completa, no modificada; que está disponible en su totalidad en <http://omim.org/downloads>. Respecto a la información OMIM®: Copyright © 1996 - 2017, John Hopkins University, todos los derechos reservados.

**Peter Bauer, Prof. Dr.**

Chief Genomic Officer  
Human Geneticist

**Dr Aida Bertoli-Avella, MD, PhD**

Clinical Geneticist  
European Clinical Laboratory Geneticist  
(ErCLG)

**Tania Otero Rodríguez, MSc**

Clinical Scientist

### > Contact Details

Tel.: +49 (0)381 80113 416  
Fax: +49 (0)381 80113 401  
[customer.support@centogene.com](mailto:customer.support@centogene.com)  
[www.centogene.com](http://www.centogene.com)

Acreditación CLIA 99D2049715; acreditación CAP 8005167. Tome en cuenta que el uso científico de estos resultados requiere autorización previa por parte de CENTOGENE. Si desea descargar sus reportes de nuestro portal web, por favor póngase en contacto con nosotros para obtener su nombre de usuario y clave de acceso. Más información disponible en [www.centogene.com](http://www.centogene.com) o [customer.support@centogene.com](mailto:customer.support@centogene.com).