

Creación de un servicio de Genómica Clínica en el Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez

Rodolfo Rey

rodolforey@cedie.org.ar



Centro de Investigaciones Endocrinológicas “Dr. César Bergadá” (CEDIE)
CONICET – FEI – División de Endocrinología, Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez" – Buenos Aires,
Argentina

www.cedie.org.ar | Facebook: [@cedie.conicet](https://www.facebook.com/cedie.conicet) | Instagram: [@cedie.conicet](https://www.instagram.com/cedie.conicet) | LinkedIn: [cedie-conicet](https://www.linkedin.com/company/cedie-conicet)

Hospital de Niños “Dr Ricardo Gutiérrez”

- **Docencia:** Pionero y entre los mayores formadores de especialistas en América
- **Investigación:** 24 investigadores y becarios del consejo de investigaciones CABA
- **CONICET:** >70 investigadores, becarios y técnicos. 2 Unidades ejecutoras (CEDIE, IMIPP)
- 30% de las publicaciones en Pubmed de las instituciones públicas de salud CABA



Misión

Ofrecer la **mayor complejidad asistencial** en la atención de niños y adolescentes constituyéndose en **centro referencial** de una verdadera red pediátrica, coordinando su actividad y prestaciones con los otros hospitales y centros de atención en un marco integrado y participativo.

El hospital estará, como siempre, **centrado en el paciente** y en las necesidades de la comunidad, con un **perfil asistencial, de docencia e investigación**.

2013 – 2016

Creación y Equipamiento de la Unidad de Medicina Traslacional

Subsidio FONARSEC (MINCyT / ANPCyT):
 Biotecnología aplicada a la investigación, diagnóstico y tratamiento personalizado para pacientes pediátricos

FS-BIO PBIT Proyecto n°0012 / 2013



2013 – 2016

Creación y
Equipamiento de la
**Unidad de Medicina
Traslacional**

Subsidio FONARSEC (MINCyT / ANPCyT):

Biotecnología aplicada a la investigación,
diagnóstico y tratamiento personalizado para
pacientes pediátricos

FS-BIO PBIT Proyecto n°0012 / 2013

Equipamiento

- **Secuenciador NGS (NextSeq500/Illumina)**
- **Secuenciador Sanger (ABI3500/Applied Biosystems)**
- **Microarray (SureScan/Agilent)**
- **PCR real time (Light Cyclor/Roche)**
- **Sistema UHPLC (Nexera X2/Shimadzu) - Espectrómetro de masas en tándem (MS/MS) (Qtrap 6500/ABSciex)**
- **Bioinformática**



Unidad de Investigación Traslacional – HNRG

Plan de Ejecución

- **Capacitación RRHH** (Biotecnología, Metodología de la Investigación, Bioética)

Metodología de la Investigación:

Maestrías Investigación Clínica (I. U. Hosp. Italiano + IECS-UBA)

Profesionales de 8 servicios (1 c/u) : Chagas, G
Infectología, Respiratorio, Instructores CODEI (2)

**Cursos para Residentes : IMIP 1-2 (Introd. M
c/u**

- ~ 80 residentes del HNRG por año desde 2
- > 50 residentes de otros 9 Hospitales (5 CA

Metodología de la Investigación – Bioética

Cursos para Profesionales del HNRG: 6
94 profesionales □ 26 servicios del Hospi



Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez
Campus Virtual del Comité de Docencia

DOCUMENTOS DE INTERÉS

- Programa científico de las VI Jornadas de Investigación de Residentes
- Cronograma IMIP I 2016
- Reglamento para la presentación
- Listado de evaluadores
- Cómo escribir el artículo de revisión?

PRESENTACIÓN

Director del Curso
Dr. Jaime M. Alchich



Genómica Clínica en Enfermedades Pediátricas

FONARSEC (MINCYT) Proyecto n° 05/2017

flux^{IT}

Labmedicina
ANÁLISIS CLÍNICOS



Centro Nacional
de Genética Médica



Fundación de
Endocrinología
Infantil



C E D I E

Relevancia

- Defectos congénitos → 2° causa de mortalidad pediátrica 0-1 año
→ 3° causa de mortalidad pediátrica 0-14 años

Tabla 19. PRINCIPALES CAUSAS DE MUERTES EN EL PRIMER AÑO DE VIDA
por grupos de causas. República Argentina, 2011

	Cifras	%
Total defunciones	8.878	100
Ciertas afecciones originadas en el período perinatal	4.329	48,76
Malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas	2.220	25,01
Enfermedades del sistema respiratorio	764	8,61
Enfermedades infecciosas y parasitarias	377	4,25
Causas externas	262	2,95

Relevancia

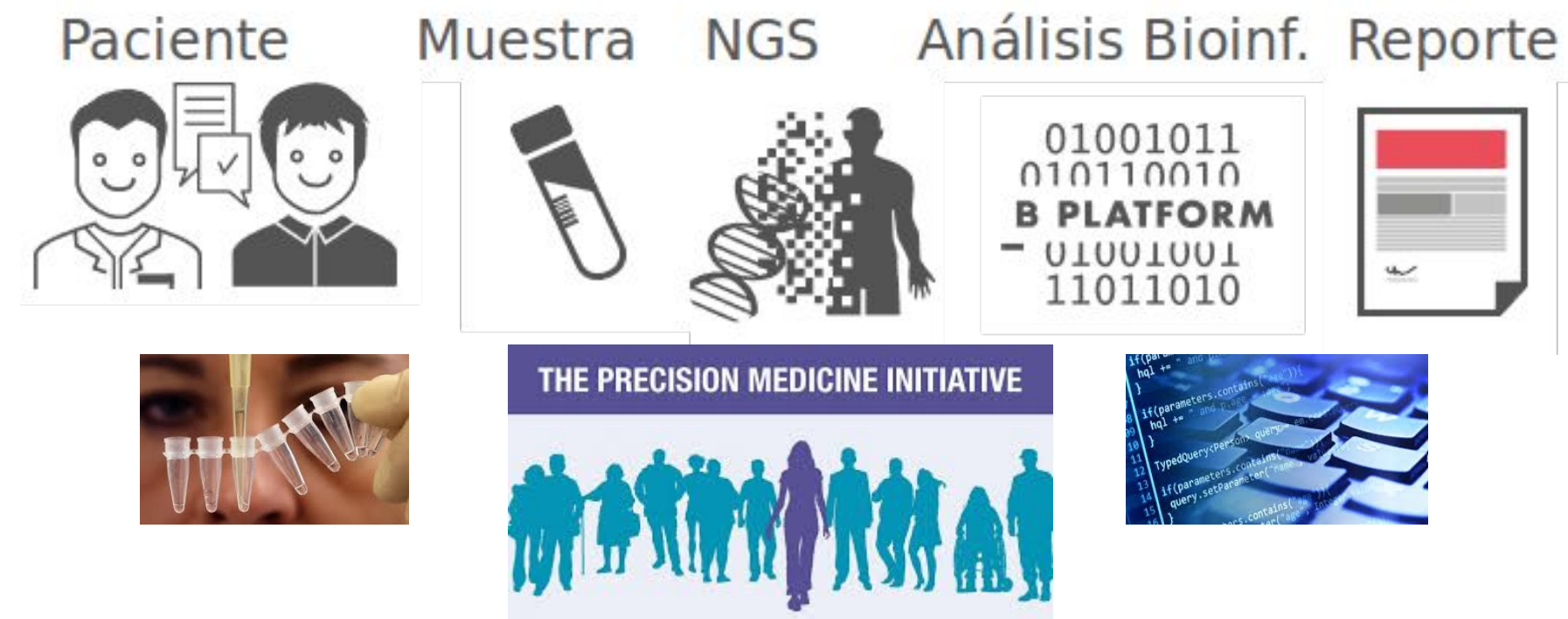
- Defectos congénitos → 2° causa de mortalidad pediátrica 0-1 año
→ 3° causa de mortalidad pediátrica 0-14 años

Tabla 21. PRINCIPALES CAUSAS DE MUERTE EN NIÑOS de 5 a 14 años.
República Argentina, 2011

	Cifras	%
TODAS LAS CAUSAS	1.764	100
Accidentes, inclusive secuelas	467	26,47
Tumores malignos	252	14,29
Malformaciones congénitas	97	5,50
Eventos de intención no determinadas, inclusive secuelas	89	5,05
Enfermedades del corazón	68	3,85
Suicidios, inclusive secuelas	61	3,46
Infecciones respiratorias agudas	59	3,34
Septicemias	51	2,89
Agresiones, inclusive secuelas	46	2,61
Resto de causas	574	32,54

Objetivo

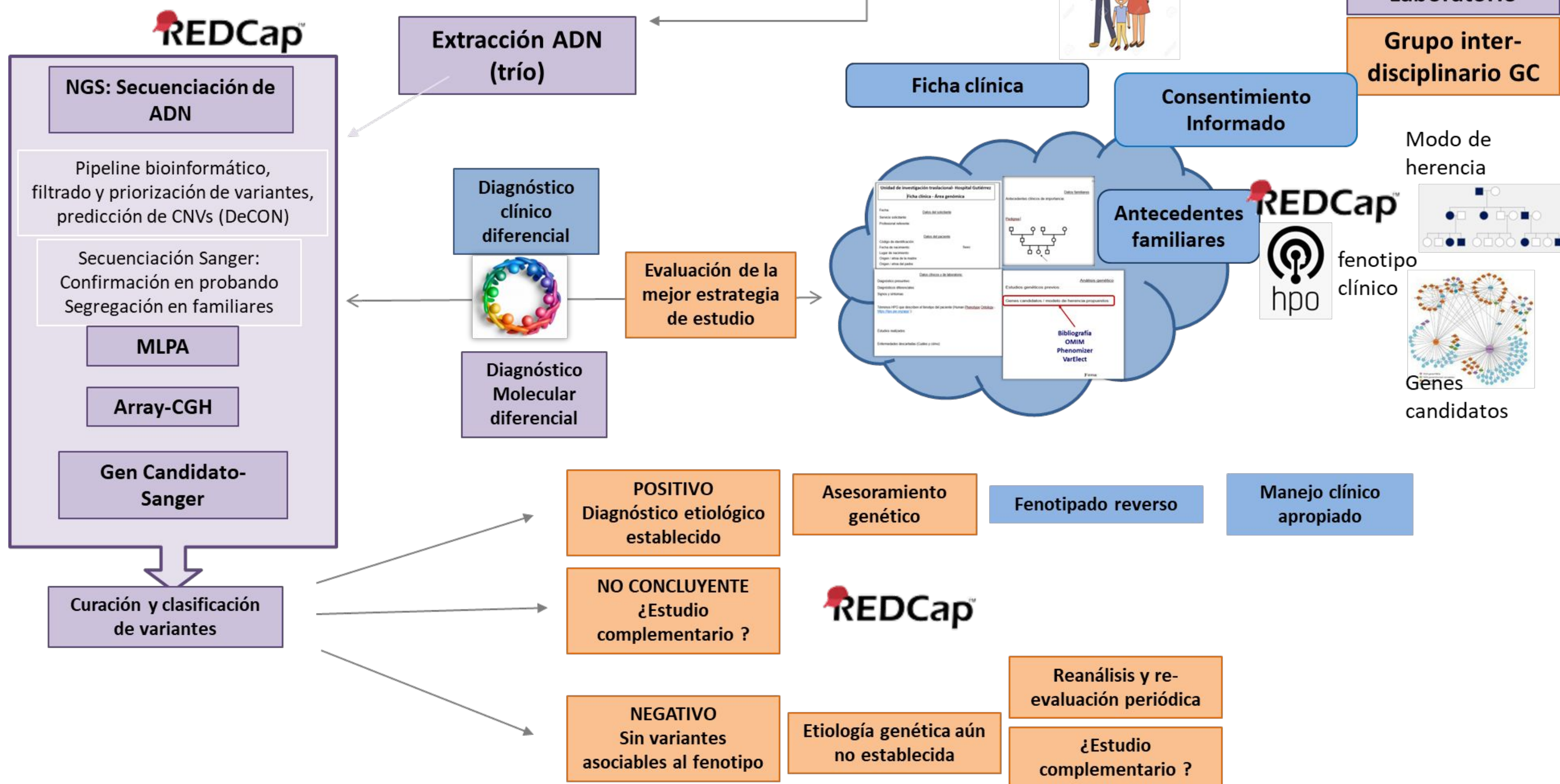
- Implementar un servicio de Genómica Clínica para el diagnóstico de enfermedades pediátricas.
- Específicamente:
 - **Protocolos estandarizados para las etapas clínicas, de laboratorio y de análisis de datos.**
 - **Prueba de concepto para ~ 300 casos.**
 - **Formar RRHH en Genómica Clínica.**
 - **Estructura física y digital para un Biobanco.**



GCEP: Genómica Clínica de Enfermedades

Pediátricas

Proceso de Diagnóstico Genómico HNRG



GCEP: Genómica Clínica de Enfermedades

Pediátricas

Marzo 2018

658  439 

Edad mediana: 7.4 a

1155 casos incluidos

 REDCap™

GCEP

1084 casos seleccionados para estudios genómicos

- Secuenciación Sanger: 31
- MLPA: 22
- No seleccionados: 18

Pendientes de procesar: 311

Junio 2024

773 casos índices procesados

430 casos
NGS

50 casos
(100 estudios)
NGS + array-CGH

293 casos
Array-CGH



GCEP: Genómica Clínica de Enfermedades



Pediátricas Flujo de trabajo NGS

2019 Exoma clínico

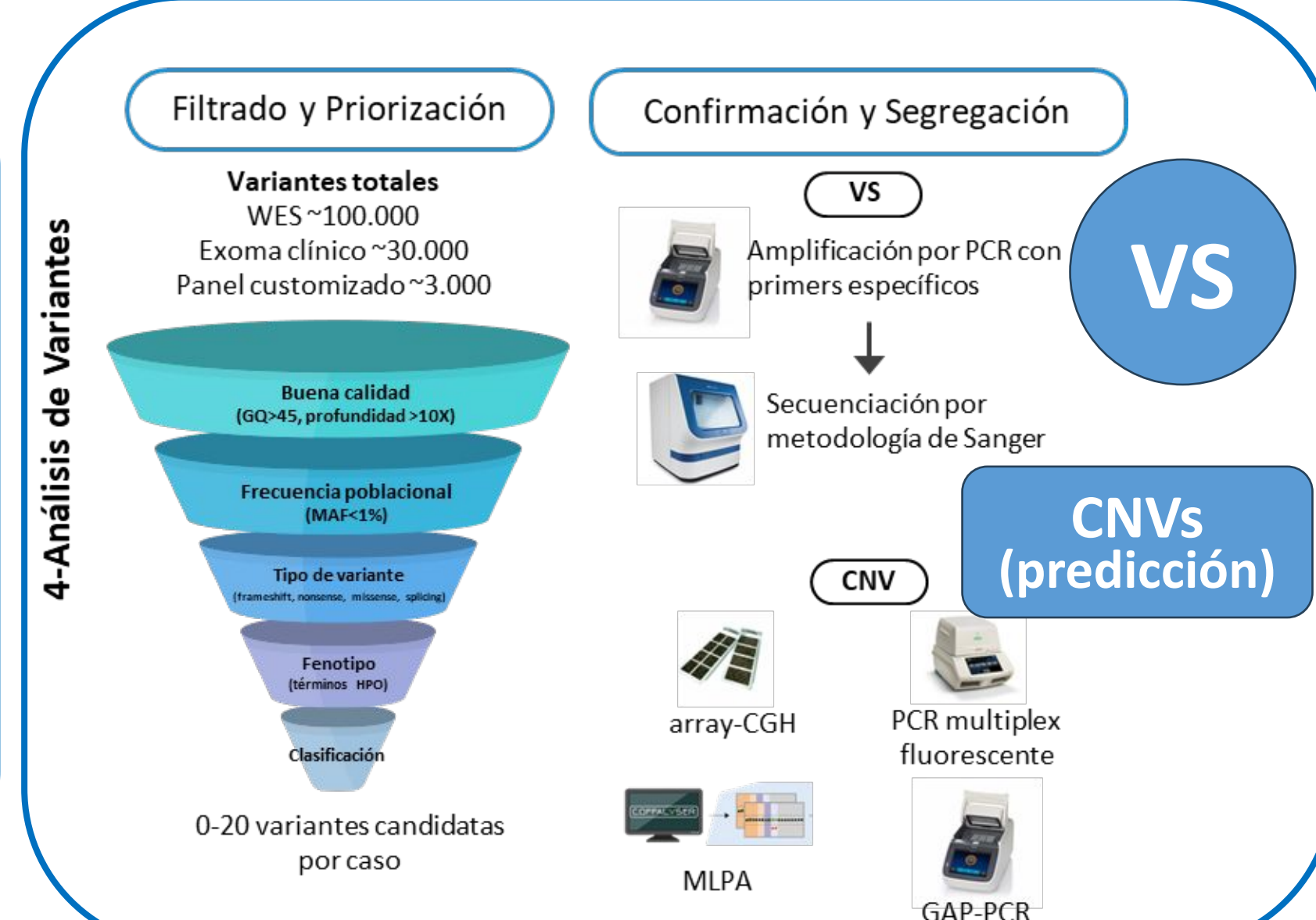
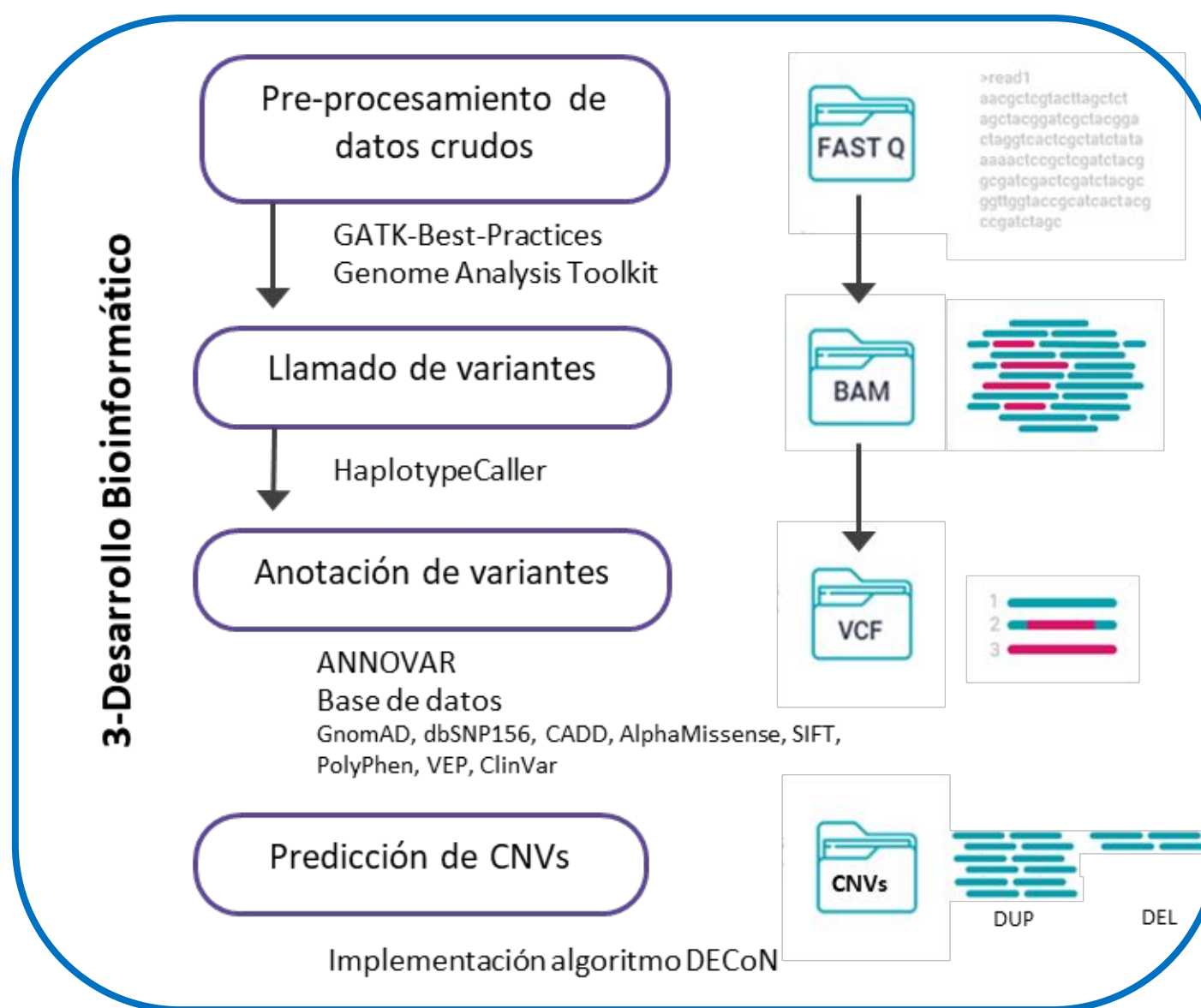
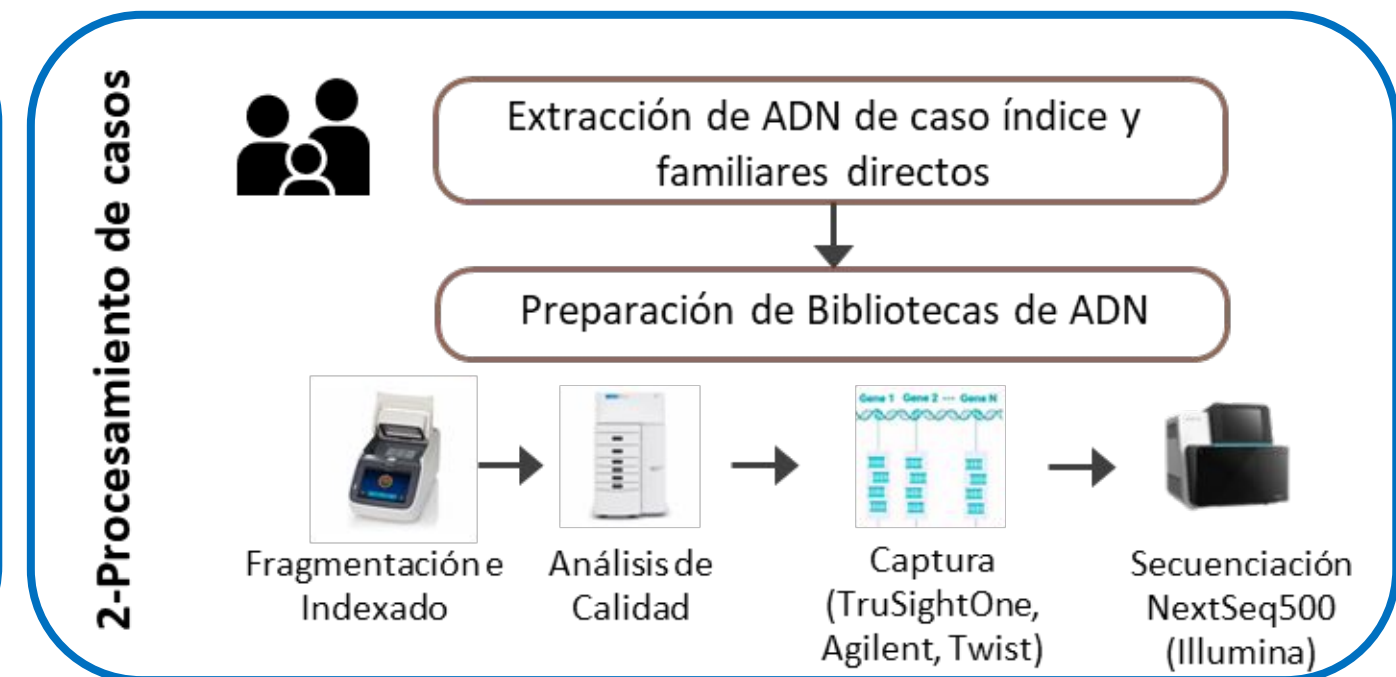
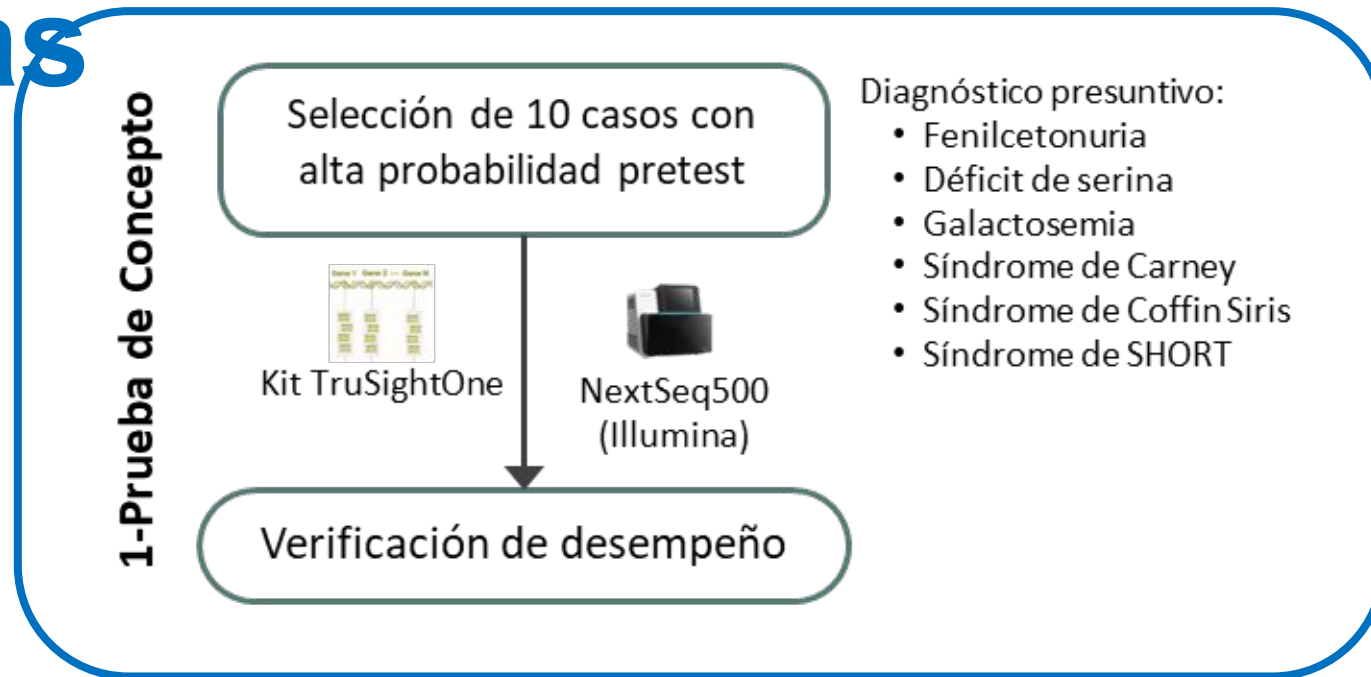
2020

2021

2022 Panel HNRG

2023

2024 WES HNRG



GCEP: Genómica Clínica de Enfermedades



Pediátricas

Diseño del panel propio

Diagnóstico
+
Investigación

- ✓ HNRG_v1_2021: 319 genes
- ✓ HNRG_v2_2022: 370 genes

RA Sopatías	A2ML1	BRAF	CBL	HRAS	KRAS	LZTR1	ACAN	CCDC8	CUL7	FGFR3	GH1	GHR	AKR1C2	DMRT2	MSX1	PHIP
Crecimiento	MAP2K1	MAP2K2	MRAS	NF1	NRAS	PPP1CB	GHRHR	GHSR	HMGA2	IGF1	IGF1R	IGFALS	AKR1C4	EMX2	NDN	PLXNA1
Hipogonadismo	PTPN11	RAF1	RASA1	RASA2	RIT1	RRAS	IHH	NPPC	NPR2	OBSL1	PAPPA2	PLAG1	AMH	ESR2	NDNF	PROK2
DSD	RRAS2	SHOC2	SOS1	SOS2	SPRED1	AKT1	AKT2	AKT3	POC1A	SHOX	STAT3	STAT5B	AMHR2	FGF9	NELFCD	PROKR2
IOP	FBN1	COL11A1	COL11A2	COL12A1	COL1A1	MTOR	PIK3CA	PIK3R2	CYBB	GATA2	IFNG	IFNGR1	AR	FGFR2	NEMF	PROP1
Hipotiroidismo	COL1A2	COL2A1	COL9A1	COL9A2	COL9A3	TSC1	TSC2	IFNGR2	IKBKG	IL12B	IL12RB1	IL12RB2	ARX	GATA4	NOTCH1	RAB18
Feocromocitomas y paragangliomas	ACVR1	ALPL	COMP	GNAS	P3H1	STX16	ABCA3	IL23R	IRF8	ISG15	JAK1	RORC	ATF3	HAT	NOTCH2	RBM28
ECM (PKU, GAL)	DICER1	QDPR	PAH	GALM	DNAJC12	COPA	CSF2RA	SPPL2A	STAT1	TBX21	TYK2	ZNF1	ATRX	HSD17B3	NR0B1	RNF216
Nefro (SNCR, Alport)	ATM	SPR	PCBD1	GALT	GALE	CSF2RB	FLNA	FOXF1	MARS1	NKX2-1	SFTPA1	SFTPA2	CBX2	HSD17B4	NSMF	SEMA3A
MSMD	BAP1	DLST	PTS	GCH1	GALK1	CFTR	SFTPB	SFTPC	SFTPD	SLC7A7	STING1	TERT	CYB5A	HSD3B2	NTN1	SEMA3C
Resp (surfactante, EIP)	DNMT3A	EGLN1	EGLN2	EPAS1	FH	FLCN	GOT2	KIF1B	MAX	MDH2	MERTK	MET	CYP11A1	MAMLD1	OTX2	SEMA3E
Marfan, colágeno	PRKAR1A	PTEN	RET	SDHA	SDHAF2	SDHB	SDHC	SDHD	SLC25A11	SUCLG2	TMEM127	VHL	CYP11B1	MAP3K1	PAX6	SEMA7A
	ACTN4	APOL1	COL4A3	COL4A4	COL4A5	COQ2	CDC48	DUOX1	DUOX2	DUOXA1	DUOXA2	SOX9	CYP21A2	NR2F2	PCSK1	SLC29A3
	COQ6	COQ8B	INF2	LAMB2	LMX1B	NPHS1	FOX1	GLIS3	IGSF1	IRS4	IYD	SOX9	DHCR7	NR3C1	PGM1	IL17RD
	NPHS2	PLCE1	SGPL1	SMARCA1	TRPC6	WDR73	NKX2-5	PAX8	PITX2	POU1F1	SECISBP2	SRD5A2	DHH	NR5A1	SLC40A1	IRF2BPL
	AARS2	AIRE	BMP15	POLG	POU5F1	PSMC3IP	SLC26A4	SLC26A7	SLC5A5	TBL1X	TBX1	SRD5A2	DHX37	POR	SMCHD1	JAG1
	BMPR1B	BUB1B	C14orf39	RC3TB1	SGO2	SOHLH1	THRA	THRB	TPO	TRHR	TSHB	WNT4	DMRT1	RSP01	SOX10	KISS1
	CLPP	CYP17A1	CYP19A1	DACH2	EIF2B4	EIF2B5	FOXA2	NFKB2	SLC16A2	TG	TSHR	WT1	STAR	TSPYL1	SOX2	KISS1R
	FSHR	GDF9	GGPS1	HARS2	HFM1	INHA	FOXO4	LMNA	FIGLA	FOXL2	TUBB1	WWOX	ZFPM2	ZNRF3	SOX3	KLB
	MSH5	NANOS3	NOBOX	NOG	NUP107	PGRMC1	PMM2	POF1B	MCM8	MC3R	MKRN3	TUBB3	LHX4	TFR2	SPRY4	LEP
	SOHLH2	SPIDR	STAG3	SYCE1	SYCP2L	TWNK	MSH4	FANCM	LARS2	MCM9	WDR11	ANOS1	AXL	BMP4	TAC3	LEPR
	CCDC141	CHD7	CPE	CUL4B	DCAF17	DCC	DLK1	DUSP6	EBF2	ENPP1	FEZF1	FGF17	FGF8	FGFR1	TACR3	LHB
	FLRT3	FSHB	GLCE	GLI2	GLI3	GNRH1	GNRHR	HAMP	HDAC8	HESX1	LHX3	HJV	HS6ST1	IGSF10	TCF12	LHCGR

Genes con **alta**, moderada o *escasa* evidencia de asociación con la patología

GCEP: Genómica Clínica de Enfermedades



Pediátricas Flujo de trabajo array-CGH

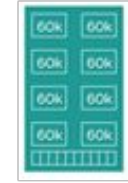


CNVs

1-Prueba de Concepto

Selección de 3 casos con anomalías cromosómicas visibles por cariotipo

Plataforma Microarray* (60k)



Verificación de desempeño

*SurePrint G3 Unrestricted CGH ISCA v2, SurePrint G3 ISCA V2, GeneticSure de Agilent

2-Procesamiento de casos

Extracción de ADN del paciente



ADN paciente

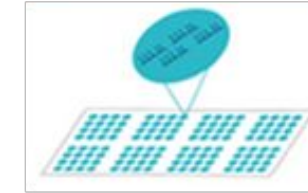
ADN control

Mix

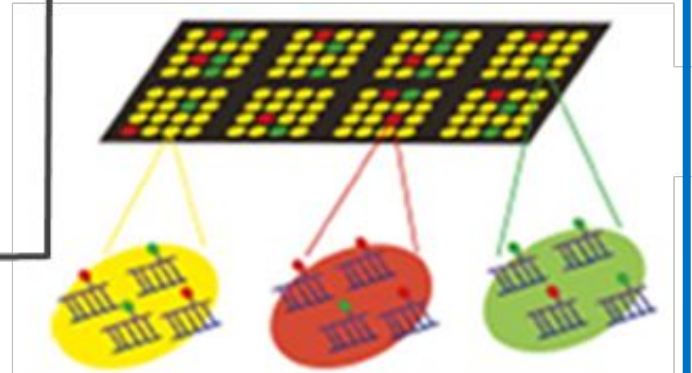
Marcación con fluorocromos diferentes



Sondas genómicas adheridas al array



Hibridación



Sin ganancia o pérdida

Ganancia o Duplicación

Pérdida o Delección

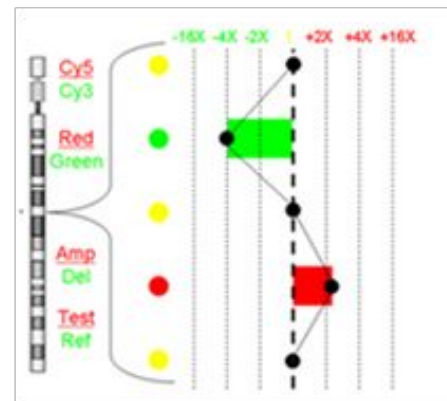
3-Análisis Software CGH

Escaneado de Microarray



Normalización

Intensidad de señal:
2 copias=0
Ganancia >0
Pérdida <0



Análisis Software
Cytogenomic 5.2.14



Aberration Detection Method 2 (ADM-2)
Nº mínimo de 3 sondas consecutivas para considerar alteración en el número de copias

Anotación y Filtrado

4-Análisis de Variantes

Identificación de la región genómica afectada

Genes involucrados

Tamaño de la CNV

CNVs recurrentes o de novo

Frecuencia poblacional
DGV (Database of Genomic Variants)

Frecuencia en cohorte de pacientes estudiados en el hospital

GCEP: Genómica Clínica de Enfermedades

Pediátricas

Clasificación de
variantes (SV y CNV)



Patogénica

**Probablemente
patogénica**

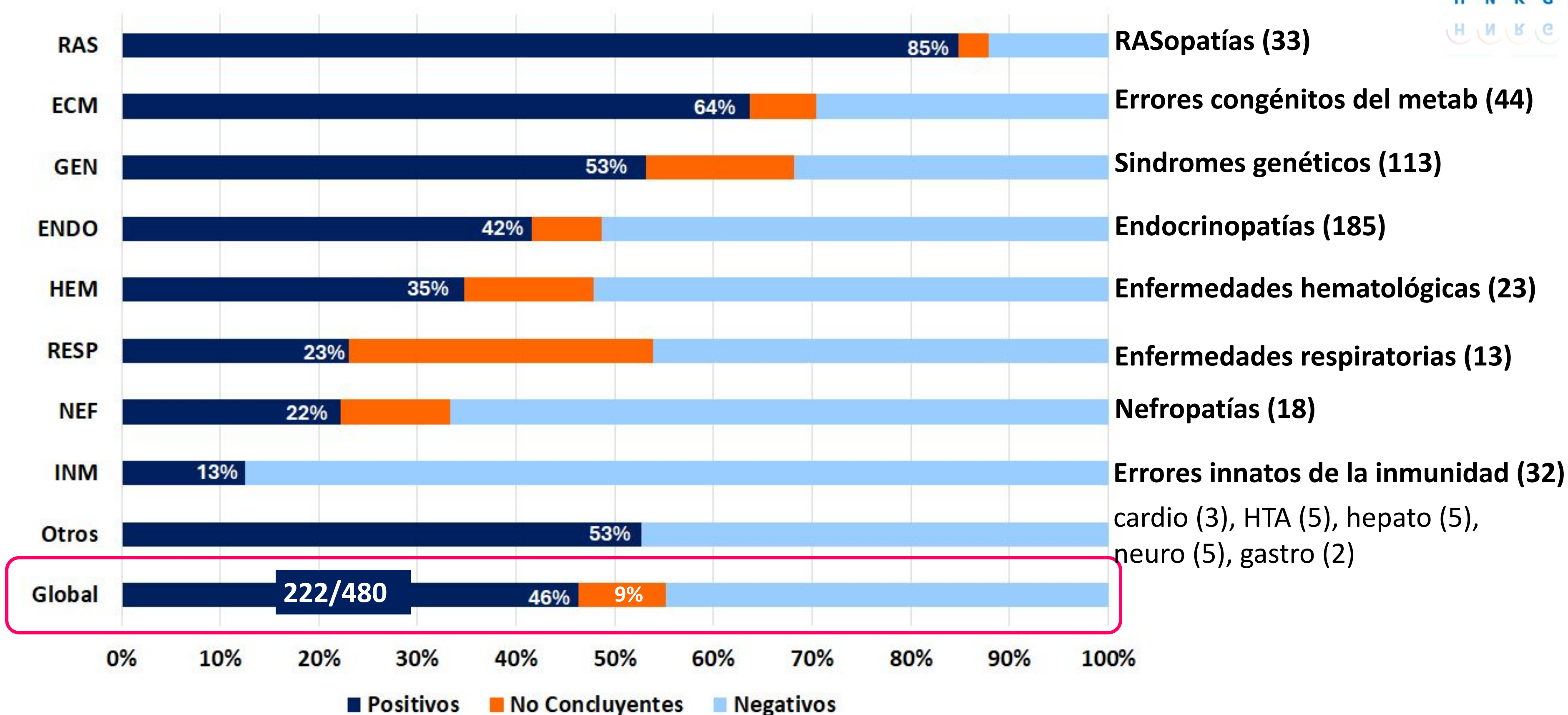
**Significado incierto
(VUS)**

**Probablemente
Benigna**

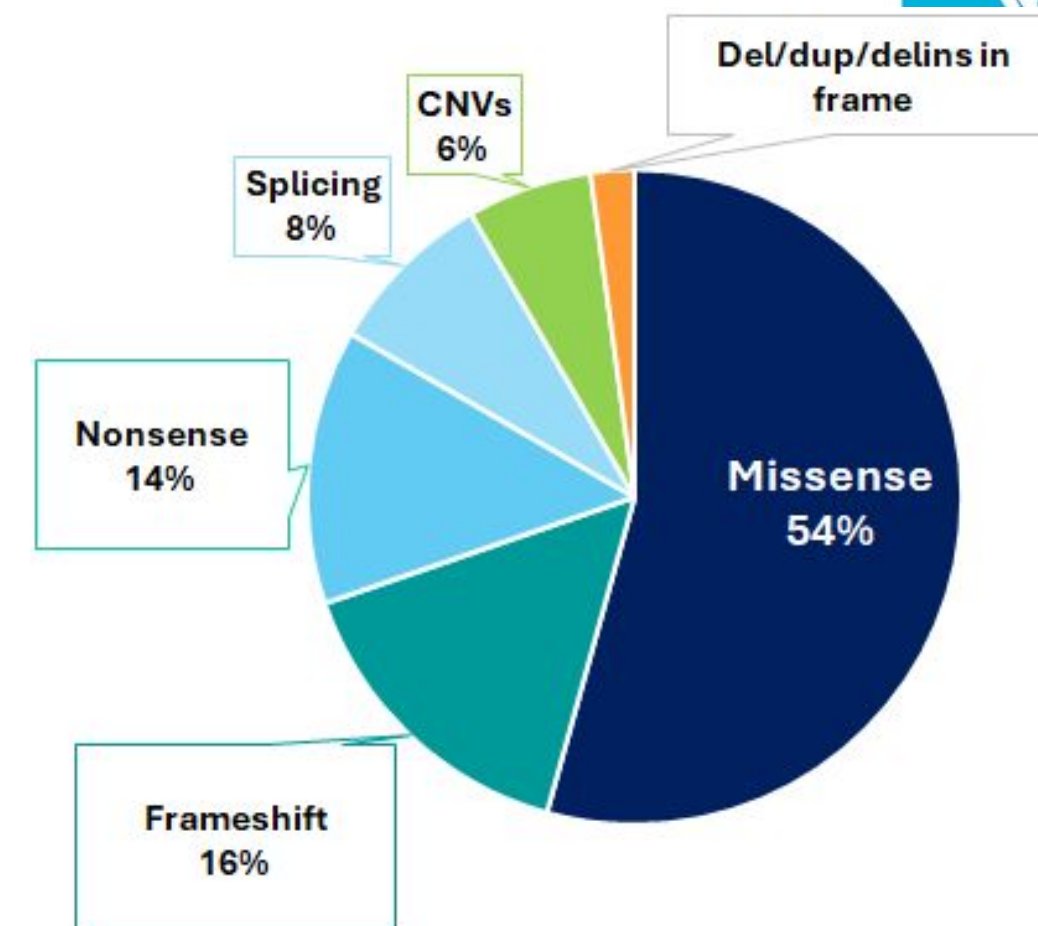
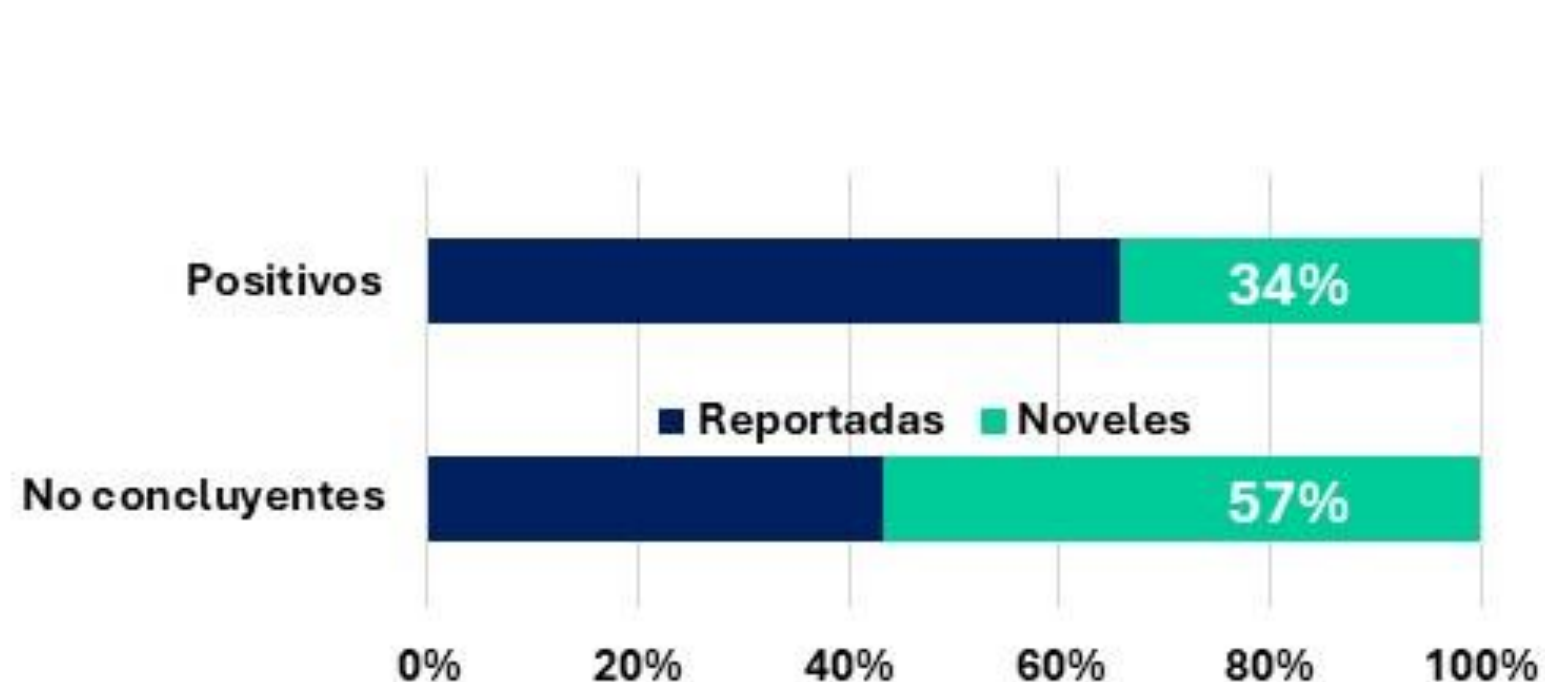
Benigna

- Tipo de variante
- Mecanismo de la enfermedad (LOF o GOF)
- Casos previos reportados en la literatura
- Frecuencia poblacional
- Predictores bioinformáticos
- Tamaño y contenido génico (CNV)

Eficiencia diagnóstica (ED%) = (casos positivos/total de casos)*100

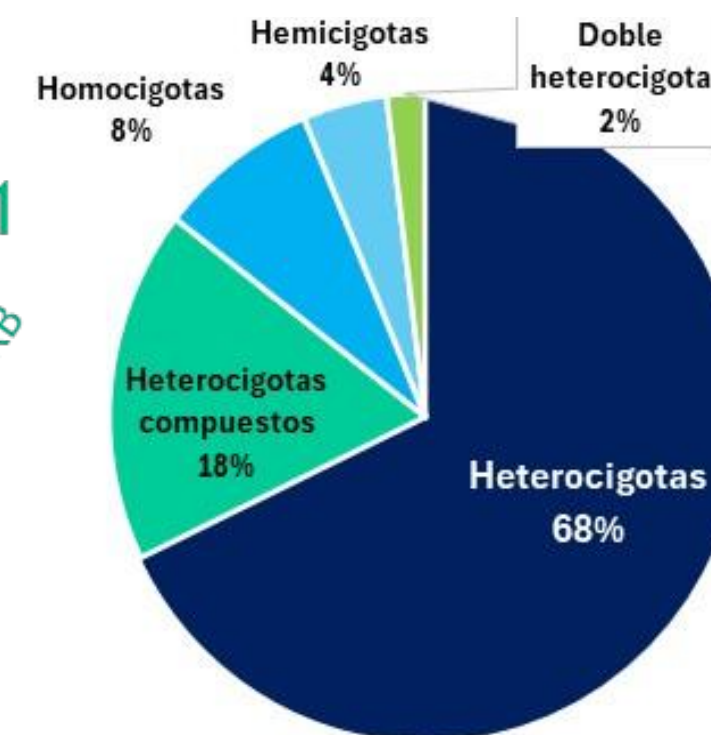
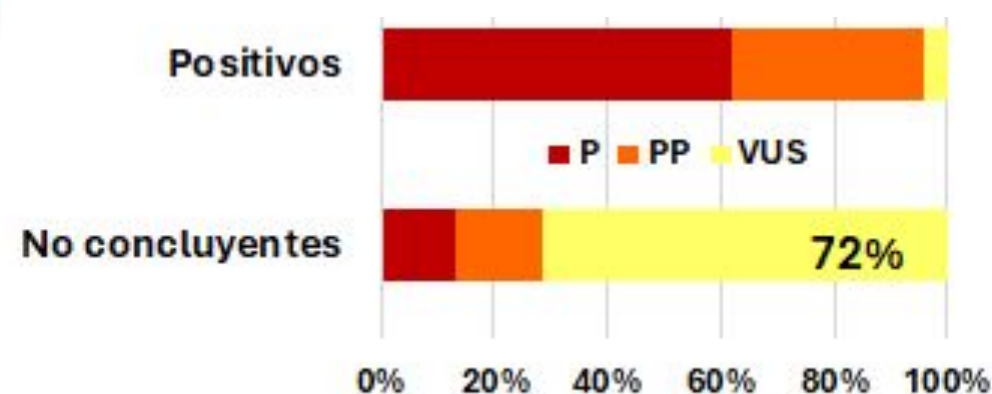
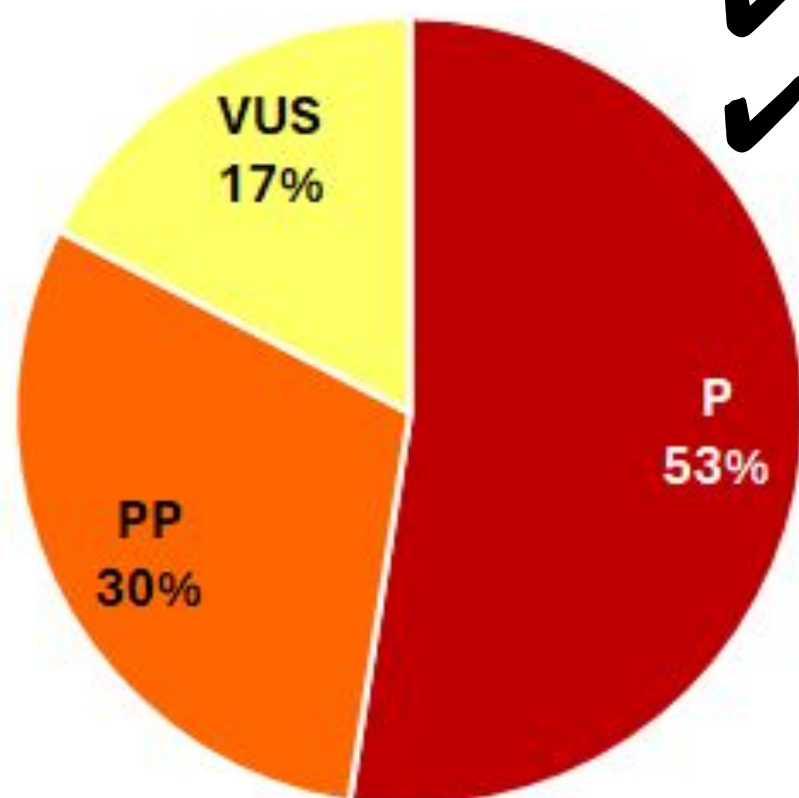


NGS

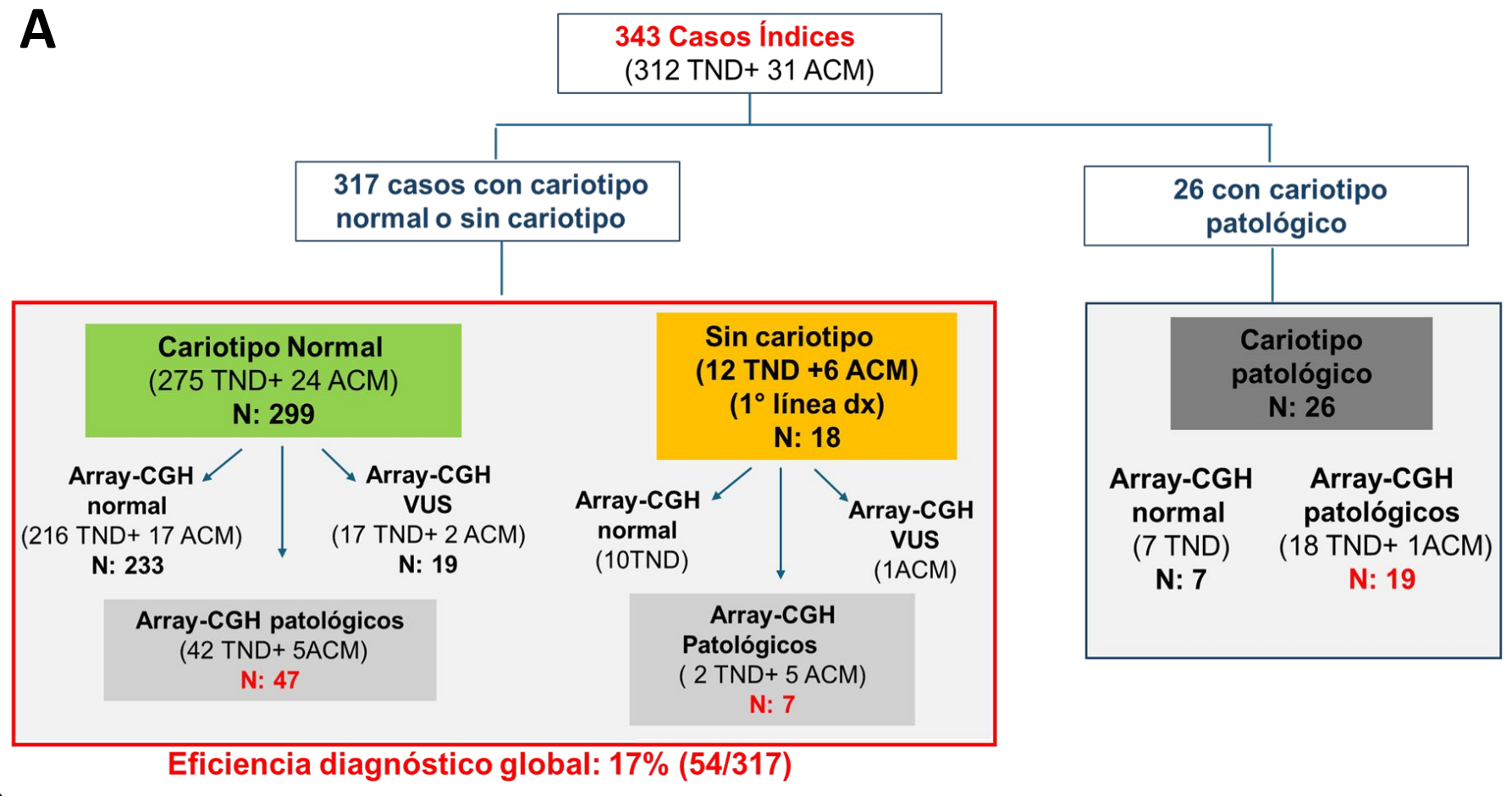


265 Casos (positivos + no concluyentes)

- ✓ 325 variantes: 305 VS, 20 CNVs
- ✓ 169 genes diferentes
- ✓ Sólo 8/305 VS se repitieron



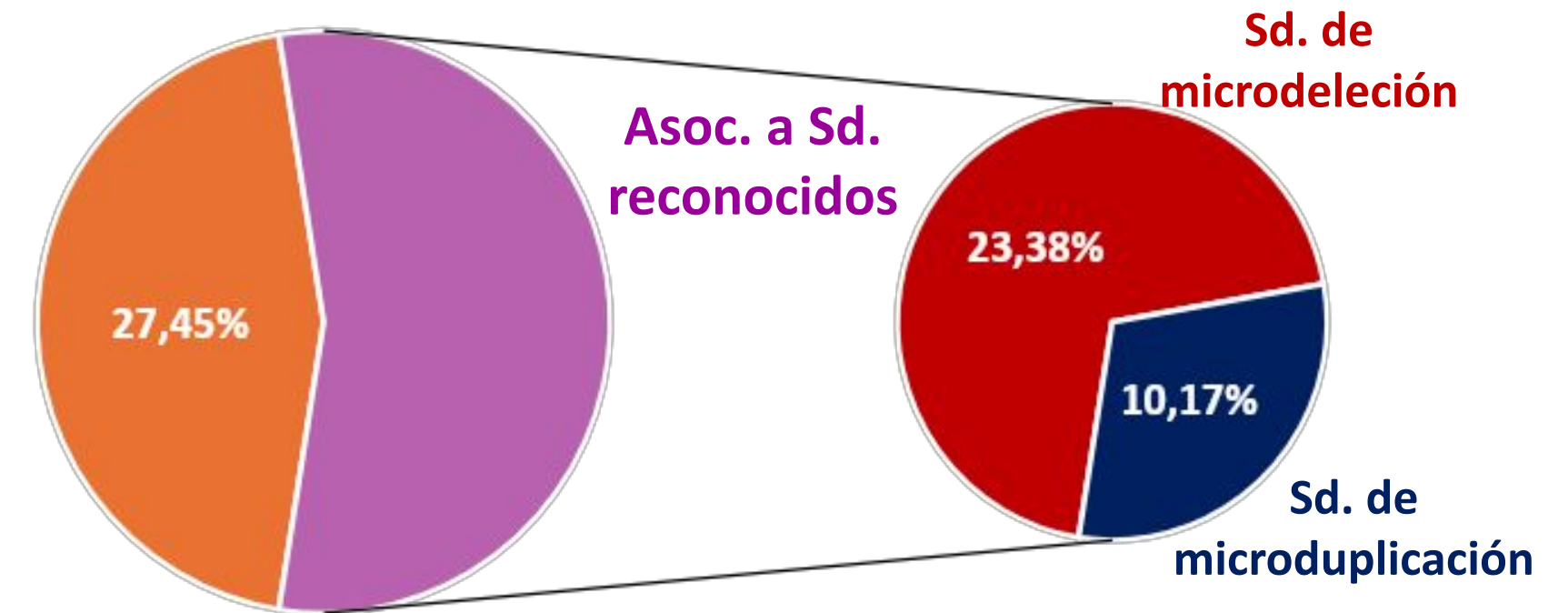
arrayCGH



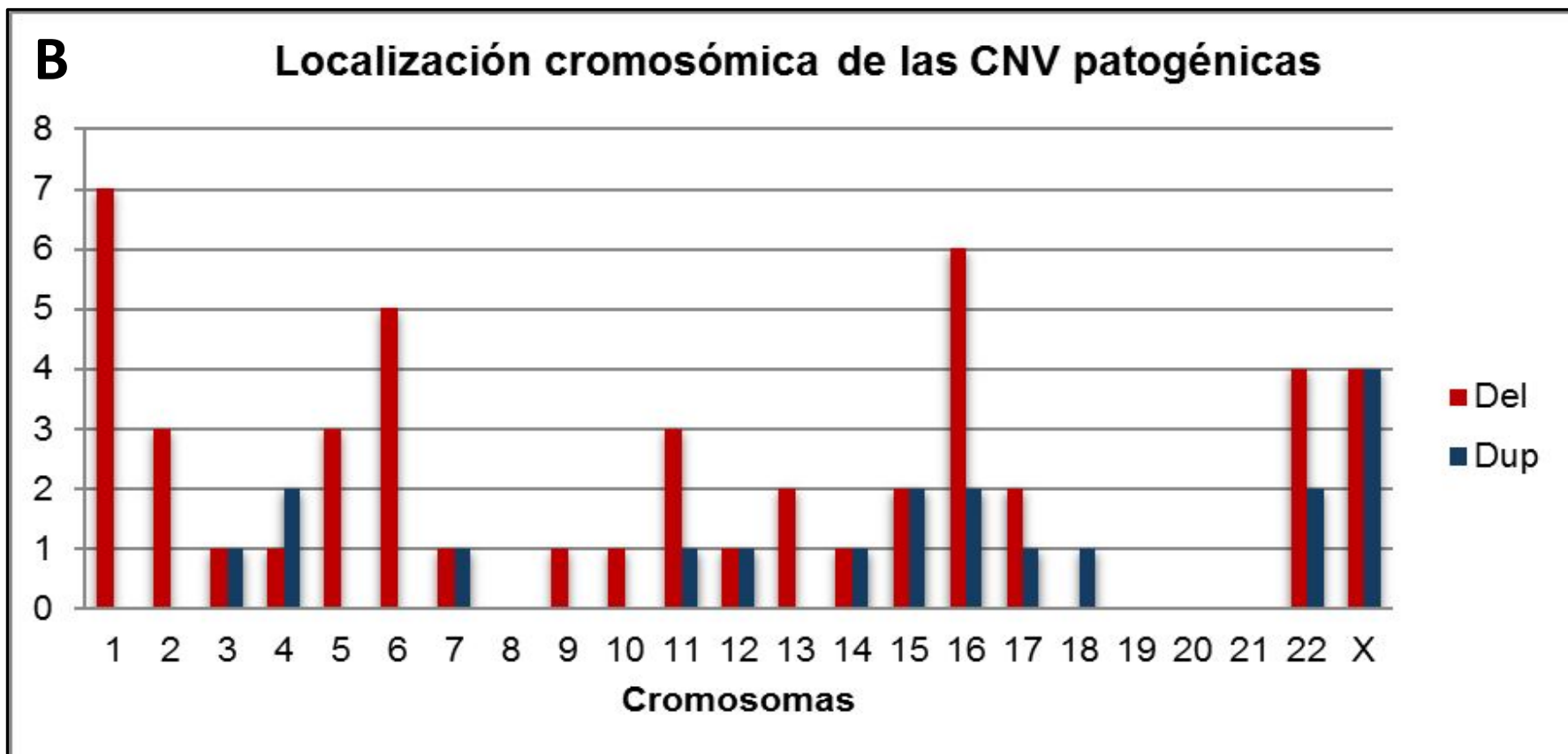
54 Casos positivos: 17% ED



60 CNVs P/PP



NO asoc. a Sd. reconocidos



GCEP: Genómica Clínica de Enfermedades

Pediátricas Impacto



Inicio de síntomas

- ✓ 66% al nacimiento
- ✓ 100% < a 7 años



1155

- casos incluidos

Evaluación genética 69%

- ✓ 32% estudios complementarios
- ✓ 18% fenotipo
- ✓ 13% genealogía, hallazgos familiares, herencia

773

- casos procesados

Odisea diagnóstica: 6 años (1 a 19)

(Tiempo entre aparición de síntomas y diagnóstico etiológico)

562

- informes

TAT: 318 días (53-1131)

(Tiempo entre ingreso al estudio y elaboración del informe)

372

- familiares estudiados

- ✓ 52 Afectados
- ✓ 62 Portadores
- ✓ 258 No portadores

154

- Impacto post test registrado

- ✓ Generó cambios en el tratamiento (6%)
- ✓ Evitó estudios adicionales (11%)
- ✓ Generó conductas preventivas - caso índice (19%)
- ✓ Asesoramiento genético familiar (75%)

GCEP: Genómica Clínica de Enfermedades Pediátricas



**Equipo de trabajo
interdisciplinario
(GCEP)**



Etapas del proceso de diagnóstico genómico:

1. Caracterización clínica detallada
2. Planteo de la hipótesis diagnóstica
3. Selección del test más apropiado
4. Procesamiento de las muestras
5. Análisis e interpretación de los resultados en el contexto de cada caso

**Eficiencia diagnóstica: 46% para NGS y 17% para array-CGH,
coincidente con los estándares internacionales**

Los estudios genómicos de alto rendimiento permitieron conocer con mayor profundidad las bases genéticas de las enfermedades en la población de pacientes del HNRG

- Desarrollo de un panel orientado a la patología genética prevalente en el HNRG
- Investigación en áreas tradicionales del HNRG

GCEP: Genómica Clínica de Enfermedades Pediátricas



Equipo Interdisciplinario Genómica Clínica -HNRG



María Gabriela ROPELATO
Paula SCAGLIA
María ESNAOLA AZCOITI
Gabriela SANSONO
Lourdes CORREA BRITO
Ana Sol RIESCO

Bárbara CASALI
Adriana BOYWITT
Rodolfo DE BELLIS
Sandra ROZENTAL

Agustín IZQUIERDO
Ariel BERENSTEIN

Diego RAFFO
Solange ROSENBROCK LAMBOIS

Florencia VILLEGAS
Romina ARMANDO
Claudia ARBERAS
María del Carmen FERNANDEZ
Marianela MAIER
Marina SZLAGO

María Gabriela ROPELATO

Paula SCAGLIA

María ESNAOLA AZCOITI

Gabriela SANZO

Lourdes CORREA BRITO

Franco BRUNELLO

Ana Sol RIESCO

Bárbara CASALI

Adriana BOYWITT

Rodolfo DE BELLIS

Sandra ROZENTAL

Agustín IZQUIERDO

Diego RAFFO

Solange ROSENBROCK LAMBOIS

Florencia VILLEGAS

Romina ARMANDO

Claudia ARBERAS

María del Carmen FERNANDEZ

Marianela MAIER

Marina SZLAGO

Genómica Clínica del Hipogonadismo

- **DSD: Trastornos de la diferencial sexual**
- **Hipogonadismo hipogonadotrófico**

María Gabriela ROPELATO

Paula SCAGLIA

María ESNAOLA AZCOITI

Gabriela SANZO

Lourdes CORREA BRITO

Franco BRUNELLO

Ana Sol RIESCO

Bárbara CASALI

Adriana BOYWITT

Rodolfo DE BELLIS

Sandra ROZENTAL

Agustín IZQUIERDO

Diego RAFFO

Solange ROSENBROCK LAMBOIS

Florencia VILLEGAS

Romina ARMANDO

Claudia ARBERAS

María del Carmen FERNANDEZ

Marianela MAIER

Marina SZLAGO

Genómica Clínica del Hipogonadismo

- **DSD: Trastornos de la diferencial sexual**
- **Hipogonadismo hipogonadotrófico**

Etiología Genética en las Anomalías del Desarrollo Sexual (DSD)



Estrategias de estudio genético diferentes según el subgrupo de DSD.

DSD Cromosómico

Cariotipo y FISH

DSD 46,XY

NGS y Array-CGH

DSD 46,XX

NGS y Array-CGH



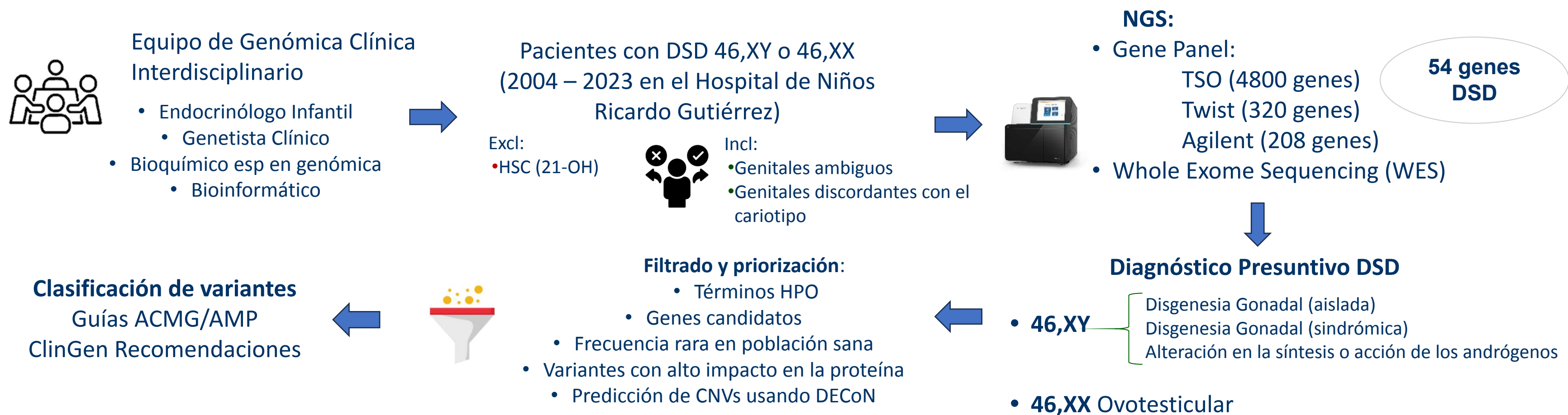
Next Generation Sequencing (NGS)

Rédito diagnóstico: 10-90% en la literatura

Objetivo

Determinar el rédito diagnóstico del NGS en pacientes con DSD evaluados por un equipo interdisciplinario de genómica clínica de un hospital pediátrico terciario

Diseño: corte transversal



Características de la muestra estudiada

• **TOTAL → 29**

Edad de primera visita: **6 días– 18 años**

Fenotipo DSD

46,XY

- Disgenesia Gonadal (asilada) → 6
- Disgenesia Gonadal (sindrómica) → 7
- Alteración en la síntesis o acción de andrógenos → 13

46,XX

- Ovotesticular → 3

• **Panel de genes DSD**

- 46,XY disgenético

ARX	ATRX	CBX2	DHX37	DHH	DMRT1	DMRT2	EMX2	ESR2	FGFR2
HHAT	MAP3K1	NROB1 (DAX1)	NR5A1	SOX9	SRY	TSPYL1	WNT4	WT1	WWOX
ZFPM2 (FOG2)	ZNRF3	DHX37	MAMLD1	GATA4					

- 46,XY alteración en la síntesis o acción de andrógenos

AKR1C2	AKR1C4	AR	CYB5A (Cytochrome 5b)	CYP11A1 (P450SCC)	CYP17A1 (P450c17)	CYP19A1 (P450aro)	DHCR7	HSD17B3 (17b-HSD type 3)	HSD3B2 (3b-HSD type 2)
LHCGR	POR	SRD5A2	STAR	ATF3					

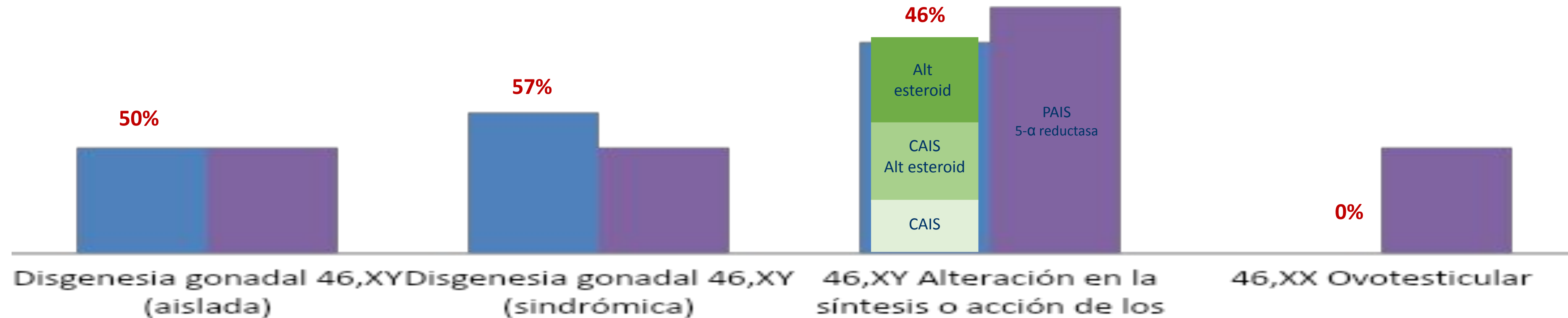
- 46,XX ovotesticular

NR5A1	WT1	NR2F2 (COUP-TFII)	RSPO1	WNT4	SRY	FOXL2	DMRT1	DMRT2	FGF9
SOX10	SOX3	SOX9							

Rédito diagnóstico del NGS en DSD:

45% (13/29)

■ Positivo ■ Negativo



Conclusión

Con el enfoque de un equipo interdisciplinario de genómica clínica, el **rédito diagnóstico** del NGS en pacientes con DSD estuvo en torno al **50%** cuando la sospecha clínica fue de disgenesia gonadal, cercana al **100%** en las deficiencias de la esteroidogénesis y CAIS, y muy baja en las sospechas de PAIS y en los pacientes 46,XX (excluida la HSC).



P2

- **Sex assigned:** Female
- **Phenotype:** ambiguous genitalia, penoscrotal hypospadias
- **Presumptive diagnosis:** **46,XY DSD with gonadal dysgenesis**
- **NGS study:** WES

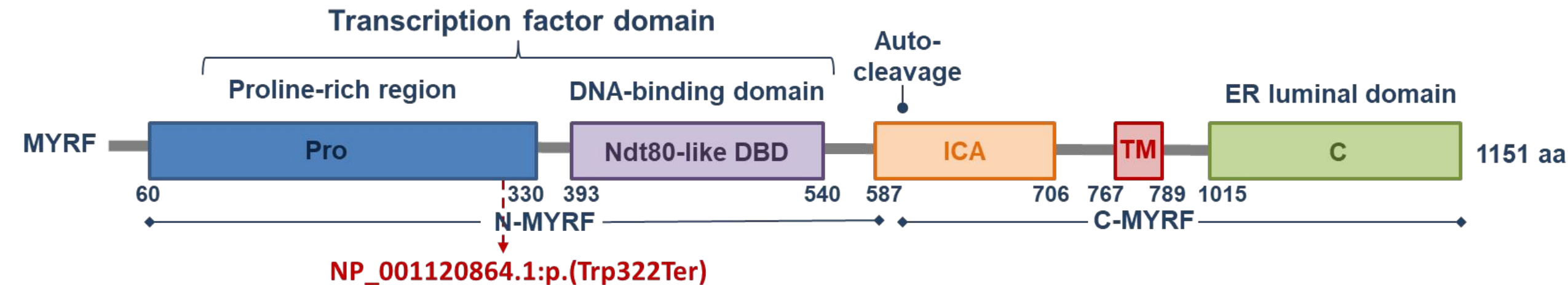
MYRF: Myelin Regulatory Growth Factor (11q12.2)

CUGS syndrome (Cardiac-Urogenital anomalies)

OCUGS syndrome (Ophthalmic, Cardiac, and Urogenital anomalies)

Mild encephalitis/encephalopathy with reversible myelin vacuolization

Novel type of membrane-bound transcription factor ubiquitously expressed



Reverse phenotyping:

- **Cardiac: meso-dextrocardia** (no intervention required)
- Lung: none
- Diaphragm: none
- Intestinal: none
- Ophthalmic: none (as yet)
- Neurologic: none (as yet)

Correa Brito L et al, 2023 (J Pers Med).

Kaplan et al, 2022 (Gene Reviews)

María Gabriela ROPELATO

Paula SCAGLIA

María ESNAOLA AZCOITI

Gabriela SANZO

Lourdes CORREA BRITO

Franco BRUNELLO

Ana Sol RIESCO

Bárbara CASALI

Adriana BOYWITT

Rodolfo DE BELLIS

Sandra ROZENTAL

Agustín IZQUIERDO

Diego RAFFO

Solange ROSENBROCK LAMBOIS

Florencia VILLEGAS

Romina ARMANDO

Claudia ARBERAS

María del Carmen FERNANDEZ

Marianela MAIER

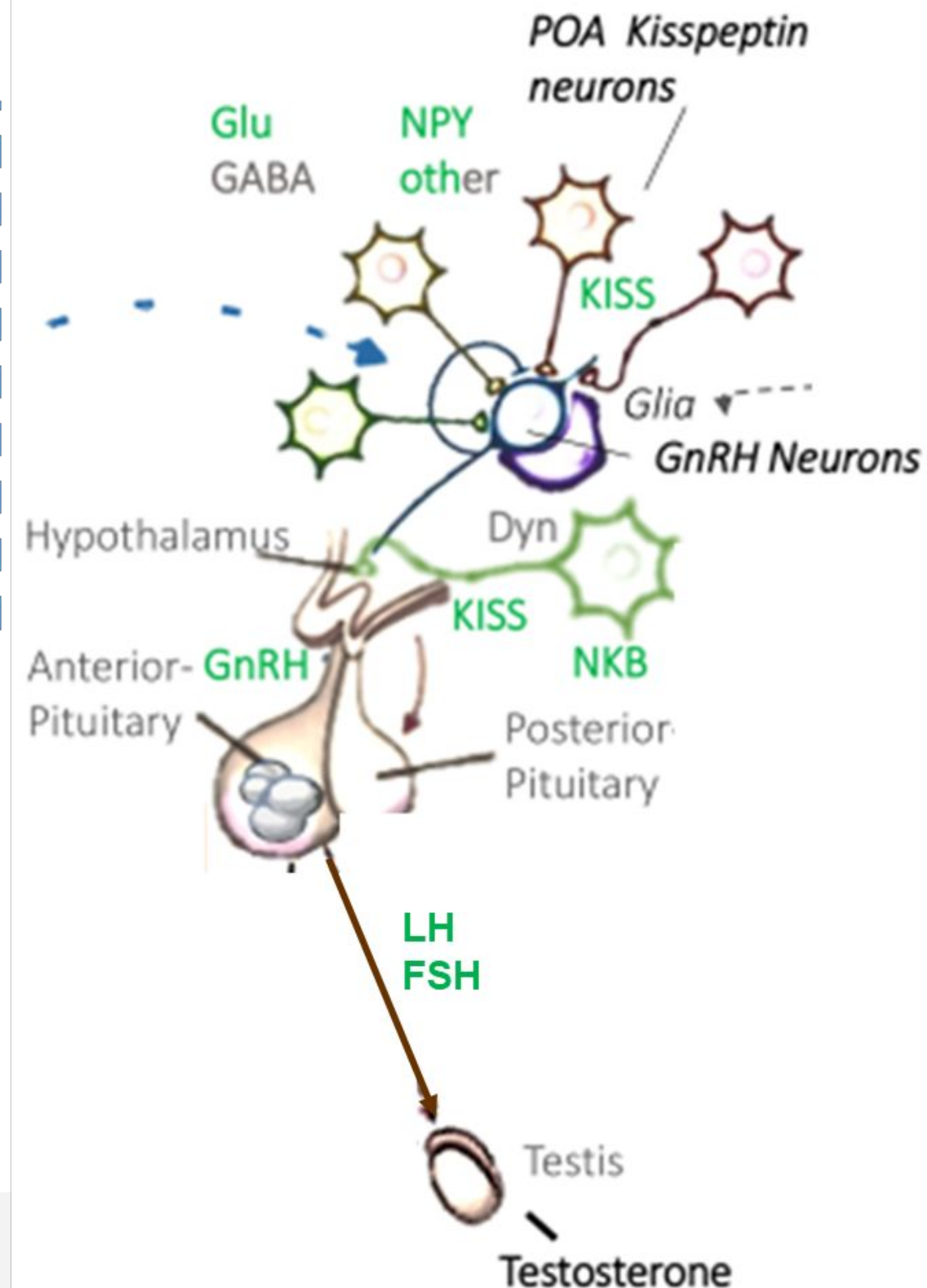
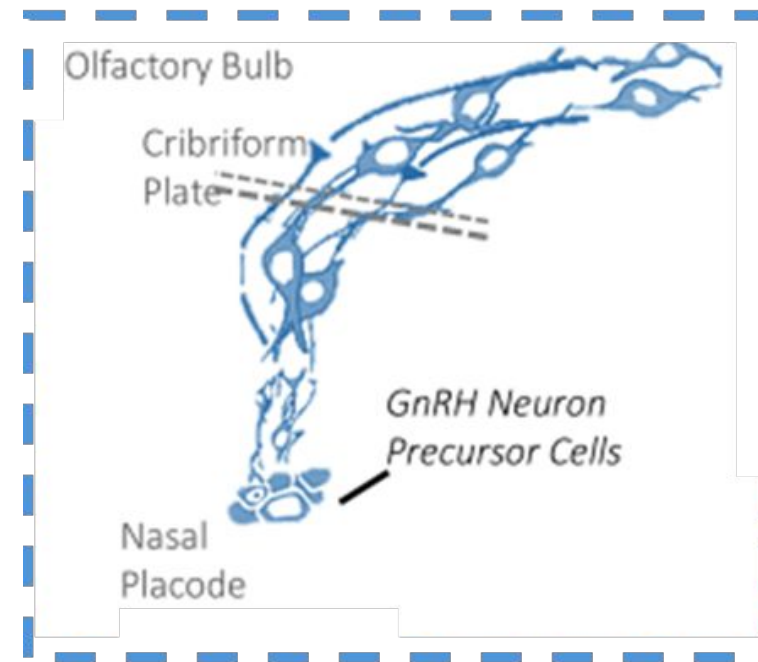
Marina SZLAGO

Genómica Clínica del Hipogonadismo

- **DSD: Trastornos de la diferencial sexual**
- **Hipogonadismo hipogonadotrófico**

Congenital Central Hypogonadism or Hypogonadotropic Hypogonadism (CHH)

The inability of the pituitary gland to produce enough gonadotrophins (FSH and LH)

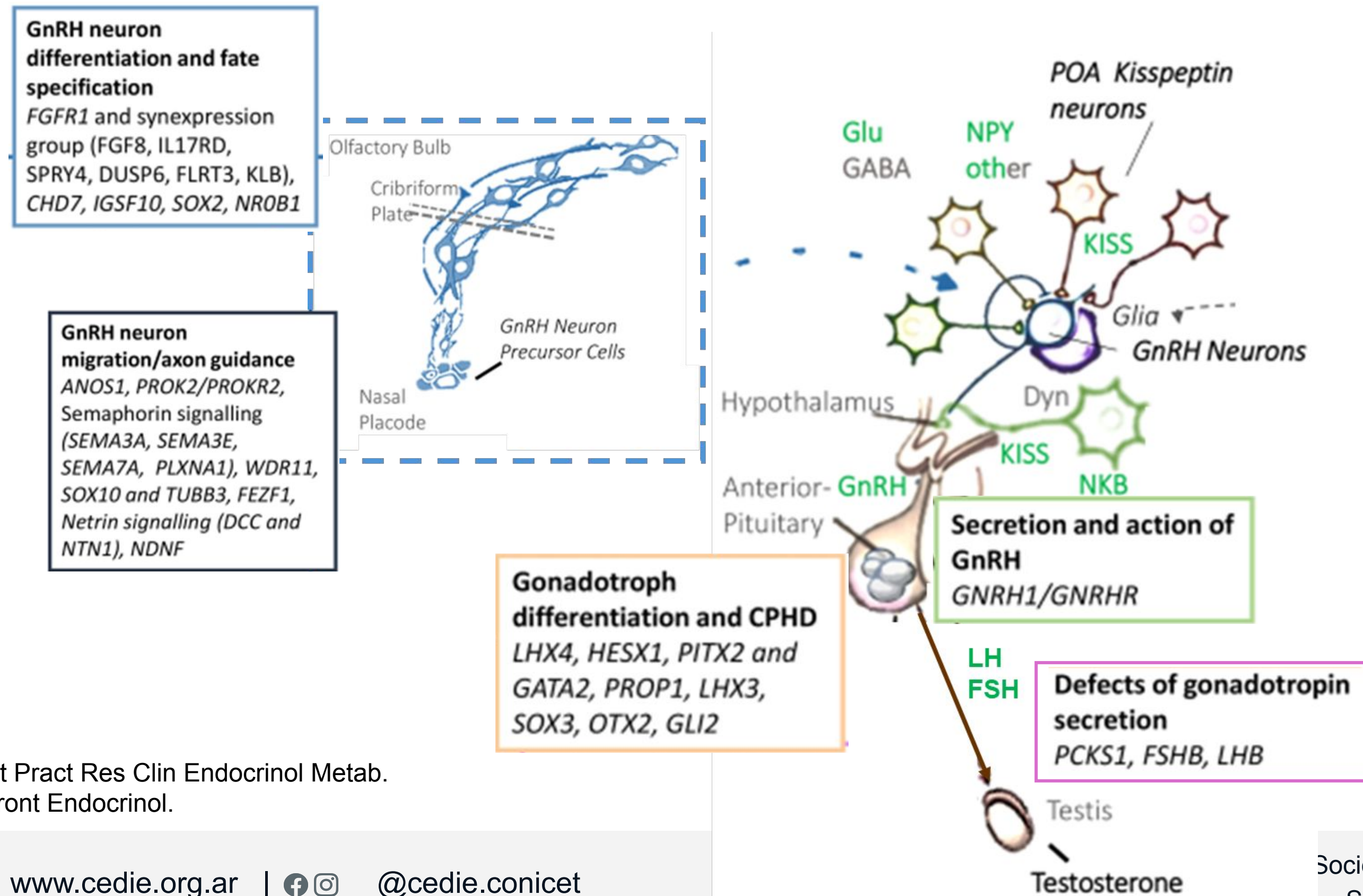


Grinspon RP (2022) Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.
Federici S et al (2022) Front Endocrinol.



Genetic Etiology in CHH

Genes related to CHH may be involved in **various developmental processes** or may be **restricted to affecting specific functions of the gonadal axis** at the central nervous system level.



Grinspon RP (2022) Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.
Federici S et al (2022) Front Endocrinol.



Genetic Diagnostic



Next Generation Sequencing (NGS)



Massive sequencing of multiple genes in multiple samples

CHH



Non syndromic or Isolated CHH

- Normosmic (**lnCHH**)
- Hyposmic (**IhCHH**)



Syndromic CHH

HH associated with malformations in non-reproductive organs and/or neurodevelopmental disorders

- Normosmic (**SnCHH**)
- Hyposmic (**ShCHH**)



Deep phenotyping

by Clinical Interdisciplinary Genomic Team



Cross-sectional study



Clinical Genomic Interdisciplinary Team

- Paediatric Endocrinology
 - Clinical Geneticist
 - Genomic specialist
 - Bioinformatic



Patients with clinical diagnosis of CHH (2008 - 2023 at the Division of Endocrinology of a tertiary paediatric hospital)

Excl:

- Pituitary Insufficiency



Deep Phenotyping (HPO terms):

- Isolated normosmic CHH (InCHH)
- Isolated hyposmic CHH (IhCHH)
- Syndromic normosmic CHH (SnCHH)
- Syndromic hyposmic CHH (ShCHH)



NGS:

- Gene Panel:
 - TSO (3800 genes)
 - Twist (320 genes)
- Whole Exome Sequencing (WES)

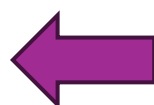
99 genes HH



Filtering and prioritisation:

Deep Phenotyping (HPO terms)

- Candidate genes
- Rare frequency in healthy population
- Variants with high impact in protein
 - CNVs prediction by DECoN



Variant Classification

ACMG/AMP guidelines
ClinGen recommendations

Only **pathogenic** and **likely pathogenic** variants were considered to be **phenotype-related**.



Characteristics of the studied sample

- TOTAL: 39 patients were included

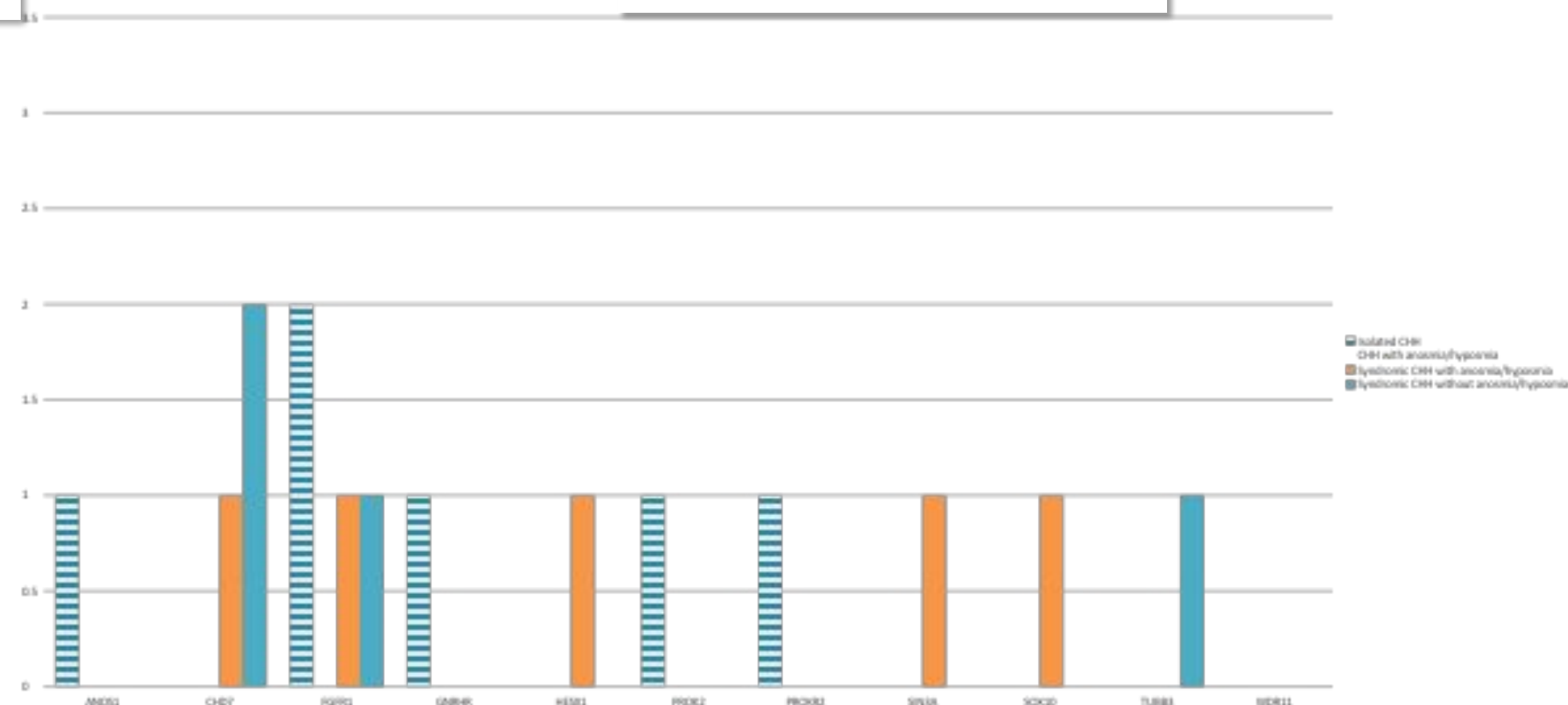
CLASSIFICATION ACCORDING TO PHENOTYPE

Diagnostic yield of NGS in CHH

19/39 (**48%**)

- Isolated
- Normosmic (**InCHH**): 12
 - Hyposmic (**IhCHH**): 12

- Syndromic
- Normosmic (**SnCHH**): 6
 - Hyposmic (**ShCHH**): 9



Conclusion

- The overall **diagnostic yield**, attaining approximately **half of the cases**, meets the highest rates reported in the literature.
- ***ANOS1*, *PROK2*** and ***PROKR2*** are shared in **non-syndromic or isolated forms** (InCHH and IhCHH).
- **Syndromic forms** (SnCHH and ShCHH) were associated with pleiotropic genes, such as ***CHD7*, *SOX10*, *SIN3A*** and ***TUBB3***.
- ***FGFR1*** was identified in patients with **both isolated and syndromic forms**.
- This highlights the **complexity of the clinical spectrum in CHH**, which justifies the **careful evaluation and reverse phenotyping**.





¡Muchas gracias por la atención!

CEDIE - Centro de Investigaciones Endocrinológicas "Dr César Bergadá"
División de Endocrinología, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez
Buenos Aires - Argentina 2023



C E D I E

1973



2023