

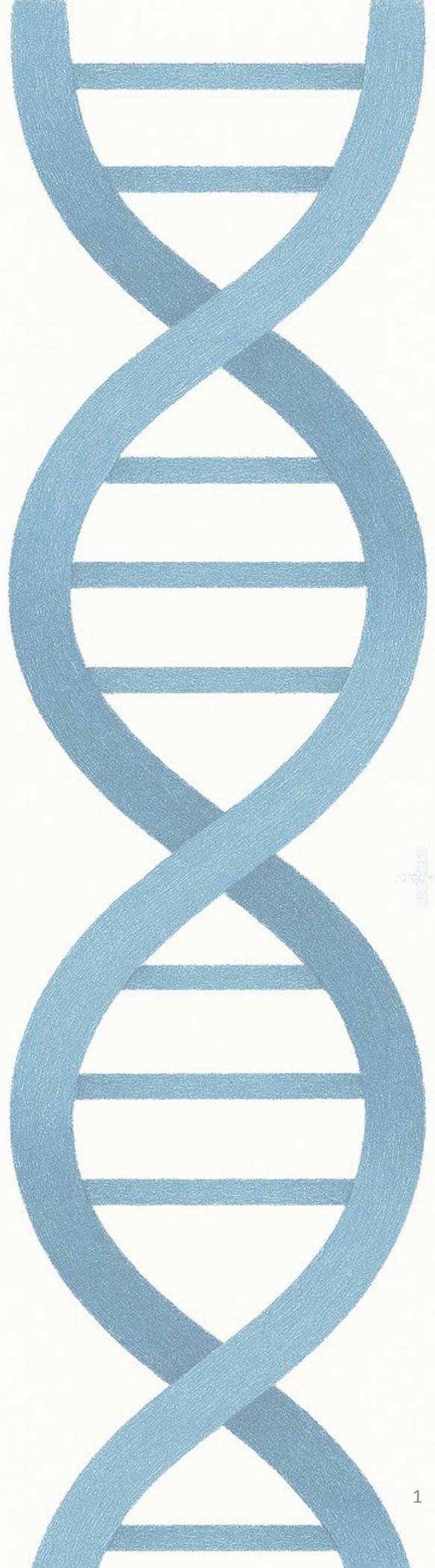
INFORMACIÓN DEL PACIENTE

**Nombre:** xxxxxxxxxxxx

**Género:** xxxxxx

**Fecha de nacimiento:** xxxxxxxxxxxx

**Identificador de la muestra:** xxxxxxxxxxxx



Fecha del informe: xxxxxxxxxxxxxxxx

# INFORME GENÉTICO CLÍNICO

Elaborado por el Dr. Jair Tenorio Castaño

## DATOS DEL PACIENTE

- **Nombre:** xxxxxxxxxxx
- **Género:** xxxxx
- **Fecha de nacimiento:** xxxxxxxxx
- **Motivo del estudio:** xxxxxxxxxxx
- **Identificador de la muestra:** xxxxxxxxxxx
- **Tipo de muestra:** ADN extraído de sangre seca

## RESULTADOS DEL PACIENTE

### 1. Análisis de genes accionables según recomendaciones de la ACMG

Esta sección del informe se centra en el **análisis de variantes en genes que puede tener un impacto directo en la salud del paciente**, incluso si no está relacionado con el motivo principal del estudio o el diagnóstico presuntivo inicial. Se trata de un conjunto de genes definidos por el **American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)**, en los que la presencia de ciertas variantes patogénicas en ellos permite tomar decisiones clínicas relevantes, como intervenciones preventivas, diagnósticas o terapéuticas.

El objetivo de este análisis es **identificar variantes con utilidad médica probada**, que puedan tener implicaciones en la prevención o manejo de enfermedades graves pero **potencialmente evitables o tratables si se detectan a tiempo**. Para este informe, se han analizado los genes incluidos en la versión 3.2 de las recomendaciones del ACMG (ver anexo I).

## VARIANTES GENÉTICAS GERMINALES DETECTADAS

No se ha detectado ninguna variante patogénica o probablemente patogénica en los genes recomendados por la ACMG v3.2 que pudieran tener una accionabilidad clínica en el paciente

## RESULTADOS DEL PACIENTE

### 2. Estudio de portadores para enfermedades autosómicas recesivas

En esta última sección se analiza un conjunto de genes (ver Anexo II) asociados a **enfermedades hereditarias de herencia autosómica recesiva** (ver listado de patologías en Anexo III). El objetivo es identificar si el paciente es portador sano de variantes patogénicas que, por sí solas, no provocan enfermedad, pero que podrían tener implicaciones reproductivas si su pareja también es portadora de una variante patogénica en el mismo gen.

Este análisis es **especialmente relevante en el contexto de planificación familiar**, ya que permite valorar el riesgo de transmisión de ciertas enfermedades genéticas a la descendencia. Para una evaluación completa del riesgo reproductivo, se recomienda estudiar a ambos miembros de la pareja.

Un **ejemplo** de este tipo de patologías es la fibrosis quística, enfermedad genética grave que afecta principalmente a los pulmones y el sistema digestivo, causada por mutaciones en el gen *CFTR*. Si ambos progenitores son portadores de una mutación patogénica en el gen *CFTR*, tendrán un 25% de probabilidad en cada embarazo de tener un hijo o hija con fibrosis quística. Detectar si ambos padres son portadores permite tomar decisiones reproductivas informadas al respecto.

### VARIANTES GENÉTICAS GERMINALES DETECTADAS

| Coordenadas (hg38) | Gen         | Posición ADNc HGVS               | HGVS proteína                       | Clasificación ACMG | VAF  | DP | GQ |
|--------------------|-------------|----------------------------------|-------------------------------------|--------------------|------|----|----|
| chr7:74777267      | <i>NCF1</i> | NM_000265.7<br>:c.75_76del<br>GT | NP_000256.4<br>:p.Tyr26His<br>fs*26 | P                  | 0.15 | 19 | 99 |

## Información asociada a los hallazgos encontrados en la sección 3

### Descripción de la variante detectada en el gen NCF1

Se ha detectado una variante en heterocigosis en el gen NCF1. La variante detectada genera una delección de dos nucleótidos en el exón 2 del gen y la aparición de un **codón de parada prematuro de la síntesis de la proteína** en la posición 51,p.(Tyr26Hisfs\*26). Se predice, por tanto que esta variante genera la aparición de un **tránsito aberrante** que podría ser degradado a través de la maquinaria de NMD (Nonsense Mediated Decay), siendo la pérdida de función un mecanismo establecido de enfermedad para este gen (PVSL1; ClinVar).

La variante no pasa el control de calidad en el conjunto de datos de gnomAD y, por tanto, no puede evaluarse su frecuencia poblacional (gnomAD v2.1, v4.1). Sin embargo, se ha detectado esta variante con una **frecuencia extremadamente baja** en la base de datos de gnomAD exomas (v4.1): 0.00881%, lo que podría corresponderse con la frecuencia de individuos portadores. Además, esta misma variante en homocigosis es la causa más común de la **enfermedad granulomatosa crónica** (EGC) debida a la deficiencia de NCF1, producida por un evento de recombinación entre NCF1 y pseudogenes (PMID: 9329953, 21190454).

Se ha identificado en estado homocigoto y, en menor grado, heterocigoto compuesto con un segundo alelo patogénico en múltiples casos de EGC, y se ha descrito segregación con enfermedad en más de 12 familias (PM3\_VeryStrong, PP1\_Strong; ejemplos en PMID: 11133775, 16972229, 21190454).

Por todo ello, tras aplicar los criterios de clasificación de la ACMG [Richards et al., 2015] **se ha clasificado esta variante como patogénica**, y se considera a la paciente portadora sana de esta variante. Se recomienda a la paciente acudir a una consulta de consejo genético para informarse acerca de estos hallazgos, sobre todo en el contexto reproductivo por la importancia que puede tener de casa a la descendencia.

La enfermedad granulomatosa crónica es una enfermedad autosómica recesiva, conocida como una inmunodeficiencia primaria caracterizada por la aparición de síntomas en los primeros meses o años de vida. Los pacientes presentan infecciones recurrentes, linfadenopatía, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis granulomatosa, fiebre, infecciones cutáneas, osteomielitis y/o abscesos.

## RESULTADOS DEL PACIENTE

### 3. Variantes genéticas con relevancia clínica

En esta sección se investigan **variantes genéticas relacionadas con la patología de interés del paciente (ver anexo IV para consultar genes incluidos solo si aplica)**. El análisis se centra exclusivamente en genes previamente asociados a dicha condición clínica, con el objetivo de identificar variantes compatibles con el fenotipo que puedan ayudar y/o apoyar el diagnóstico.

**En casos donde no exista una sospecha clínica concreta** o no se haya indicado un motivo específico de análisis (por ejemplo, estudios genómicos generales sin enfoque clínico definido), esta sección se orienta a **labúsqueda de variantes raras** (con una frecuencia menor al 0,001%) con evidencia de patogenicidad conocida o potencial.

### VARIANTES GENÉTICAS GERMINALES DETECTADAS

| Coordenadas (hg38) | Gen    | Posición ADNc HGVS    | HGVS proteína            | Clasificación ACMG | VAF  | DP        | GQ |
|--------------------|--------|-----------------------|--------------------------|--------------------|------|-----------|----|
| chr19:15170376     | NOTCH3 | NM_000435.3:c.5069A>C | NP_000426.2:p.His1690Pro | VUS                | 0.61 | 18 [7,11] | 99 |

## Información asociada a los hallazgos encontrados en la sección 3

### - Análisis de la variante identificada en el gen *NOTCH3*

-

El individuo presenta una **variante en heterocigosis en el exón 27 del gen *NOTCH3***. Esta variante genera un cambio de aminoácido en la posición 1690 de la proteína de una histidina a una prolina. Esta variante no aparece en las bases de datos de población pseudocontrol consultadas (gnomAD exomasv4.1, gnomAD genomas, 1000G, ESP, Kaviar, Beacon, Bravo). Los predictores de patogenicidad aplicado in-silico la mayoría no sugieren un efecto deletéreo de la variante (REVELv5.2: 0.41 | CADDv1.7: 22).

Las variantes patogénicas en **este gen se asocian con la aparición de varias entidades mediante un patrón de herencia autosómico dominante, incluyendo: Miofibromatosis infantil, tipo 2, Síndrome de meningocele lateral y Arteriopatía cerebral con infartos subcorticales y leucoencefalopatía 1.**

**La miofibromatosis infantil** es un trastorno de proliferación mesenquimal caracterizado por el desarrollo de tumores benignos en la piel, los músculos, los huesos y las vísceras. Las lesiones de los tejidos blandos pueden remitir espontáneamente. Las lesiones viscerales se asocian con una alta morbilidad y mortalidad (resumen de Martignetti et al., 2013).

**La arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía (CADASIL)** es un trastorno progresivo de los pequeños vasos arteriales del cerebro que se manifiesta mediante migrañas, accidentes cerebrovasculares y lesiones en la sustancia blanca, con el consiguiente deterioro cognitivo en algunos pacientes (revisión de Kalimo et al., 1999).

**El síndrome de meningocele lateral** es un trastorno poco frecuente que se caracteriza por rasgos faciales distintivos, hiperextensibilidad, hipotonía y meningoceles laterales característicos, que pueden dar lugar a complicaciones neurológicas como disfunción vesical y neuropatía. Los rasgos dismórficos incluyen dolicocefalia, hipertelorismo, ptosis, microrretrognatia, paladar ojival, filtrum largo y plano, y orejas de implantación baja. También se pueden observar múltiples rasgos variables adicionales, como criptorquidia, anomalías vertebrales y anomalías del tejido conectivo. El desarrollo motor temprano se retrasa, pero la cognición suele ser normal (resumen de Gripp et al., 2015).

***El análisis ha sido supervisado y revisado por el abajo firmante***

*Firmado*

***Dr. Jair Tenorio Castaño***

- *CSO de ADNTRO Genetics y BitGenetic Lab*
- *Genetista Molecular en el Hospital de La Paz, Madrid*
- *Certificado por la Comunidad de Madrid*
- *Miembro del Consejo Europeo de Genética Médica (EMBG)*

***Información de contacto***

*www.adntro.com*

*www.bitgenetic.com*

*mendel@adntro.com*

## TIPO DE ANÁLISIS E IMPACTO CLÍNICO

El presente informe se basa en el análisis de datos obtenidos mediante **secuenciación masiva de nueva generación (NGS)**, una tecnología ampliamente validada y utilizada en el ámbito clínico. Para ello, se ha empleado el secuenciador **NovaSeq 6000 o Novaseq X de Illumina**, considerada actualmente una de las tecnologías más fiables y avanzadas en el campo.

La secuenciación del genoma completo ha alcanzado una **cobertura media de 30X**, lo que significa que, en promedio, cada región del genoma fue leída 30 veces. Esta profundidad permite asegurar la precisión en la detección de variantes genéticas y la calidad de los resultados.

Antes de elaborar este informe, los datos han sido sometidos a un **exhaustivo procesamiento bioinformático** que incluye: control de calidad, alineación de las secuencias obtenidas con el genoma de referencia humano (GRCh38), evaluación de la profundidad y cobertura de secuenciación, identificación de variantes germinales (como SNPs e InDels), y su posterior anotación y análisis estadístico.

Los datos obtenidos mediante secuenciación masiva **permiten identificar y analizar variantes genéticas que podrían tener relevancia clínica en el contexto del motivo de consulta del paciente.**

**Para determinar el posible impacto clínico** de cada variante detectada, se ha seguido un proceso de clasificación riguroso basado en las **directrices del American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)** [Richards et al., 2015]. Estas directrices, ampliamente aceptadas en el ámbito clínico, establecen criterios estandarizados que permiten a los profesionales interpretar la relevancia de variantes genéticas en relación con diversas patologías.

Estas directrices **permiten clasificar variantes** genéticas en una de cinco categorías:

- **Patogénica (P):** Variante genética con evidencia sólida de causar una enfermedad genética específica.
- **Probablemente patogénica (LP):** Variante con alta probabilidad de ser causante de enfermedad, aunque la evidencia no es concluyente.
- **De significado incierto (VUS):** Variante con evidencia insuficiente o contradictoria para determinar si es benigna o patogénica.
- **Probablemente benigna (LB):** Variante con baja probabilidad de estar asociada a enfermedad, pero sin evidencia absoluta.
- **Benigna (B):** Variante con fuerte evidencia de no estar relacionada con enfermedad genética.

**En este informe únicamente se reportan las variantes patogénicas y probablemente patogénicas.** El resto de variantes analizadas no son reportadas dado que no tienen un impacto clínico. Adicionalmente, en la sección de "Variantes genéticas con relevancia clínica", las variantes de significado incierto también son reportadas.

## LIMITACIONES DEL ESTUDIO

El análisis realizado no permite descartar:

- La presencia de mutaciones en regiones de baja cobertura, o en otros genes potencialmente asociados a patología actualmente desconocida.
- La presencia de grandes deleciones o duplicaciones, también conocidas como grandes CNVs o reordenamientos.
- Variantes en otros genes candidatos no incluidos en el análisis o en genes no asociados con enfermedades genéticas en el momento del estudio
- El análisis no incluye variantes en el ADN mitocondrial, a menos que se solicite o se incluya específicamente.

## FUTURAS CONSIDERACIONES

Los resultados deben ser interpretados por un experto en genética clínica y humana por lo que se aconseja realizar una consulta de asesoramiento genético con un profesional especializado. Esta instancia es fundamental para interpretar correctamente los resultados, valorar su relevancia y aplicabilidad clínica y resolver cualquier duda que pueda surgir por parte del paciente o su entorno. Además, estos resultados deben interpretarse en el contexto clínico individual y familiar del paciente y será el profesional especialista quien asesore al paciente de la forma más adecuada y le explique las implicaciones de estos resultados y, en su caso, la necesidad de ampliar estos estudios.

Es importante tener en cuenta que la interpretación de los resultados genéticos puede evolucionar con el tiempo, a medida que avanza el conocimiento científico. Por ello **en los casos en los que no se hayan identificado hallazgos relevantes en relación con el motivo de estudio, se recomienda una reevaluación periódica del análisis conforme se disponga de nueva información.** En algunos casos, también puede ser necesario ampliar el estudio a otras enfermedades genéticamente relacionadas o con manifestaciones clínicas similares.

## CONFIDENCIALIDAD Y PRIVACIDAD

Los datos genéticos obtenidos en este análisis son tratados con el máximo nivel de confidencialidad conforme a lo establecido en el Reglamento General de Protección de Datos (RGPD) - Reglamento (UE) 2016/679, y demás normativas aplicables en materia de protección de datos personales. Solo el personal autorizado, directamente implicado en el procesamiento, análisis e interpretación genética, tiene acceso a esta información. Mediante el consentimiento informado, el paciente puede indicar sus preferencias sobre la gestión de sus datos genéticos, incluyendo su conservación o eliminación. En cualquier momento, el paciente tiene derecho a solicitar la eliminación de sus datos del sistema. Es importante tener en cuenta que, si se solicita la eliminación de los datos genéticos, estos serán eliminados de forma irreversible. En caso de requerir un nuevo análisis en el futuro, será necesario repetir todo el proceso desde el inicio, incluyendo la obtención de una nueva muestra, el análisis completo y la interpretación de resultados. Esta decisión supondrá un mayor tiempo de respuesta y el coste total del estudio, como si no se hubiera realizado previamente ningún test.

## ANEXO I - GENES ACCIONABLES

Se han analizado los genes incluidos en la versión 3.3 de las recomendaciones del ACMG. Nótese que entre paréntesis se incluye el ID de la enfermedad asociada a cada gen analizado [PMID: 37347242].

ABCD1 (MIM 300100), ACTA2 (MIM 102620), ACTC1 (MIM 102540), ACVRL1 (MIM 601284), APC (MIM 611731), APOB (MIM 107730), ATP7B (MIM 606882), BAG3 (MIM 603883), BAG3 (MIM 603883), BMPR1A (MIM 601299), BRCA1 (MIM 113705), BRCA2 (MIM 600185), BTD (MIM 609019), CACNA1S (MIM 114208), CALM1 (MIM 114180), CALM1 (MIM 614916), CALM2 (MIM 114182), CALM3 (MIM 114183), CASQ2 (MIM 114251), COL3A1 (MIM 120180), CYP27A1 (MIM 213700), DES (MIM 125660), DES (MIM 125660), DSC2 (MIM 125645), DSG2 (MIM 125671), DSP (MIM 125647), DSP (MIM 125647), ENG (MIM 131195), FBN1 (MIM 134797), FLNC (MIM 102565), FLNC (MIM 102565), GAA (MIM 606800), GLA (MIM 300644), HFE (MIM 613609), HNF1A (MIM 142410), KCNH2 (MIM 152427), KCNQ1 (MIM 607542), LDLR (MIM 606945), LMNA (MIM 150330), MAX (MIM 154950), MEN1 (MIM 613733), MLH1 (MIM 120436), MSH2 (MIM 609309), MSH6 (MIM 600678), MUTYH (MIM 604933), MYBPC3 (MIM 600958), MYH11 (MIM 160745), MYH7 (MIM 160760), MYH7 (MIM 160760), MYL2 (MIM 160781), MYL3 (MIM 160790), NF2 (MIM 607379), OTC (MIM 300461), PALB2 (MIM 610355), PCSK9 (MIM 607786), PKP2 (MIM 602861), PLN (MIM 613874), PMS2 (MIM 600259), PRKAG2 (MIM 602743), PTEN (MIM 601728), RB1 (MIM 614041), RBM20 (MIM 613171), RET (MIM 164761), RET (MIM 164761), RET (MIM 164761), RPE65 (MIM 180069), RYR1 (MIM 180901), RYR2 (MIM 180902), SCN5A (MIM 600163), SCN5A (MIM 600163), SCN5A (MIM 600163), SDHAF2 (MIM 613019), SDHB (MIM 185470), SDHC (MIM 602413), SDHD (MIM 602690), SMAD3 (MIM 603109), SMAD4 (MIM 600993), SMAD4 (MIM 600993), STK11 (MIM 602216), TGFBR1 (MIM 190181), TGFBR2 (MIM 190182), TMEM127 (MIM 613403), TMEM43 (MIM 612048), TNNC1 (MIM 191040), TNNI3 (MIM 191044), TNNT2 (MIM 191045), TNNT2 (MIM 191045), TP53 (MIM 191170), TPM1 (MIM 191010), TRDN (MIM 603283), TRDN (MIM 603283), TSC1 (MIM 605284), TSC2 (MIM 191092), TTN (MIM 188840), TTR (MIM 176300), VHL (MIM 608537), WT1 (MIM 607102).

## ANEXO II - GENES ESTADO DE PORTADOR

Se han analizado los genes asociados con las enfermedades hereditarias de herencia autosómica recesiva. Esta lista ha sido elaborada internamente siguiendo las directrices ACMG-ACOG. Adecuación de las enfermedades a los criterios de diseño de paneles del ACOG y el ACMG y al cribado ampliado de portadores [PMID: 36624552, 34906503].

ABCC8, ABCD1, ACADM, ACADS, ACADVL, ADA, AGA, AGL, AGXT, AIRE, ALDH3A2, ALDOB, ALG6, ALMS1, ALPL, AMT, ANO10, ARG1, ARSA, ASL, ASPA, ASS1, ATM, ATP7A, ATP7B, BBS1, BBS10, BBS12, BBS2, BCKDHA, BCKDHB, BCS1L, BLM, BTD, CAPN3, CBS, CEP290, CFTR, CHRNE, CLN3, CLN5, CLN6, CLN8, CLRN1, COL4A3, COL4A4, COL4A5, COL7A1, CPS1, CPT1A, CPT2, CTNS, CTSK, CYP11B1, CYP21A2, CYP27A1, DBT, DHCR7, DLD, DMD, DYNC2H1, DYSF, ELP1, ERCC2, ERCC6, ERCC8, EVC, EVC2, F8, F9, FAH, FANCA, FANCC, FKR, FKTN, FMR1, FXN, G6PC1, GAA, GALC, GALK1, GALT, GBA, GBE1, GCDH, GJB2, GLA, GLB1, GLDC, GNE, GNPTAB, GNPTG, GRHPR, GRIP1, HADHA, HBA1, HBA2, HBB, HEXA, HEXB, HGSNAT, HLCS, HMGCL, HOGA1, HPS1, HPS3, HSD17B4, HYLS1, IDS, IDUA, IL2RG, IVD, KCNJ11, L1CAM, LAMA2, LAMA3, LAMB3, LAMC2, LIPA, LRPPRC, MAN2B1, MCOLN1, MEFV, MESP2, MKS1, MLC1, MMAA, MMAB, MMACHC, MMUT, MPI, MTM1, MYO7A, NAGA, NAGLU, NBN, NEB, NPC1, NPC2, NPHS1, NPHS2, NROB1, OCA2, OPA3, OTC, PAH, PC, PCCA, PCCB, PCDH15, PEX1, PEX10, PEX12, PEX2, PEX6, PEX7, PKHD1, PMM2, POMGNT1, PPT1, PROP1, PTS, RMRP, RS1, RTEL1, SACS, SGCA, SGCB, SGCD, SGCG, SGSH, SLC12A6, SLC17A5, SLC22A5, SLC26A2, SLC26A4, SLC37A4, SMN1, SMPD1, STAR, TAT, TCIRG1, TGM1, TH, TMEM216, TNXB, TPP1, TTPA, TYR, USH1C, USH2A, VPS13B, WDR35, XPA, XPC, ZFYVE26

## ANEXO III – PATOLOGÍAS ESTADO PORTADOR

Los genes incluidos en el anexo II permiten cubrir el análisis de las siguientes 134 enfermedades de estado de portador:

Acidemia glutárica tipo I, Acidemia isovalérica, Acidemia metilmalónica combinada con homocistinuria (tipo cblC), Acidemia metilmalónica por defecto de metilmalonil-CoA mutasa, Acidemia metilmalónica por defecto en cobalamina (tipo cblA y cblB), Acidemia propiónica tipo A y B, Acidemia sialica (Sialidosis), Albinismo oculocutáneo tipo 1 y 2, Alfa-mannosidosis tipo I y II, Alfa-N-acetilgalactosaminidasa (enfermedad de Schindler), Anemia de Fanconi, Anemia falciforme / Talasemia beta, Argininosuccinato liasa (ASLuria), Aspartilglucosaminuria (trastorno lisosomal de glicosilación) BMC Pediatría+2PMC+2Wikipedia+2Wikipedia, Ataxia cerebelar con acúmulo por fosfatasa (ARCA10), Ataxia con deficiencia de vitamina E, Ataxia de Friedreich, Ataxia espinocerebelosa tipo Charlevoix-Saguenay (ARSACS), Ataxia-telangiectasia, Atrofia muscular espinal (AME tipos I-IV), CDG tipo Ia (Congenital Disorder of Glycosylation), Ceroidlipofuscinosis neuronal infantil, juvenil y tipo 2, Ceroidlipofuscinosis tipo 5, 6 y 8, Cistinosis - defecto lisosomal autosómico recesivo, Citrulinemia tipo I, Defectos congénitos de glicosilación (CDG tipo Ic), Deficiencia combinada de hormonas hipofisarias (CPHD), Deficiencia de 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA liasa (aciduria orgánica), Deficiencia de arginasa (trastorno del ciclo de la urea), Deficiencia de carbamoil-fosfato sintasa I, Deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa I y II, Deficiencia de dihidrolipoamida deshidrogenasa, Deficiencia de fosfomansa isomerasa (CDG tipo Ib), Deficiencia de galactocinasa, Deficiencia de glicina (enfermedad de la encefalopatía hiperexcitada no cetósica), Deficiencia de holocarboxilasa sintasa, Deficiencia de MCAD (acil-CoA deshidrogenasa de cadena media), Deficiencia de ornitina transcarbamilasa (ligado al X), Deficiencia de piruvato carboxilasa, Deficiencia de SCAD (acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta), Deficiencia de tetrahidrobiopterina (cofactor BH4, hiperfenilalaninemia), Deficiencia de tirosina hidroxilasa, Deficiencia de transportador de metionina/tiamina (trastorno del ciclo de metionina), Deficiencia de trifuncional de hidroxiacil-CoA, Deficiencia de VLCAD (acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga), Deficiencia primaria de carnitina, Displasia cartílago-hair hipoplásica (CHH), Displasia esquelética tipo asfíctica, Displasias esqueléticas: acondrogénesis tipo IB, displasia diastrofia, Disqueratosis congénita / fibrosis pulmonar familiar (formas recesivas), Distonía mioclónica distal tipo 2 (DGMD2a), Distrofia muscular congénita con afectación ocular (síndrome de Walker-Warburg), Distrofia muscular congénita merosina negativa (forma recesiva), Distrofia muscular de cinturas tipo 2A, 2C, 2D, 2E y 2F, Distrofia muscular de Duchenne, Distrofias musculares distroglicanos dependientes (como LGMD2I), Disturbios en el desarrollo neuro-sensorial ligado a recesivo GRIP1, Enfermedad cerebrotendinosa xántica tipo 2, Enfermedad de almacenamiento de glucógeno tipo IA, Ib y III, Enfermedad de Andermann (neuropatía motora y sensitiva hereditaria con agenesia del cuerpo calloso), Enfermedad de Andersen (glucogenosis tipo IV),

Enfermedad de Fabry , Enfermedad de Gaucher, Enfermedad de Krabbe, Enfermedad de Niemann-Pick tipo A, B, C1 y C2, Enfermedad de orina con olor a jarabe de arce (tipos A y B y II), Enfermedad de Pompe, Enfermedad de Wilson, Enfermedad de Wolman / deficiencia de lipasa ácida lisosomal, Enfermedades por distroglicano (Fukuyama CMD, LGMD2M, Walker-Warburg), Epidermólisis ampollosa (Junctional EB, Herlitz tipo), Epidermólisis bullosa dystrophica , Espasticidad hereditaria tipo 15 (paraparesia espástica autosómica recesiva), Fenilcetonuria (PKU), Fibrosis quística, Fiebre mediterránea familiar (formas recesivas y dominantes con penetrancia variable), Fructosemia hereditaria (deficiencia de aldolasa B), Galactosemia clásica, Gangliosidosis GM1, Hidranencefalia quística letal (síndrome de Meckel-Gruber tipo 3), Hiperinsulinismo congénito / diabetes neonatal permanente (formas recesivas), Hiperinsulinismo familiar congénito difuso, Adrenoleucodistrofia ligada a X , Hiperoxaluria primaria tipo I, II y III, Hiperplasia suprarrenal congénita por defectos en la esteroidogénesis, Hiperplasia suprarrenal congénita, defecto 11 $\beta$ -hidroxilasa y defecto 21-hidroxilasa, Hipoacusia congénita no sindrómica, Hipofosfatasa , Hipoplasia suprarrenal congénita ligada al X (recesiva en varones), Homocistinuria clásica - deficiencia de cistationina  $\beta$ -sintasa, Ictiosis lamelar / Eritrodermia ictiosiforme congénita, Inmunodeficiencia combinada grave (deficiencia de adenosina deaminasa), Inmunodeficiencia combinada severa (ligada al X, forma recesiva en varones), Leber congenital amaurosis tipo 10, Síndrome de Joubert, Bardet-Biedl, Meckel-Gruber (ciliopatías recesivas), Leucodistrofia metacromática (enfermedad de Canavan), Leucoencefalopatía megalencefálica con quistes subcorticales, Miastenia congénita congénita (CMS) - defecto postsináptico, Miopatía de Miyoshi tipo 1 / distrofia muscular de cinturas tipo 2B, Miopatía miotubular ligada al X , Miopatía nemalínica autosómica recesiva, Mucopolisacaridosis II/III y III gamma y tipo IV, Mucopolisacaridosis IIIC, tipo I, II, IIIA, IIIB y IV, Neuropatía autonómica familiar tipo III (síndrome de Riley-Day), Osteopetrosis autosómica recesiva maligna infantil, Osteopetrosis tipo pycnodysostosis, Poliquistosis hepatorenal , Retinosquisis juvenil ligada al X , Rizomelia con displasia punctata tipo 1, Sandhoff (gangliosidosis GM2 tipo Sandhoff), Síndrome de Alport autosómico recesivo, Síndrome de Alport ligada a X , Síndrome de Alström, Síndrome de Bardet-Biedl tipo 1, 2, 10 y 12, Síndrome de Cohen, Síndrome de Costeff (atrofias ópticas autosómicas recesivas), Síndrome de D-bifuncionalidad peroxisomal, Síndrome de Ehlers-Danlos tipo clásico-like (formas recesivas), Síndrome de Hermansky-Pudlak tipo 1 y 3, Síndrome de Joubert y síndrome de Meckel-Gruber tipo 2, Síndrome de L1 (hidrocefalia, agenesia del cuerpo calloso, ligado al X), Síndrome de Leigh tipo francés-canadiense, Síndrome de Meckel-Gruber tipo 1, Síndrome de Menkes , Síndrome de Nijmegen (inmunodeficiencia, predisposición a cáncer), Síndrome de Pendred / hipoacusia neurosensorial autosómica recesiva, Síndrome de Sensenbrenner (displasia craneoectodérmica), Síndrome de Sjögren-Larsson, Síndrome de Smith-Lemli-Opitz, Síndrome de spondilocostal disostosis tipo 2, Síndrome de Usher tipo 1B, 1C, 1F, 2A, III, Síndrome de Zellweger, Síndrome del cromosoma X frágil (forma recesiva masculina compartida), Síndrome GRACILE (microcoria con fibrosis hepática y renal), Síndrome nefrótico congénito tipo finlandés y tipo 2 resistente a esteroides, Síndrome poliendocrino autoinmune tipo 1 (APS-1), Talasemias alfa, Tay-Sachs (gangliosidosis GM2 tipo TAY-SACHS), Tirosinemia tipo II (tirosina aminotransferasa), Xeroderma pigmentoso, tipo A y C, Xeroderma pigmentoso, tipo C