

# Utilidad de la genética en la endocrinología pediátrica

## The usefulness of genetics in paediatric endocrinology

Lourdes Loidi Fernández de Trocóniz

*Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica (Santiago de Compostela)*

### Introducción

Hasta hace no mucho tiempo, los estudios genéticos en la endocrinología pediátrica se utilizaban para un número limitado de síndromes monogénicos, como el déficit de 21-hidroxilasa o la neoplasia endocrina múltiple de tipo 2, o para alteraciones cromosómicas, como el síndrome de Turner o el de Klinefelter. Sin embargo, con los nuevos avances tecnológicos y con la introducción de la secuenciación masiva, o secuenciación de nueva generación (NGS), se han descubierto un gran número de genes asociados a enfermedades y por tanto los estudios se han ampliado muchísimo. Pero, antes de plantearnos realizar estudios genéticos, debemos valorar su utilidad potencial y su validez, así como los posibles daños que puedan surgir. Entre los factores que influyen en la utilidad clínica y la validez, podemos considerar los siguientes: la heterogeneidad genética de la enfermedad, la fiabilidad de los resultados (una correcta interpretación de las variantes), y el conocimiento de la penetrancia y de la expresividad variable de la enfermedad. Por el contrario, los daños potenciales pueden estar causados por una clasificación errónea de las variantes detectadas, como puede ser una variante benigna informada como patogénica, por resultados de significado incierto y por hallazgos inesperados (variantes detectadas no relacionadas con la enfermedad en estudio), así como por el impacto psicológico del estudio. Es cada vez más importante que el clínico tenga en cuenta estas consideraciones antes de decidir si el estudio genético está indicado.

Aunque la contribución de la variación genética a los distintos fenotipos frecuentemente es un continuo, en el contexto clínico normalmente hacemos distinción entre enfermedades monogénicas y enfermedades complejas poligénicas. Actualmente, la mayoría de los estudios genéticos en endocrinología pediátrica se

centra en la detección de enfermedades monogénicas o 'mendelianas', que son en las que nos vamos a centrar en esta sesión.

### Fases del flujo de trabajo de los estudios genéticos

#### Fase pretest

Esta fase incluye la identificación de los pacientes en los que es apropiado realizar un test genético. Estos estudios se solicitan normalmente tras la identificación de un fenotipo clínico particular o por existir una historia familiar relevante.

Varias características en la presentación clínica pueden alertar al clínico de la posibilidad de una enfermedad genética: identificación de una característica clínica específica, bien de forma individual o en combinación con otras, y edad temprana de inicio de los síntomas; por ejemplo, el 50% de los niños y adolescentes con hiperparatiroidismo primario tiene una enfermedad monogénica. También la historia familiar de enfermedad genética puede ayudar, aunque en este último caso, en muchas ocasiones, los datos son limitados.

El reconocimiento y el diagnóstico de una enfermedad genética en pediatría requiere experiencia especializada. Es el caso de enfermedades presentes en el período neonatal o en la primera infancia, trastornos de la diferenciación sexual, el hiperinsulinismo congénito, el hiperparatiroidismo grave o el fenotipo diabético. Establecer la historia familiar relevante es esencial. Una historia de consanguinidad entre los progenitores incrementa la probabilidad de una enfermedad autosómica recesiva.

Una vez identificados estos pacientes, la decisión de realizar el test deberá valorar la utilidad clínica del diag-

nóstico genético haciéndose las siguientes preguntas: ¿es útil para el paciente?; ¿modificará el seguimiento o el tratamiento?; ¿es útil para la familia o para futuros embarazos?; ¿puede provocar algún daño el test genético, como, por ejemplo, carga psicológica?

En algunos casos, la respuesta es muy clara, por ejemplo, si el paciente se beneficia de una terapia específica, como el tratamiento con sulfonilureas en pacientes con MODY 3. En otros casos, este beneficio o daño potencial es más difícil de establecer. Además, se ha de tener en cuenta que el test genético no solamente afecta al paciente, sino también a su familia. Para el paciente, el diagnóstico genético puede tener importantes implicaciones diagnósticas, pronósticas y terapéuticas, como en el caso de la neoplasia endocrina múltiple de tipo 1. Además, permite resolver dudas diagnósticas evitando pruebas adicionales o tratamientos no apropiados. A menudo, el establecimiento de un diagnóstico genético tiene beneficios para los miembros de la familia, porque permite test predictivos a los individuos de riesgo. También es información valiosa antes del embarazo o antenatal facilitando el asesoramiento genético. En algunos casos, el beneficio del estudio aparece con el tiempo gracias a la investigación que se lleva a cabo. Cualquier beneficio potencial se debe sopesar frente a daños potenciales que pueden incluir impacto psicológico negativo por ser etiquetado, estigmatizado o discriminado.

El test genético, además de ser útil, debe tener validez clínica, y para ello tiene que tener una alta sensibilidad y una especificidad máxima, y ser coste-efectivo. La validez clínica se define como la precisión en que un test predice una enfermedad o fenotipo particular, y está determinada por distintos factores, que incluyen los siguientes: certeza de que una variante genética está asociada con la enfermedad, probabilidad de que un portador de una variante desarrolle la enfermedad (penetrancia), rango de expresividad clínica y grado de heterogeneidad genética. Así, las variantes inciertas o la penetrancia incierta reducen la validez del test en el marco predictivo.

Se entiende por penetrancia la probabilidad de que un individuo portador de una variante causal de enfermedad la manifieste. Además, la penetrancia puede variar según el tipo de variante de que se trate en un mismo gen; por ejemplo, la variante p.(V804M) en *RET* confiere un riesgo mucho menor de desarrollar carcinoma medular de tiroides que algunas otras variantes en el mismo gen. En el caso de las variantes de penetrancia reducida, la existencia de otros factores genéticos y/o ambientales la están afectando y en la mayoría de los casos se desconocen.

La expresividad de la enfermedad se refiere al rango de fenotipos observado entre individuos que son portadores de la misma variante. En ocasiones, este fenotipo es muy variable, incluso dentro de la misma

familia, como la neurofibromatosis de tipo 1 o la neoplasia endocrina múltiple de tipo 1. En otros casos, existe una buena correlación fenotipo-genotipo, como las variantes en el gen *RET* asociadas a la neoplasia endocrina múltiple de tipo 2. A la hora de predecir un fenotipo, se ha de tener en cuenta que, aunque la mayoría de los estudios genéticos se centra en enfermedades mendelianas, en las que una mutación, o dos mutaciones si se trata de una enfermedad recesiva, explica la mayor parte del fenotipo de un individuo, todas las proteínas (codificadas por los genes) del organismo interactúan con otras proteínas y esta interacción influye en el fenotipo resultante. Además, la mayoría de ellas sufre modificaciones postraduccionales o deben transportarse a una localización subcelular o extracelular, procesos que, a su vez, están mediados por otras proteínas que están sujetas también a variaciones interindividuales. Esto explica por qué existen diferencias fenotípicas interindividuales en pacientes con la misma mutación, incluso dentro de la misma familia.

También se debe valorar la estrategia del estudio, y para ello nos haremos las siguientes preguntas: ¿las características clínicas sugieren una enfermedad monogénica o una alteración cromosómica?; ¿cuál es el modo de herencia probable?; ¿la enfermedad tiene alta o baja heterogeneidad genética?

La heterogeneidad genética describe la situación en la que un fenotipo clínico similar puede estar causado por alteraciones en distintos genes. Por ejemplo, el hipogonadismo hipogonadotrópico autosómico puede estar causado por alteraciones en más de 30 genes diferentes. En algunos casos, diferentes variantes en el mismo gen pueden causar fenotipos distintos, por ejemplo, variantes en *RET* pueden provocar enfermedad de Hirschprung o neoplasia endocrina múltiple de tipo 2.

La herencia de las enfermedades mendelianas puede ser autosómica dominante, autosómica recesiva, ligada a X dominante, ligada a X recesiva y ligada a Y. Existe también una herencia mitocondrial no mendeliana. Además de estas formas de herencia, puede existir mosaicismo germinal en uno de los progenitores que puede confundir el patrón de herencia; en estos casos, se ha producido una variante poscigótica en un individuo que afecta a sus células germinales, y un progenitor sano puede, por ejemplo, en relación con una enfermedad autosómica dominante, tener varios hijos afectados. Existe, asimismo, para algunas enfermedades el efecto de impronta genética o *imprinting*, que hace que se manifieste la enfermedad solamente cuando se hereda de uno de ambos sexos. Así, en el feocromocitoma/paraganglioma asociado a variantes patogénicas en el gen *SDHD*, si éstas se heredan del padre, puede aparecer la enfermedad, pero no si se heredan de la madre. Por último, pueden aparecer síndromes monogénicos endocrinos en ausencia

de defecto heredado como resultado de variantes *de novo*; éstas son variantes que aparecen durante la gametogenia parental o poscigóticas en el embrión, como la mayoría de los casos de neoplasia endocrina múltiple de tipo 2 o de acondroplasia.

En todos los casos, se debe conseguir el consentimiento informado, el cual debe obtenerse tras responder a todas las dudas que se puedan presentar. El clínico debe conocer y transmitir las limitaciones de los estudios genéticos. Los pacientes o sus padres o tutores deben ser previamente advertidos de que puede que no se obtenga un resultado concluyente, y también de que se pueden detectar variantes que no están relacionadas con el fenotipo primario y que estos hallazgos pueden tener implicaciones no sólo para el propio paciente, sino también para su familia.

### Fase de test e interpretación de los resultados

En primer lugar, se debe tener en cuenta qué tipo de estudio es más apropiado. Éste estará determinado por los hallazgos clínicos, el coste, el tiempo de respuesta y la razón por la que se hace el estudio. Existen diversas posibilidades de estudio:

- *Estudio de cariotipo, FISH o arrays* para las enfermedades causadas por anomalías cromosómicas o variantes en el número de copias (duplicaciones o deleciones de segmentos de ADN).
- *Análisis de variantes específicas en un gen concreto*. Esta opción se utiliza cuando existe historia familiar de una determinada variante patogénica.
- *Secuenciación de un gen en concreto*. Se estudia un gen de principio a fin, normalmente las regiones codificantes (exones) e intrónicas flanqueantes, apropiado para enfermedades con baja heterogeneidad genética, como la neoplasia endocrina múltiple de tipo 2A. Generalmente se realiza mediante secuenciación Sanger (método clásico).
- *Secuenciación de un panel de genes* por secuenciación masiva o NGS, apropiado para enfermedades con alta heterogeneidad genética, como el hipogonadismo hipogonadótropo. La transición de la secuenciación Sanger a la NGS ha reducido mucho los costes y el tiempo de obtención de resultados, ya que la NGS permite estudiar varios genes en paralelo en lugar de hacerlo en serie de uno en uno. Mediante NGS se puede secuenciar al mismo tiempo, por ejemplo, todos los genes conocidos involucrados en una ruta metabólica. Además de las ventajas antes mencionadas, está ayudando a entender diferencias fenotípicas. En algunos casos hay evidencia de que mutaciones múltiples en la misma ruta o rutas relacionadas son importantes moduladores de la expresión de

algunas enfermedades, incluso en algunas enfermedades con herencia mendeliana clásica. Con la secuenciación en serie gen a gen Sanger, una vez que se encontraba un gen mutado, normalmente se consideraba el estudio terminado, con lo que podría quedar el cuadro incompleto.

- *Secuenciación del exoma completo* (conjunto de las regiones codificantes de todos los genes, aproximadamente 20.000), estudio apropiado para enfermedades con presentación clínica compleja o cuando no se obtuvieron hallazgos en los estudios anteriores; por ejemplo, fenotipos graves no diagnosticados o displasias esqueléticas no filiadas.
- *Secuenciación del genoma completo* (3.000 millones de nucleótidos), pero hoy en día no es una realidad en la práctica rutinaria.

Otra parte muy importante de esta segunda fase es la interpretación. Los laboratorios de genética molecular encuentran cada vez más variantes de secuencia en el transcurso de los análisis que realizan. El conocimiento en este campo está cambiando continua y rápidamente. La certeza de que una variante determinada tenga significado clínico se encuentra dentro de un rango de interpretaciones, que va desde aquéllas en las que tiene significado clínico seguro y aquéllas en las que no.

Para las enfermedades monogénicas, la patogenicidad de las variantes se debe hacer siguiendo las guías del American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) (2015) y la Association for Clinical Genomic Science (ACGS) (2020) de clasificación de variantes, que las agrupan en cinco clases:

- Patogénicas.
- Probablemente patogénicas.
- De significado incierto.
- Probablemente benignas.
- Benignas.

Para la clasificación se utilizan criterios basados en datos poblacionales, datos computacionales y predictivos, estudios funcionales, estudios de segregación, datos de heredabilidad o de *novo*, datos alélicos, bases de datos específicas y datos fenotípicos del paciente.

### Fase postest

En esta última fase de revisión de los resultados habrá que preguntarse lo siguiente: ¿el fenotipo del paciente es concordante con el resultado del estudio?; ¿encaja

con el cuadro clínico?; ¿encaja con el patrón de herencia? Para que los informes genéticos puedan dar una respuesta clara, concisa, precisa e interpretada a una pregunta clínica es importante tener una mínima información clínica, así como saber cuál es el propósito del test. Estos datos se deben facilitar al laboratorio cuando se solicita el estudio, ya que la interpretación normalmente depende del contexto clínico. Cuando existan dudas, se deben discutir en un equipo multidisciplinar.

Cuando se encuentra una variante, se debe evaluar si el fenotipo conocido asociado a ese gen coincide con el fenotipo del paciente. Si se encuentran múltiples variantes con potencial significado clínico, la interpretación debe discutir la probabilidad de que sean relevantes para el fenotipo del paciente y priorizar las variantes conforme a ello.

Esto es especialmente importante en estudios mediante NGS, donde se incrementa la posibilidad de detectar variantes no relacionadas con el fenotipo de la enfermedad.

En cuanto a la utilidad clínica del resultado nos podemos encontrar:

- *Resultado positivo:* por ejemplo, una variante es patogénica en un gen relevante para el fenotipo del paciente, lo cual permite establecer un diagnóstico, tomar las medidas de seguimiento o tratamiento apropiadas, o ampliar el estudio a otros miembros de la familia cuando sea apropiado. Un ejemplo sería la hiperplasia suprarrenal congénita.
- *Resultado sin hallazgos:* no se han detectado variantes o se han detectado variantes benignas o probablemente benignas. En estos casos se debe considerar una revisión clínica del paciente, ampliar el estudio genético o reevaluar el mismo pasado un tiempo, ya que el número de genes asociados a patologías aumenta continuamente y las variantes pueden reclasificarse también con el tiempo. Es muy importante tener en cuenta que un resultado sin hallazgos ('no se ha detectado ninguna variante o no se ha detectado ningún genotipo asociado con...') puede fácilmente interpretarse erróneamente como una exclusión. Al contrario, no se descarta una causa genética, salvo en los estudios en los que estemos buscando variantes particulares, como, por ejemplo, en estudios familiares o en estudios de patologías que se deben casi exclusivamente a una o pocas variantes conocidas, como en la acondroplasia.
- *Resultado ambiguo:* se han detectado variantes de significado incierto. Se ha de considerar si existe una estrecha relación entre el gen y el fenotipo. El laboratorio debe interpretar la probabilidad de que la variante sea o no causante

de enfermedad si tiene suficientes datos para ello y valorar si posibles estudios posteriores pueden ayudar a esclarecer el significado de la variante, por ejemplo, estudios familiares de segregación, estudios de ARN mensajero, estudios bioquímicos o radiológicos, etc. Las guías de la ACGS (2020) recomiendan no informar de este tipo de variantes a menos que se pueda hacer algún estudio posterior que sirva para reclasificar la variante como probablemente patogénica o probablemente benigna. Se recomienda ser conservador y evitar especulaciones, y clasificar la variante simplemente como de significado incierto, aunque sea más frustrante para el clínico y para el paciente.

Se consideran hallazgos inesperados, también llamados incidentales y secundarios, variantes patogénicas o probablemente patogénicas en genes que no están relacionados con la enfermedad del paciente para la que se solicitó el estudio. Incluyen variantes asociadas con enfermedades dominantes de aparición en la edad adulta, variantes asociadas con cáncer, estados de portador de enfermedades recesivas y variantes relacionadas con farmacogenética. Estos hallazgos plantean problemas éticos respecto a su comunicación al paciente y son motivo de intenso debate. Se debe tener una política local de qué hacer en estos casos, y esta situación debe recogerse en el consentimiento informado.

El ACMG recomendó inicialmente (2013) la identificación y la información de hallazgos inesperados en un mínimo de 56 genes que causan un agregado de 24 enfermedades. La mayoría está asociada a cáncer o muerte por causa cardiovascular. El grupo de trabajo priorizó enfermedades sobre las que se pueden tomar medidas o realizar tratamientos preventivos y enfermedades en las que los individuos con mutaciones patogénicas pueden permanecer asintomáticos durante largos períodos de tiempo. Consideraron que estas variantes se deben buscar activamente y que se debe informar de ellas independientemente de la edad del paciente. Las listas de genes sobre los que se debe intervenir se revisan continuamente y se ponen al día, por lo que probablemente aumenten en el futuro. Los beneficios de la intervención deben ser suficientes para contrarrestar los problemas surgidos por la predisposición inesperada a cierta enfermedad. Posteriormente (2015), el ACMG revisó las recomendaciones, permitiendo que los pacientes o sus padres opten por no hacerse el análisis. Una crítica que se ha hecho al ACMG es que se recomienda incluir en los informes los hallazgos inesperados en genes asociados sobre todo con cáncer o muerte por causa cardiovascular en lugar de centrarse en las enfermedades relativamente raras, pero tratables. Se ha sugerido expandir la lista a enfermedades menos graves, pero que requieren tratamientos específicos, como, por ejemplo, la diabetes causada por muta-

ciones en *HNF1A*, que responde a derivados de la sulfonilurea.

La European Society of Human Genetics considera preferible realizar estudios dirigidos a genes determinados para evitar hallazgos inesperados, no solicitados u otros que no se puedan interpretar. Considera que debe existir un protocolo para guiar a la hora de hacer los informes de estos hallazgos. Si se detecta una de estas variantes asociada con un grave problema de salud (en el paciente o en sus familiares) que permita prevención o tratamiento, en principio se

debe informar. La postura de un paciente sobre su derecho a no saber no sobrepasa automáticamente la responsabilidad de los profesionales cuando su salud o la de sus familiares están en juego. En el caso de estudios a menores, también deben establecerse guías sobre este tema. Una solución para estudios de exomas es enmascarar los resultados de genes específicos y excluirlos del análisis posterior para la identificación de variantes.

**Ejemplos de indicaciones para estudios genéticos en endocrinología pediátrica (Tabla 1)**

Tabla 1. Ejemplos de indicaciones para estudios genéticos en endocrinología pediátrica.

Enfermedad	Genes	Herencia
<b>Síndromes de tumores endocrinos</b>		
Neoplasia endocrina múltiple de tipo 1	<i>MEN1</i>	AD
Neoplasia endocrina múltiple de tipo 2	<i>RET</i>	AD
Neoplasia endocrina múltiple de tipo 4	<i>CDKN1B</i>	AD
Síndrome de tumor mandibular	<i>CDC73</i>	AD
Síndrome Von Hippel-Lindau	<i>VHL</i>	AD
Neurofibromatosis de tipo 1	<i>NF1</i>	AD
Síndrome de McCune-Albright	<i>GNAS</i>	Mosaico
Complejo de Carney	<i>PRKAR1A</i>	AD
Feocromocitoma/paraganglioma hereditario	<i>SDHB, SDHD, SDHAF2, MAX, RET, VHL...</i>	AD
<b>Enfermedades hipotalámico-hipofisarias</b>		
Adenoma hipofisario aislado familiar	<i>AIP</i>	AD
Déficit aislado de GH	<i>GH1, GHRHR</i>	AR/AD
Insensibilidad a la GH	<i>GHR, STAT5B</i>	AR
Pubertad precoz central	<i>KISS1R, MKRN3</i>	AD
Déficit combinado de hormonas hipofisarias	<i>PROP1, HESX1, LHX3, LHX4, OTX2, POU1F1 ...</i>	AD
Hipogonadismo hipogonadótropo	<i>ANOS1, FGFR1, PROKR2, CHD7, FGF8, PROK2...</i>	AD/AR/LXD
Hipogonadismo hipogonadótropo	<i>NF1</i>	AD
<b>Enfermedades de las glándulas suprarrenales</b>		
Síndrome poliglandular autoinmune de tipo 1	<i>AIRE</i>	AR/AD
Síndrome triple A	<i>AAAS</i>	AR
Déficit de ACTH	<i>POMC, TBX19</i>	AR
Hipoaldosteronismo congénito	<i>NR0B1</i>	LXR
Hiperplasia suprarrenal congénita	<i>CYP21A2, CYP11B1, CYP17A1, HSD3B2, POR</i>	AR
Adrenoleucodistrofia ligada a X	<i>ABCD1</i>	LXD
Hiperaldosteronismo familiar	<i>CYP11B1, KCNJ5, CACNA1D, CACNA1H</i>	AD



Enfermedad	Genes	Herencia
<b>Enfermedades del hueso y metabolismo mineral</b>		
Hipoparatiroidismo familiar aislado	<i>GCM2</i>	AD/AR
Hipocalcemia autosómica dominante	<i>CASR, GNA11</i>	AD
Pseudohipoparatiroidismo de tipo 1A/ pseudopseudohipoparatiroidismo	<i>GNAS</i>	AD
Hiperparatiroidismo aislado familiar	<i>MEN1, CASR, CDC73, GCM2</i>	AD
Hipercalcemia hipocalciúrica familiar	<i>CASR, GNA11, AP2S1</i>	AD
Raquitismo hipofosfatémico hereditario	<i>PHEX, CLCN5, FGF23, DMP1, ENPP1</i>	LXD/LXR/AD/ AR
Raquitismo hipocalcémico dependiente de la vitamina D	<i>CYP27B1, CYP2R1</i>	AR
Raquitismo resistente a la vitamina D	<i>VDR</i>	AR
<b>Enfermedades tiroideas</b>		
Hipotiroidismo congénito	<i>FOXE, NKX2-1, GLIS3, TSHR, PAX8, TSHB, THRA</i>	AR/AD
Dishormonogénesis tiroidea	<i>SLC5A5, TPO, SLC26A4, TG, IYD, DUOXA2...</i>	AR
Resistencia a la hormona tiroidea	<i>THRB</i>	AR/AD
<b>Enfermedades de la homeostasis de la glucosa</b>		
Diabetes neonatal	<i>ABCC8, KCNJ11, GCK, INS, PDX1 ...</i>	AD/AR/ <i>de novo</i>
MODY	<i>HNFA4, GCK, HNF1A, HNF1B...</i>	AD/AR/ <i>de novo</i>
Hiperinsulinismo congénito	<i>ABCC8, KCNJ11, GCK...</i>	AD/AR
<b>Enfermedades de la homeostasis de la glucosa</b>		
Hiperplasia suprarrenal congénita	<i>CYP21A2, CYP11B1, CYP17A1, HSD3B2, POR</i>	AR
Adrenoleucodistrofia ligada a X	<i>ABCD1</i>	LXD
Hiperaldosteronismo familiar	<i>CYP11B1, KCNJ5, CACNA1D, CACNA1H</i>	AD
<b>Trastornos del desarrollo sexual</b>		
Trastornos de diferenciación sexual	<i>SRY, NRSA1, HSD17B3, MAMLD1, SRD5A2...</i>	NH/ <i>de novo</i> / mosaico/AD/AR
Síndrome de Turner	Aneuploidía 45,X	NH
Síndrome de Klinefelter	Aneuploidía 47,XXY	NH
Síndrome de Prader-Willi	Región 15q11.2	NH

ACTH: hormona adrenocorticotropa; AD: autosómica dominante; AR: autosómica recesiva; GH: hormona de crecimiento; LXD: ligada al X dominante; LXR: ligada al X recesiva; NH: no se hereda.

### Perspectivas de futuro

Aunque el estudio de paneles es muy útil a corto plazo, la adición de muchos nuevos genes a los paneles a medida que el conocimiento aumenta puede resultar laboriosa y poco coste-efectiva. Muchos laboratorios han decidido realizar estudios de exomas y limitar el

análisis a los genes asociados con el fenotipo. Esto tiene, además, la ventaja de que permite reanalizar los datos en el futuro cuando se descubran nuevos genes.

Actualmente, los clínicos solicitan principalmente NGS basándose en un detallado fenotipo (*phenotype first*). Sin embargo, y a la par que la NGS se hace más

accesible, los clínicos podrán solicitar hacer el test en primer lugar y después investigar con qué genotipo encaja el fenotipo del paciente (*genotype first*). En el pasado, los estudios genético-moleculares se hacían por genetistas especializados al final de un proceso diagnóstico en los individuos con una alta sospecha clínica de un síndrome genético. Es posible que la NGS invierta el proceso diagnóstico, en el que la secuenciación de ADN se haga al principio del proceso como un paso exploratorio más que al final como un paso confirmatorio.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses alguno en relación con este artículo.

### Referencias Bibliográficas

1. ACGS. Best Practice Guidelines for Variant Classification in Rare Disease 2020. The Association for Clinical Genomic Science. Version 4.01. 04/02/2020. URL: <https://www.acgs.uk.com/media/11631/uk-practice-guidelines-for-variant-classification-v4-01-2020.pdf>.
2. ACGS. General Genetic Laboratory Reporting Recommendations. The Association for Clinical Genomic Science. Version 1.1 24/02/2020. [https://www.acgs.uk.com/media/10758/acgs\\_general\\_genetic\\_laboratory\\_reporting\\_recommendations\\_2015.pdf](https://www.acgs.uk.com/media/10758/acgs_general_genetic_laboratory_reporting_recommendations_2015.pdf).
3. ACMG Board of Directors. ACMG policy statement: updated recommendations regarding analysis and reporting of secondary findings in clinical genome-scale sequencing. *Genet Med* 2015; 17: 68-9.
4. Claustres M, Kožich V, Dequeker E, Fowler B, Hehir-Kwa JY, Miller K, et al. Recommendations for reporting results of diagnostic genetic testing (biochemical, cytogenetic and molecular genetic). *Eur J Hum Genet* 2014; 22: 160-70.
5. Forlenza GP, Calhoun A, Beckman KB, Halvorsen T, Hamdoun E, Zierhut H, et al. Next generation sequencing in endocrine practice. *Mol Genet Metab* 2015 I; 115: 61-71.
6. Green RC, Berg JS, Grody WW, Kalia SS, Korf BR, Martin CL, et al. ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing. *Genet Med* 2013; 15: 565-74.
7. Hannan FM, Newey PJ, Whyte MP, Thakker RV. Genetics of skeletal disorders. *Handb Exp Pharmacol* 2020; 262: 325-51
8. Newey PJ. Clinical genetic testing in endocrinology: current concepts and contemporary challenges. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2019; 91: 587-607.
9. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015; 17: 405-24.
10. van El CG, Cornel MC, Borry P, Hastings RJ, Fellmann F, Hodgson SV, et al. Whole-genome sequencing in health care: recommendations of the European Society of Human Genetics. *Eur J Hum Genet* 2013; 21: 580-4.
11. Westerink J, Visseren FL, Spiering W. Diagnostic clinical genome and exoma sequencing. *N Engl J Med* 2014; 371: 1169.