

✦ Criterios de Clasificación de Variantes y Utilidad Clínica

Clasificación	Criterios Principales	Criterios de Apoyo	Utilidad Clínica
PATOGENICA O ASOCIADA CON LA ENFERMEDAD [+ + +]	<ol style="list-style-type: none"> 1 Variante ampliamente descrita en la literatura, con evidencia contundente de asociación genotipo-fenotipo, y con consenso acerca de su patogenicidad. 2 Cosegregación demostrada con un fenotipo (>10 meiosis). 3 Cosegregación en al menos 2 familias (≤10 meiosis), o presente en al menos 5 casos índice con el mismo fenotipo, y que cumple al menos 2 de los criterios de apoyo: 	<p>A Variante de tipo truncamiento en un gen donde la pérdida de función es un mecanismo probado de patogenicidad. B Estudios funcionales que apoyan la patogenicidad. C Presentación "de novo" originando una nueva enfermedad en la familia (con maternidad y paternidad confirmadas). D Variante "missense" que genera el mismo cambio de aminoácido que una variante previamente descrita como patogénica. E Variante con muy baja frecuencia alélica/ausente en poblaciones control (MAF<0.001%).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Valor clínico predictivo. • Información clínica. • Consejo genético. • Recomendado estudio familiar.
MUY POSIBLEMENTE ASOCIADA CON LA ENFERMEDAD [+ +]	<ol style="list-style-type: none"> 1 Variante de tipo truncamiento en un gen donde la pérdida de función es un mecanismo probado de patogenicidad que explica el fenotipo del paciente, y que cumple al menos 1 criterio de apoyo: 2 Variante missense/inserción o delección "in frame" en zona no repetitiva de un gen con asociación genotipo-fenotipo demostrada que explica la enfermedad del paciente, y cumple al menos 2 criterios de apoyo: 	<p>A Estudios funcionales que apoyan la patogenicidad. B Presentación "de novo" originando una nueva enfermedad en la familia (con maternidad y paternidad confirmadas). C Afecta a un residuo en donde previamente se han identificado otras variantes patogénicas (hot spot mutacional); o se localiza en un dominio funcional o región relevante de la proteína. D Variante con muy baja frecuencia alélica/ausente en poblaciones control (MAF<0.001%). E Cosegregación probable en al menos una familia, o en varios casos índice, pero que no cumple los criterios para considerarla patogénica.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Valor clínico predictivo. • Consejo genético (información sobre penetrancia y expresividad incompleta). • Recomendado estudio familiar.
POSIBLEMENTE ASOCIADA CON LA ENFERMEDAD [+ ?]	<ol style="list-style-type: none"> 1 Variante de tipo truncamiento con muy baja frecuencia alélica/ausente en poblaciones control (MAF<0.001%), que afecta a un gen en donde la pérdida de función no es un mecanismo patogénico establecido, o no cumple los criterios para considerarla patogénica. 2 Variante intrónica fuera de la región de consenso del gen, para la que los predictores bioinformáticos coinciden en que afectaría al mecanismo de "splicing". 3 Variante "missense"/inserción o delección "in frame" en zona no repetitiva de un gen que no cumple los criterios para considerarla patogénica/probablemente patogénica, pero sí cumple al menos 3 de los criterios de apoyo: 	<p>A Variante con muy baja frecuencia alélica/ausente en poblaciones control (MAF<0.001%). B Presentación "de novo" originando una nueva enfermedad en la familia (con maternidad y paternidad NO confirmadas). C Fenotipo del paciente e historia familiar sugieren una enfermedad explicada por mutaciones en el gen (gen con asociación fenotipo-genotipo documentada). D Estudios bioinformáticos coinciden en que sería deletérea. E Localizada en "hot-spot" mutacional, dominio funcional, o región relevante de la proteína. F Descrita en al menos 2 individuos no relacionados que presentan el mismo fenotipo.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Por el momento, SIN valor clínico predictivo. • Evaluación de cosegregación puede ser útil para definir la patogenicidad.
PATOGENICIDAD DESCONOCIDA [?]	<ol style="list-style-type: none"> 1 Variante con información contradictoria acerca de su patogenicidad. 2 Variantes que no cumplen criterios para ser incluidas en otra categoría de la clasificación. 		<ul style="list-style-type: none"> • SIN valor clínico predictivo. • Evaluación de cosegregación, si hay familiares afectados, según criterio del médico tratante (sólo para investigación).
POSIBLEMENTE NO ASOCIADA CON LA ENFERMEDAD [- ?]	<ol style="list-style-type: none"> 1 La frecuencia alélica de la variante en poblaciones control es mayor que la esperada para la enfermedad, o presenta una MAF >0.05%. 2 Ausencia de cosegregación de la variante con el fenotipo en al menos 1 familia. 3 Cumplimiento de al menos 2 de los criterios de apoyo: 	<p>A Variante de tipo "missense" en un gen en donde sólo las variantes de tipo truncamiento han demostrado ser causa de enfermedad. B Estudio funcional que demuestre que la variante no altera la estructura-función de la proteína que codifica. C Predictores bioinformáticos coincidentes en que la variante no alteraría la función de la proteína (se incluyen variantes de tipo "splicing" fuera de la zona de consenso). D Inserciones/delecciones "in frame" en una región repetitiva del gen sin función conocida. E Presencia de la variante en homocigosis en población control.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • SIN valor clínico predictivo. • NO recomendada su inclusión en el estudio familiar (sólo para investigación).
NO ASOCIADA CON LA ENFERMEDAD [- -]	<ol style="list-style-type: none"> 1 MAF >5% en cualquiera de las bases de datos utilizadas como controles. 2 Variante previamente descrita, con evidencia contundente y consenso acerca de su benignidad, sin datos contradictorios en la literatura. 3 Ausencia de cosegregación con la enfermedad descrita en al menos 2 familias. 4 Cumplimiento de al menos dos de los criterios de apoyo: 	<p>A Frecuencia alélica mayor que la esperada para la enfermedad, o MAF >0.05%. B Ausencia de cosegregación de la variante con el fenotipo en al menos 1 familia. C Estudio funcional que demuestre que la variante no altera la estructura-función de la proteína que codifica. D Presencia de la variante en sujetos sanos (no afectados) a una edad en la cual la enfermedad debería ser completamente penetrante (la variante debe estar en homocigosis en enfermedades de herencia recesiva, o en hemicigosis en enfermedades ligadas a X).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • BENIGNAS • NO deben ser incluidas en el estudio familiar.