



Informació tècnica

Utilitat

Identificar les variants genètiques relacionades amb la sospita clínica d'un trastorn hereditari del teixit connectiu.

Estudi dels Trastorns Hereditaris del Teixit Connectiu

Els trastorns hereditaris del teixit connectiu (HDCT, de l'anglès Heritable Disorders of Connective Tissue) estan causats per defectes en els gens que codifiquen per components primaris del teixit connectiu, com el col·lagen i l'elastina. En general, les HDCT són un grup complex clínica i genèticament que comprèn diferents subtipus i es caracteritza per hipermobilitat articular, hiperextensibilitat de la pell i fragilitat tissular associada també a sagnat mucocutani. Alguns dels HDCT més coneguts són: Síndromes d'Ehlers Danlos (que té 13 subtipus diferents), Síndrome de Marfan i similar, Síndrome de Loeys Dietz, Osteogènesi imperfecta i Síndrome de Stickler.

Els HDCT poden estar associats a un major risc hemorràgic degut a la fragilitat dels teixits connectius a la pell, els teixits subcutanis i les parets dels vasos sanguinis. Aquesta fragilitat pot pertorbar les barreres anatòmiques o fisiològiques normals contra el sagnat, la qual cosa resulta en una major propensió als hematomes i hemorràgies.

L'estudi genètic d'aquestes patologies proporciona informació crucial per establir un diagnòstic precís i una classificació acurada. Addicionalment, permet dur a terme un assessorament genètic, millorar el pronòstic i maneig d'aquests pacients, i contribuir a la investigació i al desenvolupament de teràpies.

Mètode

Seqüenciació de l'exoma complet (Whole Exome Sequencing; WES) per a la identificació de variants patogèniques. L'estudi de la WES es basa en la captura de DNA fragmentat, provinent de sang total, a partir de la hibridació de sondes específiques. Aquesta prova permet la seqüenciació de tot l'exoma humà, que comprèn les regions genòmiques codificants (exons) per a proteïnes i les regions intròniques flanquejants de tots els gens. A continuació, s'utilitza un panell de gens virtual seleccionat en funció de la patologia d'estudi (veure apartat panell de gens) per limitar i acotar l'anàlisi genètic a aquells gens relacionats amb el fenotip del pacient.

Especialment en l'estudi de fenotips complexos o en el cas d'una difícil valoració de les variants identificades es recomana l'anàlisi de trios (pacient i dos familiars directes). Aquesta estratègia pot simplificar i reforçar les anàlisis, oferint informació sobre l'herència de la malaltia.

Per últim, la/es mutació/ns candidates detectades per NGS es recomproven per seqüenciació tradicional de Sanger, per tal d'arribar a un resultat inequívoc. Probablement serà necessari el disseny de primers específics per analitzar la regió concreta on es troba la variant.

En el cas de no identificar cap mutació candidata a ser causant (o potencialment causant) de la patologia s'informarà i discutirà amb l'equip mèdic sol·licitant la possibilitat de realitzar estudis complementaris.

Panell de gens

L'estudi genètic dels HDCT analitza 93 gens. El gens del panell s'han seleccionat acuradament a partir de la literatura científica, les bases de dades de mutacions i l'experiència pròpia. És important destacar que aquest panell s'actualitza periòdicament en funció dels coneixements vigents permetent modificar la selecció de gens candidats i reanalitzar els resultats. Tanmateix, sota petició del facultatiu responsable, es poden analitzar altres gens que no es contemplen al panell virtual i que poden estar relacionats amb característiques clíniques determinades. Això és possible gràcies a la seqüenciació completa de l'exoma.

Trastorns hereditaris del teixit conjuntiu

<i>ABCC6</i>	<i>B4GALT6</i>	<i>COL4A1</i>	<i>FBN2</i>	<i>MYLK</i>	<i>SLC39A13</i>
<i>ABL1</i>	<i>B4GALT7</i>	<i>COL4A2</i>	<i>FKBP10</i>	<i>NOTCH1</i>	<i>SMAD2</i>
<i>ACTA2</i>	<i>BGN</i>	<i>COL5A1</i>	<i>FKBP14</i>	<i>P3H1</i>	<i>SMAD3</i>
<i>ADAMTS10</i>	<i>BMP1</i>	<i>COL5A2</i>	<i>FLNA</i>	<i>PLOD1</i>	<i>SMAD6</i>
<i>ADAMTS17</i>	<i>C1R</i>	<i>COL6A1</i>	<i>GGCX</i>	<i>PLOD3</i>	<i>SP7</i>
<i>ADAMTS2</i>	<i>C1S</i>	<i>COL6A2</i>	<i>GORAB</i>	<i>PPIB</i>	<i>SPARC</i>
<i>ADAMTSL2</i>	<i>CBS</i>	<i>COL6A3</i>	<i>IFITM5</i>	<i>PRDM5</i>	<i>TGFB2</i>
<i>ADAMTSL4</i>	<i>CHST14</i>	<i>CREB3L1</i>	<i>IPO8</i>	<i>PRKG1</i>	<i>TGFB3</i>
<i>AEBP1</i>	<i>CHST3</i>	<i>CRTAP</i>	<i>LOX</i>	<i>PYCR1</i>	<i>TGFBR1</i>
<i>ALDH18A1</i>	<i>COL11A1</i>	<i>DLG4</i>	<i>LTBP1</i>	<i>RIN2</i>	<i>TGFBR2</i>
<i>ATP6V0A2</i>	<i>COL11A2</i>	<i>DSE</i>	<i>LTBP4</i>	<i>ROBO3</i>	<i>TMEM38B</i>
<i>ATP6V1A</i>	<i>COL12A1</i>	<i>DSE</i>	<i>MBTPS2</i>	<i>SERPINF1</i>	<i>TNXB</i>
<i>ATP6V1E1</i>	<i>COL1A1</i>	<i>EFEMP2</i>	<i>MED12</i>	<i>SERPINH1</i>	<i>TPSAB1</i>
<i>ATP7A</i>	<i>COL1A2</i>	<i>ELN</i>	<i>MFAP5</i>	<i>SKI</i>	<i>WNT1</i>
<i>B3GALT6</i>	<i>COL2A1</i>	<i>FBLN5</i>	<i>MYH11</i>	<i>SLC2A10</i>	<i>ZNF469</i>
<i>B3GAT3</i>	<i>COL3A1</i>	<i>FBN1</i>			

Limitacions

Aquesta prova no detecta:

- Variants estructurals com inversions complexes
- Conversions genètiques
- Translocacions equilibrades
- Expansions repetitives de nucleòtids
- Variants en regions intròniques profundes.

És possible que aquesta prova no detecti de manera fiable:

- Indels superiors a 50 pb
- Supressions o duplicacions d'exons únics
- Variants dins de regions pseudogèniques/segments duplicats.

Valors de referència

No aplica.

Algoritme diagnòstic

No aplica.

Temps de resposta

3 mesos.

Informació sobre l'espècimen

Mostra: Sang total

Tub: Tub EDTA K3 5-10 ml si es tracta d'una mostra de sang

Volum mínim imprescindible: 3 ml

Estabilitat:

- A temperatura ambient: 4 dies
- En refrigeració: 10 dies

Instruccions de transport: Preferiblement a temperatura ambient

Motiu de rebuig: Mostra coagulada i/o incorrectament identificada.

Altres tipus de mostres acceptades:

- DNA purificat, mínim 300 ng (30 ng/ μ L).
- Mucosa bucal: contactar amb el laboratori per consultar especificacions de recollida de la mostra.

Informació administrativa

Codi BST: 70828

Codi BST antic: LRD2829

Descripció de la prova: Estudi Exoma Complet

Sinònims: Seqüenciació de l'exoma complet, WES, estudi molecular de malalties amb base genètica.

Secció: Coagulopaties Congènites.

Tarifa BST: Consultar les tarifes actualitzades [aquí](#).

En el full de petició d'estudi molecular s'ha de marcar la casella **Altres**, especificar que es vol estudiar l'exoma complet i omplir (adjuntar) les dades fenotípiques de les que es disposi.

Perfils: 70828

Referències

- VanderJagt K, Butler MG. Ehlers-Danlos syndrome and other heritable connective tissue disorders that impact pregnancies can be detected using next-generation DNA sequencing. Arch Gynecol Obstet. 2019 Sep;300(3):491-493. doi: 10.1007/s00404-019-05226-5. Epub 2019 Jun 27. PMID: 31250196; PMCID: PMC8034485.
- Ritelli M, Colombi M. Molecular Genetics and Pathogenesis of Ehlers-Danlos Syndrome and Related Connective Tissue Disorders. Genes (Basel). 2020 May 13;11(5):547. doi: 10.3390/genes11050547. PMID: 32414079; PMCID: PMC7288446.
- Ellington M, Francomano CA. Chiari I Malformations and the Heritable Disorders of Connective Tissue. Neurosurg Clin N Am. 2023 Jan;34(1):61-65. doi: 10.1016/j.nec.2022.09.001. PMID: 36424065.
- Malfait F, Francomano C, Byers P, Belmont J, Berglund B, Black J, Bloom L, Bowen JM, Brady AF, Burrows NP, Castori M, Cohen H, Colombi M, Demirdas S, De Backer J, De Paepe A, Fournel-Gigleux S, Frank M, Ghali N, Giunta C, Grahame R, Hakim A, Jeunemaitre X, Johnson D, Juul-Kristensen B, Kapferer-

EXOMA COMPLET: TRASTORNS HEREDITARIS DEL TEIXIT CONNECTIU

Seebacher I, Kazkaz H, Kosho T, Lavallee ME, Levy H, Mendoza-Londono R, Pepin M, Pope FM, Reinstein E, Robert L, Rohrbach M, Sanders L, Sobey GJ, Van Damme T, Vandersteen A, van Mourik C, Voermans N, Wheeldon N, Zschocke J, Tinkle B. The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2017 Mar;175(1):8-26. doi: 10.1002/ajmg.c.31552. PMID: 28306229.

- Protocolo Nextera Flex for Enrichment Reference Guide (1000000048041) de Illumina.

Base de dades de mutacions

- Human Gene Mutation Database: <http://www.hgmd.cf.ac.uk>
- Leiden Open Variation Database: <https://databases.lovd.nl/shared/genes>
- Genome Aggregation Database: <https://gnomad.broadinstitute.org>
- 1000 Genomes Database: <https://www.internationalgenome.org>