



Informació clínica

Els Trastorns plaquetaris congènits (TPC) són un grup heterogeni de malalties rares causades per mutacions en gens relacionats amb la formació i/o funció de les plaquetes. Els TPC més comuns inclouen la Síndrome de Bernard Soulier, causada per mutacions a *GP1BA*, *GP1BB* i *GP9*, i la Trombastenia de Glanzman, causada per mutacions a *ITGA2B* i *ITGB3*. Actualment, s'han reconegut al voltant de 60 tipus de TPC causats per defectes moleculars en més de 70 gens diferents. Els TPC alteren l'hemostàsia primària i estan associats a una major susceptibilitat al sagnat. Es poden manifestar amb un ampli espectre de símptomes hemorràgics sent el més comú el sagnat mucocutani com l'epistaxi o la menorràgia. Addicionalment, alguns TPC es poden associar amb característiques sindròmiques específiques, com la pèrdua auditiva, la malaltia renal o l'albinisme, mentre que altres poden predisposar al desenvolupament de tumors malignes.

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.

Indicació d'estudi

Confirmació de la sospita clínica o analítica de la patologia. Aquesta prova està especialment indicada en el cas de malalties amb diferents gens candidats o amb un fenotip sense base genètica clara.

Utilitat diagnòstica

Identificar les variants genètiques relacionades amb sospita clínica d'un trastorn hemorràgic hereditari.

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 TPC analitza 87 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 es possible gràcies a la seqüenciació completa de l'exoma.

Panell Trastorns plaquetaris congènits

| | | | | | |
|-----------------|---------------|---------------|----------------|-----------------|----------------|
| <i>ABCC4</i> | <i>CDC42</i> | <i>GP1BA</i> | <i>ITGB3</i> | <i>PLAU</i> | <i>STXBP2</i> |
| <i>ABCG5</i> | <i>CYCS</i> | <i>GP1BB</i> | <i>KDSR</i> | <i>PRKACG</i> | <i>TBXA2R</i> |
| <i>ABCG8</i> | <i>DIAPH1</i> | <i>GP5</i> | <i>LYST</i> | <i>PTGS1</i> | <i>TBXAS1</i> |
| <i>ACTB</i> | <i>DTNBP1</i> | <i>GP6</i> | <i>MASTL</i> | <i>PTPRJ</i> | <i>THBD</i> |
| <i>ACTN1</i> | <i>EFL1</i> | <i>GP9</i> | <i>MECOM</i> | <i>RAP1B</i> | <i>THPO</i> |
| <i>ADAMTS13</i> | <i>EPHB2</i> | <i>HOXA11</i> | <i>MEIS1</i> | <i>RASGRP2</i> | <i>TPM4</i> |
| <i>ANKRD26</i> | <i>ETV6</i> | <i>HPS1</i> | <i>MPIG6B</i> | <i>RBM8A</i> | <i>TRPM7</i> |
| <i>ANO6</i> | <i>FERMT3</i> | <i>HPS3</i> | <i>MPL</i> | <i>RNU4ATAC</i> | <i>TUBA4A</i> |
| <i>AP3B1</i> | <i>FLI1</i> | <i>HPS4</i> | <i>MYH9</i> | <i>RUNX1</i> | <i>TUBB1</i> |
| <i>AP3D1</i> | <i>FLNA</i> | <i>HPS5</i> | <i>NBEA</i> | <i>SLFN14</i> | <i>VIPAS39</i> |
| <i>ARPC1B</i> | <i>FYB1</i> | <i>HPS6</i> | <i>NBEAL2</i> | <i>SRC</i> | <i>VPS33B</i> |
| <i>BLOC1S3</i> | <i>GATA1</i> | <i>IKZF5</i> | <i>ORAI1</i> | <i>SRP54</i> | <i>VWF</i> |
| <i>BLOC1S5</i> | <i>GBA</i> | <i>ITGA2</i> | <i>P2RY12</i> | <i>STIM1</i> | <i>WAS</i> |
| <i>BLOC1S6</i> | <i>GFI1B</i> | <i>ITGA2B</i> | <i>PLA2G4A</i> | <i>STX11</i> | <i>WIPF1</i> |
| <i>CD36</i> | <i>GNE</i> | <i>GALE</i> | | | |

Limitacions

Aquesta prova no detecta:

- Variants estructurals com inversions complexes
- Conversions genètiques
- Translocacions equilibrades
- Expansions repetitives de nucleòtids

LRD2829

Estudi Exoma Complet

- Variants en regions intròniques profundes.

És possible que aquesta prova no detecti de manera fiable:

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

Valors de referència

No aplica

Algoritme diagnòstic

No aplica

Temps de resposta

8 setmanes

Informació de 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). El volum recomanat és un mínim de 60 μ l
- Mucosa bucal: contactar amb el laboratori per consultar especificacions de recollida de la mostra

Informació administrativa

Codi BST: 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 clicant [aquí](#).

LRD2829

Estudi Exoma Complet

Al 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.

Referències

- Palma-Barqueros V, Revilla N, Sánchez A, Zamora Cánovas A, Rodríguez-Alén A, Marín-Quílez A, González-Porras JR, Vicente V, Lozano ML, Bastida JM, Rivera J. Inherited Platelet Disorders: An Updated Overview. *Int J Mol Sci.* 2021 Apr 26;22(9):4521. doi: 10.3390/ijms22094521. PMID: 33926054; PMCID: PMC8123627.
- 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>

Qualitat

El BST té les certificacions ISO 9001, ISO 14001, OSHAS 18001 i el segell d'Excel·lència Europea 500+, segueix els estàndards d'Accreditació en Transfusió Sanguínia CAT i les recomanacions de Good Practice Guidelines (GPG).