

ANEMIAS Y METABOLISMO DEL HIERRO

Estudios genéticos dirigidos a anemias hereditarias y enfermedades del metabolismo férrico

Servicios

Anemias

Panel Global de Anemias y Metabolismo del Hierro [291 genes] PAG 04

Panel de Anemias Hemolíticas Hereditarias [115 genes] PAG 06

Alfa-Talasemia [2 genes]

Beta-Talasemia [1 gen]

Anemia Falciforme [1 gen]

Panel de Esferocitosis/Eliptocitosis [7 genes]

Panel de Eritroenzimopatías [2 genes]

Panel de Anemias Aplásicas [91 genes] PAG 09

Panel de Anemia de Fanconi [22 genes]

Panel de Disqueratosis Congénita [16 genes]

Panel Síndrome de Diamond-Blackfan [29 genes]

Panel de Anemia Diseritropoyética [9 genes] PAG 14

Panel de Anemia Sideroblástica [12 genes] PAG 15

Panel de Anemia Megaloblástica [18 genes] PAG 16

Panel de Eritrocitosis [11 genes] PAG 17

Panel de Porfirias [10 genes] PAG 18

Hemocromatosis y Metabolismo del Hierro

Panel de Hemocromatosis y Enfermedades del Metabolismo Férrico [33 genes] PAG 20

Panel de Hemocromatosis [7 genes] PAG 22

Anemias y Metabolismo del Hierro

[291 genes]

Nuestro panel Global de Anemias y metabolismo del hierro incluye todos los genes presentes en los distintos paneles que componen este portfolio: anemias hemolíticas hereditarias, anemias aplásicas, eritrocitosis familiar, anemia sideroblástica, megaloblástica y diseritropoyética. También están incluidos genes relacionados a porfirias, hemocromatosis y otros desórdenes del metabolismo férrico. Se trata de un grupo de enfermedades heterogéneas, en las que el estudio genético permite su diagnóstico diferencial. También es de utilidad cuando se sospecha de una etiología multigénica.

Incluye genes prioritarios con una clara asociación con estas enfermedades, genes secundarios donde la evidencia es más baja, y los genes candidatos (interesante en proyectos de investigación).

Indicación de estudio genético:

- El estudio genético global está indicado para la investigación exhaustiva de anemias hereditarias y del metabolismo del hierro, especialmente en los casos con sospecha de solapamiento fenotípico o donde el diagnóstico no es claro.

Panel Global de Anemias y Metabolismo del Hierro [291 genes]

ABCB6	CD27	DNM2	GALT	IL2RA	NOP10NRAS	RPL5	SLC11A2	TNFRSF13C
ABCB7	CD3G	EFL1	GATA1	IL2RB	NT5C3A	RPL9	SLC19A2	TNFRSF4
ABCG8	CD40LG	EGLN1	GATA2	IRAK4	PALB2	RPL11	SLC25A38	TP53
ACD	CD46	EIF2AK3	GCLC	JAGN1	PARN	RPL15	SLC2A1	TPI1
ACTB	CD59	ELANE	GF11	JAK2	PFKM	RPL17	SLC37A4	TPMT
ADA	CD81	EPAS1	GIF	KCNN4	PGK1	RPL18	SLC46A1	TREX1
ADA2	CDAN1	EPB41	GINS1	KDM6A	PGM3	RPL19	SLC4A1	TRNT1
ADAMTS13	CFB	EPB42	GLRX5	KIF23	PHGDH	RPL26	SLC40A1	TSR2
ADAR	CFH	EPO	GP1BA	KLF1	PIEZO1	RPL27	SLX4	TTC7A
AK1	CFHR1	EPOR	GPI	KMT2D	PIGA	RPL31	SMARCD2	UBE2T
AK2	CFHR3	ERCC4	GPX1	KRAS	PIGM	RPL35	SPTA1	UMPS
ALAD	CFI	FANCA	GSR	LAMTOR2	PIGT	RPL35A	SPTB	UROD
ALAS2	CIITA	FANCB	GSS	LARS2	PKLR	RPS10	SRP54	UROS
ALDOA	CLPB	FANCC	GYPC	LAT	PNP	RPS15	SRP72	USB1
AMN	COL4A1	FANCD2	HAMP	LCAT	PPOX	RPS15A	STAT1	VHL
ANGPT1	COX4I2	FANCE	HAX1	LMBRD1	PRDX1	RPS17	STAT3	VPS13B
ANK1	CP	FANCF	HBA1	LPIN2	PRF1	RPS19	STAT4	VPS45
AP3B1	CPOX	FANCG	HBA2	LRBA	PRKCD	RPS20	STEAP3	WAS
ATP11C	CR2	FANCI	HBB	LYST	PTPN22	RPS24	STIM1	WDR1
ATP7B	CSF2RA	FANCL	HEPH	MAD2L2	PUS1	RPS26	STK4	WFS1
B2M	CSF3R	FANCM	HFE	MKL1	RAB27A	RPS27	STN1	WIPF1
BMP2	CTC1	FAS	HJV	MMACHC	RAC2	RPS27A	TAZ	WRAP53
BMP6	CTLA4	FASLG	HK1	MMADHC	RAD51	RPS28	TCIRG1	XIAP
BPGM	CTSC	FCGR2A	HLA-DRB1	MS4A1	RAD51C	RPS29	TCN2	XRCC2
BRCA1	CUBN	FCGR2B	HMBS	MTHFD1	RAG1	RPS7	TERC	YARS2
BRCA2	CXCR2	FECH	HMOX1	MTR	RAG2	HPRT1	TERT	ZAP70
BRIP1	CXCR4	FOXP3	HOXA11	MTRR	RASGRP1	RTEL1	TF	
BTNL2	DCLRE1B	FTCD	HP	NBN	RFWD3	RUNX1	TFR2	
C15orf41	DGKE	FTH1	HSPA9	NFKB1	RFX5	SAMD9	THBD	
C3	DHFR	FTL	HYOU1	NFKB2	RFXANK	SAMD9L	TINF2	
CASK	DKC1	FUT1	ICOS	NHLRC2	RFXAP	SBDS	TMPRSS6	
CASP10	DNAJC21	G6PC3	IFNG	NHP2	RHAG	SEC23B	TNFAIP3	
CD19	DNASE1	G6PD	IFNGR2	NLRP1	RMRP	SH2B3	TNFRSF13B	

Exoma. Tiempo de respuesta: 5 semanas

Anemias Hemolíticas Hereditarias

[115 genes]

Las anemias hemolíticas hereditarias constituyen un conjunto de enfermedades compuesto por tres grupos:

- Hemoglobinopatías
- Membranopatías
- Eritroenzimopatías

Las hemoglobinopatías están relacionadas con alteraciones genéticas en los *loci* alfa (genes *HBA1* y *HBA2*) y beta (*HBB*) que determinan la estructura de la hemoglobina adulta. Distintas combinaciones de genotipos en estos genes causan una amplia variabilidad de hemoglobinopatías, incluidas las **talasemias, anemia falciforme y otras hemoglobinopatías raras**. La mayoría de estas enfermedades se puede diagnosticar con técnicas analíticas, sin embargo, el estudio genético tiene un papel importante en la confirmación etiológica, manejo clínico, screening familiar y consejo genético reproductivo de las familias afectadas.

El segundo grupo es formado por dos enfermedades denominadas membranopatías: **esferocitosis y eliptocitosis hereditarias**. El diagnóstico genético está recomendado como test para confirmar el diagnóstico y excluir diagnósticos diferenciales. También se ha propuesto mediante correlación genotipo-fenotipo que mutaciones en determinados genes relacionados producirían anemias más severas o mayor necesidad de esplenectomías, como se ha descrito en pacientes afectados con esferocitosis hereditarias con variantes en *ANK1*.

El grupo de **eritroenzimopatías** está formado respectivamente por las **deficiencias de G6PD y de piruvato quinasa (PK)**. El diagnóstico de estas enfermedades está basado en la detección de la actividad enzimática reducida, seguido de la confirmación molecular. Como ocurre en todas las anemias hemolíticas, el consejo genético y la identificación precoz de portadores en riesgo es esencial para el manejo de estas enfermedades.

En los casos donde la investigación hematológica permite orientar la solicitud de pruebas específicas de acuerdo con el fenotipo, puede considerarse el estudio dirigido.

Indicación de estudio genético:

- El estudio genético ampliado con el Panel de Anemias Hemolíticas Hereditarias está indicado para confirmación etiológica.
- El estudio genético ayuda en el screening familiar y es una herramienta clave si se planifica tener descendencia (consejo genético reproductivo).
- El diagnóstico prenatal o preimplantacional puede aplicarse en caso de que se identifiquen variantes causales.
- En los casos donde la investigación hematológica permite orientar la solicitud de pruebas específicas de acuerdo con el fenotipo, puede considerarse el estudio dirigido.

Rendimiento del estudio genético:

Diferentes estudios han evaluado la probabilidad de detectar una variante causal en cohortes de pacientes con anemias hemolíticas hereditarias. En estudios incluyendo pacientes con diferentes tipos de anemias hemolíticas crónicas, el diagnóstico molecular alcanzó el 45-70% de los casos.

Panel de Anemia Hemolítica Hereditaria [115 genes]

<i>ABCB6</i>	<i>C3</i>	<i>CFI</i>	<i>FCGR2B</i>	<i>HBA1</i>	<i>LAT</i>	<i>PGM3</i>	<i>RFXANK</i>	<i>TNFRSF13B</i>
<i>ABCG8</i>	<i>CASK</i>	<i>CIITA</i>	<i>FECH</i>	<i>HBA2</i>	<i>LCAT</i>	<i>PIEZO1</i>	<i>RFXAP</i>	<i>TNFRSF13C</i>
<i>ADA</i>	<i>CASP10</i>	<i>COL4A1</i>	<i>FOXP3</i>	<i>HBB</i>	<i>LRBA</i>	<i>PIGA</i>	<i>RHAG</i>	<i>TNFRSF4</i>
<i>ADAMTS13</i>	<i>CD19</i>	<i>CPOX</i>	<i>G6PD</i>	<i>HK1</i>	<i>MS4A1</i>	<i>PIGM</i>	<i>SLC2A1</i>	<i>TPI1</i>
<i>ADAR</i>	<i>CD3G</i>	<i>CR2</i>	<i>GALT</i>	<i>HLA-DRB1</i>	<i>NBN</i>	<i>PIGT</i>	<i>SLC4A1</i>	<i>TREX1</i>
<i>AK1</i>	<i>CD40LG</i>	<i>CTLA4</i>	<i>GATA1</i>	<i>HMOX1</i>	<i>NFKB1</i>	<i>PKLR</i>	<i>SPTA1</i>	<i>TTC7A</i>
<i>ALAD</i>	<i>CD46</i>	<i>DGKE</i>	<i>GCLC</i>	<i>ICOS</i>	<i>NFKB2</i>	<i>PNP</i>	<i>SPTB</i>	<i>UROD</i>
<i>ALDOA</i>	<i>CD59</i>	<i>DNASE1</i>	<i>GP1BA</i>	<i>IL2RA</i>	<i>NHLRC2</i>	<i>PRKCD</i>	<i>STAT1</i>	<i>UROS</i>
<i>ANK1</i>	<i>CD81</i>	<i>EPB41</i>	<i>GPI</i>	<i>IL2RB</i>	<i>NLRP1</i>	<i>PTPN22</i>	<i>STAT3</i>	<i>WAS</i>
<i>ATP11C</i>	<i>CFB</i>	<i>EPB42</i>	<i>GPX1</i>	<i>KCNN4</i>	<i>NRAS</i>	<i>RAG1</i>	<i>STAT4</i>	<i>WIPF1</i>
<i>ATP7B</i>	<i>CFH</i>	<i>FAS</i>	<i>GSR</i>	<i>KDM6A</i>	<i>NT5C3A</i>	<i>RAG2</i>	<i>STIM1</i>	<i>ZAP70</i>
<i>BPGM</i>	<i>CFHR1</i>	<i>FASLG</i>	<i>GSS</i>	<i>KMT2D</i>	<i>PFKM</i>	<i>RASGRP1</i>	<i>THBD</i>	
<i>BTNL2</i>	<i>CFHR3</i>	<i>FCGR2A</i>	<i>GYPC</i>	<i>KRAS</i>	<i>PGK1</i>	<i>RFX5</i>	<i>TNFAIP3</i>	

Exoma. Tiempo de respuesta: 5 semanas

Hemoglobinopatías pruebas y métodos:

Alfa-Talasemia. HBA1 y HBA2 (2 genes)	SANGER
Alfa-Talasemia. MLPA HBA1 y HBA2	MLPA
Beta-Talasemia. HBB (1 gen)	SANGER
Beta-Talasemia. MLPA HBB	MLPA
Anemia Falciforme. HBB (1 gen)	SANGER

Mebranopatías pruebas y métodos:

Panel de Esferocitosis / Eliptocitosis (7 genes)

EXOMA

Eritroenzimopatías pruebas y métodos:

Panel de Eritroenzimopatías (2 genes)

EXOMA

Déficit de Glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa. G6PD (1 gen)

SANGER

Anemias Aplásicas

[91 genes]

La anemia aplásica es un trastorno caracterizado por pancitopenia en sangre periférica (disminución del número de eritrocitos, linfocitos y plaquetas) como resultado de la disminución de los precursores hematopoyéticos en la médula ósea. La anemia se ve acompañada de leucopenia y trombocitopenia, y en un 15% de los casos, se desarrolla a partir de un trastorno hereditario.

Este panel es un estudio amplio dirigido a investigación de variantes germinales asociadas al desarrollo de anemia aplásica. La mayoría de los trastornos genéticos en línea germinal que causan fallo de medula ósea se caracterizan por una alta predisposición para desarrollar neoplasias hematológicas. El diagnóstico genético precoz permite un seguimiento individualizado y una terapia adaptada.

Las principales causas genéticas de anemia aplásica son la anemia de Fanconi, la anemia disetritropoyética y la disqueratosis congénita, aunque con menos frecuencia también se ha asociado a la anemia de Diamond-Blackfan, entre otras, incluyendo formas sindrómicas y no sindrómicas.

Indicación de estudio genético:

- Este estudio genético ampliado está recomendado con fines de confirmación etiológica en línea germinal.
- El estudio ampliado debe considerarse en los casos con diagnóstico clínico borderline o con sospecha de solapamiento fenotípico, en las cuales exista la posibilidad de múltiples etiologías.
- Es una herramienta clave para el screening familiar y si se planifica tener descendencia (consejo genético reproductivo) en variantes germinales.

Rendimiento del estudio genético:

El rendimiento del estudio genético por panel ampliado de NGS en cohortes con pacientes con causa germinal de anemia aplásica todavía es indeterminado.

- How will next generation sequencing (NGS) improve the diagnosis of congenital hemolytic anemia? Bianchi P, Vercellati C, Fermo E. Ann Transl Med. 2020 Mar;8(6):268
- Risinger M, Emberesh M, Kalfa TA. Rare Hereditary Hemolytic Anemias: Diagnostic Approach and Considerations in Management. Hematol Oncol Clin North Am. 2019 Jun;33(3):373-392
- Shefer Averbuch N et al. Targeted next generation sequencing for the diagnosis of patients with rare congenital anemias. Eur J Haematol. 2018 Sep;101(3):297-304
- Russo R et al. Multi-gene panel testing improves diagnosis and management of patients with hereditary anemias. J Hematol. 2018 May;93(5):672-682

Panel de Anemias Aplásicas [91 genes]

ACD	DCLRE1B	FANCE	KLF1	RAD51	RPL35	RPS26	SLX4	WRAP53
ADA2	DKC1	FANCF	KIF23	RAD51C	RPL35A	RPS27	SRP54	XIAP
ALAS2	DNAJC21	FANCG	LPIN2	RFWD3	RPL5	RPS27A	SRP72	XRCC2
BRCA1	EFL1	FANCI	MAD2L2	RPL11	RPL9	RPS28	STN1	
BRCA2	ELANE	FANCL	NBN	RPL15	RPS10	RPS29	TCIRG1	
BRIP1	EPO	FANCM	NHP2	RPL17	RPS15	RPS7	TERC	
C15orf41	ERCC4	GATA1	NOP10	RPL18	RPS15A	RTEL1	TERT	
CDAN1	FANCA	GATA2	PALB2	RPL19	RPS17	SAMD9	TINF2	
CD27	FANCB	GFI1	PARN	RPL26	RPS19	SAMD9L	TSR2	
COX4I2	FANCC	HOXA11	PIGA	RPL27	RPS20	SBDS	UBE2T	
CTC1	FANCD2	IFNG	PRF1	RPL31	RPS24	SEC23B	USB1	

Exoma. Tiempo de respuesta: 5 semanas

Anemia de Fanconi

[22 genes]

La anemia de Fanconi es un síndrome asociado a inestabilidad cromosómica ocasionado por variantes genéticas en proteínas implicadas en la reparación del ADN. Es la causa más frecuente de anemia aplásica, que también se caracteriza por malformaciones congénitas y predisposición a cáncer, principalmente leucemia aguda, síndromes mielodisplásicos y tumores sólidos. Hasta el 30% de los pacientes no presentan anomalías congénitas que hagan sospechar de la enfermedad hasta que debuta con algún tipo de cáncer, siendo el diagnóstico molecular esencial en casos donde exista la sospecha.

Se han descrito hasta 22 genes implicados en la enfermedad y cada uno de ellos representa un grupo de complementación de este síndrome, de los cuales tres representan hasta un 70-80% de los casos descritos. La relevancia clínica de hacer un diagnóstico correcto y temprano está en instituir una terapia adecuada y un manejo de prevención oncológica.

Indicación de estudio genético:

- El estudio genético es importante de cara al diagnóstico, pronóstico y evolución de la enfermedad.
- La detección de la variantes causales permite el screening familiar y el consejo genético, incluso permite orientar sobre la posibilidad de diagnóstico prenatal o preimplantacional.

Rendimiento del estudio genético:

La probabilidad de identificar una variante genética causal en el estudio para Anemia de Fanconi por secuenciación de nueva generación (NGS) es de aproximadamente 70-80%.

Panel de Anemia de Fanconi [22 genes]

BRCA1	ERCC4	FANCC	FANCF	FANCL	PALB2	RFWD3	UBE2T
BRCA2	FANCA	FANCD2	FANCG	FANCM	RAD51	SLX4	XRCC2
BRIP1	FANCB	FANCE	FANCI	MAD2L2	RAD51C		

NGS. Tiempo de respuesta: 5 semanas

- Li Wang & Hong Liu. Pathogenesis of aplastic anemia, Hematology 2019, 24:1, 559-566.
- Shallis RM, Ahmad R, Zeidan AM. Aplastic anemia: Etiology, molecular pathogenesis, and emerging concepts. Eur J Haematol. 2018 Dec;101(6):711-720.
- Shimamura A. Aplastic anemia and clonal evolution: germ line and somatic genetics. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2016 Dec 2;2016(1):74-82.

- Mori M et al. Pathogenic mutations identified by a multimodality approach in 117 Japanese Fanconi anemia patients. Haematologica. 2019 Oct;104(10):1962-1973.
- Solomon PJ et al. A case report and literature review of Fanconi Anemia (FA) diagnosed by genetic testing. Ital J Pediatr. 2015 May 8;41:38.
- Alter BP, Kupfer G. Fanconi anemia. GeneReviews™ [Internet]. Seattle (W A): University of Washington, Seattle; 1993-2013

Disqueratosis Congénita

[16 genes]

La disqueratosis congénita (o Síndrome de Zinsser-Cole-Engman) es la segunda causa de anemia aplásica congénita más prevalente. Está relacionada con variantes en genes que provocan alteraciones en la enzima telomerasa, enzima crucial para el control de la longitud de los telómeros. Se hereda con patrón autosómico dominante (genes *TERC*, *TERT*, *TINF2*, *ACD*, *RTEL1*) o autosómico recesivo (*TERT*, *ACD*, *NHP2*, *NOP10*, *WRAP53*, *RTEL1*, *PARN*) o ligadas al X (gen *DKC1*, que es la forma más prevalente).

Las manifestaciones clínicas son variables y dificultan el diagnóstico clínico asertivo. El fenotipo va desde la tríada clásica de alteración mucocutánea (leucoplaquia, displasia ungueal y pigmentación cutánea reticular) a insuficiencia medular, inmunodeficiencia, fibrosis pulmonar o cirrosis hepática. Presenta predisposición a neoplasias, particularmente en sitios de leucoplasia y gran susceptibilidad a infecciones.

Indicación de estudio genético:

- El estudio genético es importante para confirmación etiológica, screening familiar y consejo genético asertivo dado que existen diferentes patrones de herencia.

Rendimiento del estudio genético:

El diagnóstico molecular en cohortes de pacientes con disqueratosis congénita alcanzó hasta el 60% de los casos. Cuando la sospecha es de herencia ligada al X, el rendimiento de estudio genético puede ser mayor.

Panel de Disqueratosis Congénita [16 genes]

<i>ACD</i>	<i>DCLRE1B</i>	<i>NHP2</i>	<i>PARN</i>	<i>SAMD9</i>	<i>STN1</i>	<i>TERT</i>	<i>USB1</i>
<i>CTC1</i>	<i>DKC1</i>	<i>NOP10</i>	<i>RTEL1</i>	<i>SAMD9L</i>	<i>TERC</i>	<i>TINF2</i>	<i>WRAP53</i>

NGS. Tiempo de respuesta: 5 semanas

- Ballew BJ, Savage SA. Updates on the biology and management of dyskeratosis congenita and related telomere biology disorders. *Expert Rev Hematol*. 2013;6(3):327-337. doi:10.1586/ehm.13.23
- Dokal I, Vulliamy T, Mason P, Bessler M. Clinical utility gene card for: Dyskeratosis congenita - update 2015. *Eur J Hum Genet*. 2015 Apr;23(4).

Síndrome de Diamond-Blackfan

[29 genes]

Síndrome de fallo de médula ósea hereditario muy precoz caracterizado por aplasia de eritrocitos y niveles normales de leucocitos y plaquetas. Está causada mayoritariamente por mutaciones en genes que codifican las proteínas ribosómicas 40S y 60S (genes RP), con patrón de herencia autosómico dominante, aunque las anemias de Diamond-Blackfan relacionadas con *GATA1* y *TSR2* se heredan de manera ligada al cromosoma X. Las mutaciones en el gen *RPS19* son las más frecuentes (25%) y las de *GATA1* que se asocian con anemia severa, son muy raras.

Este fallo medular suele acompañarse de anomalías congénitas y presenta predisposición al desarrollo de tumores hematológicos como síndrome mielodisplásico (SMD) y leucemia mieloide aguda (LMA) así como de tumores sólidos como osteosarcoma y linfoma de Hodgkin.

El signo guía para su diagnóstico es la anemia macrocítica con eritroblastopenia, sin embargo, el diagnóstico definitivo viene determinado por la detección de variantes patogénicas en alguno de los genes relacionados con la enfermedad.

Indicación de estudio genético:

- El estudio genético es importante para confirmación diagnóstica y consejo genético reproductivo.

Rendimiento del estudio genético:

El diagnóstico molecular en cohortes de pacientes con síndrome de Diamond-Blackfan alcanzó el 70-80% de los casos.

Panel Síndrome de Diamond-Blackfan [29 genes]

<i>ADA2</i>	<i>RPL15</i>	<i>RPL26</i>	<i>RPL35A</i>	<i>RPS15</i>	<i>RPS20</i>	<i>RPS27A</i>	<i>TSR2</i>
<i>EPO</i>	<i>RPL17</i>	<i>RPL27</i>	<i>RPL5</i>	<i>RPS15A</i>	<i>RPS24</i>	<i>RPS28</i>	
<i>GATA1</i>	<i>RPL18</i>	<i>RPL31</i>	<i>RPL9</i>	<i>RPS17</i>	<i>RPS26</i>	<i>RPS29</i>	
<i>RPL11</i>	<i>RPL19</i>	<i>RPL35</i>	<i>RPS10</i>	<i>RPS19</i>	<i>RPS27</i>	<i>RPS7</i>	

EXOMA. Tiempo de respuesta: 5 semanas

- Ulirsch JC et al. The Genetic Landscape of Diamond-Blackfan Anemia. *Am J Hum Genet*. 2018 Dec 6;103(6):930-947.
- Da Costa L et al. Molecular approaches to diagnose Diamond-Blackfan anemia: The EuroDBA experience. *Eur J Med Genet*. 2018 Nov;61(11):664-673.
- Da Costa L, Narla A, Mohandas N. An update on the pathogenesis and diagnosis of Diamond-Blackfan anemia. *F1000Res*. 2018 Aug 29;7:F1000 Faculty Rev-1350.

Anemia Diseritropoyética

[9 genes]

Se han descrito cinco tipos de anemias diseritropoyéticas congénitas, en las cuales todos presentan inadecuada eritropoyesis y alteraciones morfológicas particulares en los eritroblastos (diseritropoyesis).

Los síntomas son en parte similares a las anemias hemolíticas, como ictericia, esplenomegalia, anemia, y sobrecarga férrica, a pesar del aumento notable de la actividad eritroide de la médula. El diagnóstico se establece en la infancia y en adultos jóvenes, incluso existen casos diagnosticados en los primeros días de vida.

Nueve genes están implicados en la etiopatogenia de esta enfermedad y en el diagnóstico diferencial, siendo descritos distintos patrones de herencia (autosómica dominante, recesiva y ligada a X). No obstante, hay casos donde no se han identificado variantes causales. El consejo genético reproductivo es posible cuando se identifica una variante patogénica.

Indicación de estudio genético:

- El estudio genético permite establecer el diagnóstico etiológico y manejo adecuado.
- En caso de consejo genético reproductivo en los cuales el riesgo de recurrencia está relacionado con la etiología (patrón de herencia).
- El diagnóstico prenatal o preimplantacional puede aplicarse en caso de que se identifiquen variantes causales.

Rendimiento del estudio genético:

El diagnóstico molecular en cohortes de pacientes con anemia diseritropoyética alcanzó el 50% de los casos.

Panel de Anemia Diseritropoyética [9 genes]

ALAS2	C15orf41	CDAN1	COX4I2	GATA1	KIF23	KLF1	LPIN2	SEC23B
-------	----------	-------	--------	-------	-------	------	-------	--------

NGS. Tiempo de respuesta: 5 semanas

- Hamada M et al. Whole-exome analysis to detect congenital hemolytic anemia mimicking congenital dyserythropoietic anemia. *Int J Hematol.* 2018 Sep;108(3):306-311.
- Moreno-Carralero MI et al. Clinical and genetic features of congenital dyserythropoietic anemia (CDA). *Eur J Haematol.* 2018 Sep;101(3):368-378.
- Iolascon A, Esposito MR, Russo R. Clinical aspects and pathogenesis of congenital dyserythropoietic anemias: from morphology to molecular approach. *Haematologica.* 2012 Dec;97(12):1786-94.

Anemia Sideroblástica

[12 genes]

La anemia sideroblástica es un trastorno caracterizado por la presencia de sideroblastos en anillo, un tipo de eritroblastos en los que se acumula hierro en forma de anillo perinuclear en las mitocondrias de células precursoras de neuronas y eritrocitos. En sangre periférica se observan eritrocitos con cuerpos de Pappenheimer (partículas de hierro).

Esta enfermedad puede manifestarse afectando solo al sistema sanguíneo, siendo la forma más frecuente debida a variantes en el gen *ALAS2* (herencia ligada al cromosoma X), seguida por mutaciones en el gen *SLC25A38* (herencia autosómica recesiva). Se ha descrito que el polimorfismo en *HFE* junto con una variante patogénica en *ALAS2*, puede provocar una forma más intensa de la anemia ligada al X provocando una sobrecarga de hierro más grave. La anemia sideroblástica puede estar causada por variantes en otros genes asociados a formas sindrómicas, especialmente las mitocondriopatías.

Indicación de estudio genético:

- El estudio genético permite establecer el diagnóstico etiológico y manejo adecuado.
- En caso de consejo genético reproductivo en los cuales el riesgo de recurrencia está relacionado con las distintas etiologías (patrón de herencia).
- El diagnóstico prenatal o preimplantacional puede aplicarse en caso de que se identifiquen variantes causales.

Rendimiento del estudio genético:

La probabilidad de detectar una variante causal en un paciente con sospecha de anemia sideroblástica hereditaria ronda el 50-70%.

Panel de Anemia Sideroblástica [12 genes]

ABCB7	GLRX5	HSPA9	PUS1	SLC19A2	SLC25A38	STEAP3	TRNT1	YARS2
ALAS2	HFE	LARS2						

EXOMA. Tiempo de respuesta: 5 semanas

- Shefer Averbuch N et al. Targeted next generation sequencing for the diagnosis of patients with rare congenital anemias. *Eur J Haematol.* 2018 Sep;101(3):297-304.
- Ashorobi D, Chhabra A. Sideroblastic Anemia. 2020 Aug 16. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-.
- Fouquet C et al. Genotype/phenotype correlations of childhood-onset congenital sideroblastic anaemia in a European cohort. *Br J Haematol.* 2019 Nov;187(4):530-542.
- An WB et al. Clinical features and gene mutation spectrum in children with sideroblastic anemia. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2019 Oct;21(10):1016-1021.

Anemia Megaloblástica

[18 genes]

La anemia megaloblástica es una enfermedad producida principalmente por la deficiencia de vitamina B12 y ácido fólico, vitaminas necesarias para la síntesis de ADN y la maduración nuclear. La insuficiencia de dichas vitaminas modifica la producción de células en la médula ósea (eritropoyesis ineficaz) causando asincronía en la maduración de la célula (la maduración del núcleo se retarda con respecto a la del citoplasma) produciendo al final de la maduración células más grandes. Afecta a las tres series hematopoyéticas, pero la serie roja muestra un mayor grado de alteraciones morfológicas.

Las mutaciones en los genes *AMN*, *GIF*, *CUBN*, *DHFR* y *MTHFD1* son las más frecuentes. En este grupo también se incluye a la anemia sensible a tiamina, asociada a variantes en el gen *SLC19A2* – estos portadores pueden manifestar pérdida auditiva neurosensorial y/o diabetes asociada.

Indicación de estudio genético:

- El estudio molecular sirve como método diagnóstico para planificar el adecuado tratamiento y seguimiento de los pacientes.

Rendimiento del estudio genético:

El rendimiento del estudio genético en cohortes de pacientes con anemia megaloblástica todavía es desconocido. La mayoría de los casos descritos hasta la fecha están restringidos a casos o familias aisladas.

Panel de Anemia Megaloblástica [18 genes]

<i>AMN</i>	<i>DHFR</i>	<i>GIF</i>	<i>LMBRD1</i>	<i>MMADHC</i>	<i>MTR</i>	<i>PHGDH</i>	<i>SLC19A2</i>	<i>UMPS</i>
<i>CUBN</i>	<i>FTCD</i>	<i>HPRT1</i>	<i>MMACHC</i>	<i>MTHFD1</i>	<i>MTRR</i>	<i>PRDX1</i>	<i>SLC46A1</i>	<i>WFS1</i>

EXOMA. Tiempo de respuesta: 5 semanas

- Marcé-Grau A et al. Genetic defects of thiamine transport and metabolism: A review of clinical phenotypes, genetics, and functional studies. *J Inherit Metab Dis.* 2019 Jul;42(4):581-597.
- Lu H et al. Thiamine-responsive megaloblastic anemia or Rogers syndrome: A literature review. *Rev Med Interne.* 2019 Jan;40(1):20-27.

Eritrocitosis

[11 genes]

La eritrocitosis familiar o congénita está caracterizada por el incremento patológico de la masa eritrocitaria, lo que produce la elevación de los niveles de hemoglobina y del hematocrito por encima de los valores considerados normales en función de la edad sexo y altura; se explica por una desregulación en la producción de eritrocitos.

Los casos hereditarios son debidos a la herencia de defectos en las proteínas implicadas en el transporte de oxígeno, en la regulación del receptor de eritropoyetina (Epo) o en la vía de detección de hipoxia. A diferencia de policitemia Vera, la eritrocitosis familiar no se acompaña de leucocitosis ni trombocitosis, y el trastorno no progresa a leucemia.

Indicación de estudio genético:

- El estudio genético confirma el diagnóstico de eritrocitosis congénita y el manejo adecuado.
- El aporte de la biología molecular al diagnóstico de las eritrocitosis congénitas ayuda a diferenciarlas de las causas adquiridas.
- En caso de consejo genético reproductivo en las cuales el riesgo de recurrencia está relacionado con la etiología (patrón de herencia).
- El diagnóstico prenatal o preimplantacional puede aplicarse en caso de que se identifiquen variantes causales.

Rendimiento del estudio genético:

Es una enfermedad rara que en el 30% de los casos, se explica por alguno de los genes descritos en la literatura.

Panel de Eritrocitosis [11 genes]

<i>BPGM</i>	<i>EPAS1</i>	<i>EPOR</i>	<i>JAK2</i>	<i>HBA1</i>	<i>HBA2</i>	<i>HBB</i>	<i>SH2B3</i>	<i>VHL</i>
<i>EGLN1</i>	<i>EPO</i>							

EXOMA. Tiempo de respuesta: 5 semanas

- Bento C. Genetic basis of congenital erythrocytosis. *Int J Lab Hematol.* 2018 May;40 Suppl 1:62-67.
- McMullin MF. Congenital erythrocytosis. *Int J Lab Hematol.* 2016 May;38 Suppl 1:59-65.
- Bento C, et al. Genetic basis of congenital erythrocytosis: mutation update and online databases. *Hum Mutat.* 2014 Jan;35(1):15-26.

Porfirias

[10 genes]

Trastornos hereditarios causados por defectos en la función de ocho enzimas involucradas en la biosíntesis del grupo hemo. La anomalía genética en alguna de ellas, produce una acumulación de porfirinas o precursores del grupo hemo. La acumulación de porfirinas da lugar a erupciones en la piel, sensibilidad a la luz, dolor abdominal y otros síntomas que se manifiestan según cuál sea la enzima deficiente.

En función del lugar primario de sobreproducción, se clasifican en eritropoyéticas o hepáticas. En las eritropoyéticas la sobreproducción se produce en los eritrocitos, su clínica es cutánea, existe un nivel bajo de glóbulos rojos y aumento de tamaño del bazo.

En las hepáticas, hay predominio de acumulación en los hepatocitos, son de clínica aguda, el hígado funciona incorrectamente y existe mayor riesgo de desarrollar cáncer de hígado.

La PCT es la porfiria más frecuente, que está asociada a mutaciones en el gen *UROD*. Mutaciones en el gen *HFE* aumentan el riesgo de desarrollar esta forma de porfiria, probablemente debido a un aumento en la absorción de hierro.

La PAI, es la porfiria aguda más frecuente que está asociada a mutaciones en el gen *HMBS* y su prevalencia en España es superior a la media europea. En caso de pacientes con diagnóstico bioquímico confirmado en los que no se haya detectado una variante patogénica mediante otra técnica, es recomendable completar el estudio mediante MLPA. Esta técnica permite la detección de deleciones/duplicaciones exónicas y es importante de cara al estudio genético familiar para identificar portadores asintomáticos.

Indicación de estudio genético:

- El estudio genético confirma el diagnóstico clínico de porfiria, tipo de la enfermedad y el manejo adecuado.
- En caso de consejo genético reproductivo en las cuales el riesgo de recurrencia está relacionado con la etiología (patrón de herencia).
- El diagnóstico prenatal o preimplantacional puede aplicarse en caso de que se identifiquen variantes causales.

Rendimiento del estudio genético:

El estudio genético identifica la variante causal en hasta un 95% de los pacientes con diagnóstico clínico de porfiria.

Panel de Porfirias [10 genes]

<i>ALAD</i>	<i>CPOX</i>	<i>GATA1</i>	<i>HMBS</i>	<i>UROD</i>	<i>UROS</i>
<i>ALAS2</i>	<i>FECH</i>	<i>HFE</i>	<i>PPOX</i>		

EXOMA. Tiempo de respuesta: 5 semanas

Tipo de Porfiria	Herencia	Genes
Porfiria Aguda (ADP)	AD/AR	<i>ALAD CPOX HMBS PPOX</i>
Porfiria Aguda Intermitente (PAI)	AD	<i>HMBS</i>
Porfiria Variegata (PV)	AD	<i>PPOX</i>
Coproporfirina Hereditaria (CPH)	AD	<i>CPOX</i>
Porfiria Cutánea Tarda (PCT)	AD/AR	<i>UROD, HFE</i>
Porfiria Eritropoyética Congénita (PEC)	AR	<i>UROS, GATA1</i>
Protoporfirina Eritropoyética (PPE)	AD/AR	<i>FECH</i>
Protoporfirina Eritropoyética (PPELX)	Ligada al X	<i>ALAS2</i>

Otras pruebas y métodos:

Porfiria Aguda Intermitente. MLPA HMBS

MLPA

- Brenden Chen et al. International Porphyria Molecular Diagnostic Collaborative: an evidence-based database of verified pathogenic and benign variants for the porphyrias. *Genet Med.* 2019 Nov; 21(11): 2605–2613.
- Bonkovsky HL et al. Acute Porphyrias in the USA: Features of 108 Subjects from Porphyria Consortium. *Am J Med.* 2014 Dec; 127(12): 1233–1241.
- Besur S et al. Clinically Important Features of Porphyrin and Heme Metabolism and the Porphyrias. *Metabolites.* 2014 Dec; 4(4): 977–1006.

Hemocromatosis y Enfermedades del Metabolismo Férrico

[33 genes]

Este panel es un estudio amplio que incluye genes asociados a hemocromatosis hereditaria y otros genes también implicados en el metabolismo del hierro. La hemocromatosis es un trastorno autosómico recesivo del metabolismo del hierro caracterizado por la acumulación gradual de hierro no unido a transferrina y el depósito excesivo de hierro en las células del parénquima tisular. La forma más frecuente de hemocromatosis está ligada a variantes en el gen *HFE*.

Otras variantes más graves y raras son causadas por mutaciones inactivantes en *HJV* (hemojuvelina), *HAMP* (hepcidina) o *TFR2* (receptor de transferrina 2). Las mutaciones en *SLC40A1* (ferroportina) que causan resistencia a la hepcidina, producen un fenotipo bioquímico muy similar a la hemocromatosis, sin embargo, es una enfermedad autosómica dominante. La aceruloplasminemia y la atransferrinemia son también trastornos hereditarios de la sobrecarga de hierro causados por la deficiencia de ceruloplasmina y transferrina, respectivamente.

Debido a la naturaleza rara de muchos desórdenes férricos hereditarios, una gran proporción de pacientes con hemocromatosis no-*HFE* podrían no haber sido diagnosticados; por lo tanto, este estudio genético ampliado estaría perfectamente indicado.

Indicación de estudio genético:

- Este estudio está recomendado para la investigación exhaustiva de hemocromatosis y desórdenes del metabolismo férrico.
- El diagnóstico molecular ayuda en el manejo terapéutico de cada paciente al permitir establecer un tratamiento más asertivo.
- El estudio genético es fundamental para el screening familiar y consejo genético ya que están descritos diferentes patrones de herencia.

Rendimiento del estudio genético:

La probabilidad de identificar una variante genética causal en el estudio de Hemocromatosis hereditaria tipo 1 es de 80%. El estudio ampliado permite el máximo rendimiento diagnóstico para pacientes con sospecha clínica de un trastorno del metabolismo del hierro, con un rendimiento esperado superior al 90%.

Panel de Hemocromatosis y Enfermedades del Metabolismo Férrico [33 genes]

<i>ALAS2</i>	<i>B2M</i>	<i>C15orf41</i>	<i>GLRX5</i>	<i>HJV</i>	<i>LARS2</i>	<i>SLC11A2</i>	<i>STEAP3</i>	<i>YARS2</i>
<i>ABCB7</i>	<i>CDAN1</i>	<i>FTH1</i>	<i>HAMP</i>	<i>HSPA9</i>	<i>LPIN2</i>	<i>SLC19A2</i>	<i>TF</i>	
<i>BMP2</i>	<i>COX4I2</i>	<i>FTL</i>	<i>HEPH</i>	<i>KIF23</i>	<i>PUS1</i>	<i>SLC25A38</i>	<i>TFR2</i>	
<i>BMP6</i>	<i>CP</i>	<i>GATA1</i>	<i>HFE</i>	<i>KLF1</i>	<i>SEC23B</i>	<i>SLC40A1</i>	<i>TRNT1</i>	

EXOMA. Tiempo de respuesta: 5 semanas

- Rametta R, Meroni M, Dongiovanni P. From Environment to Genome and Back: A Lesson from HFE Mutations. *Int J Mol Sci.* 2020 May 15;21(10):3505.
- Brissot P et al. Pathophysiology and classification of iron overload diseases; update 2018. *Transfus Clin Biol.* 2019 Feb;26(1):80-88.
- Palmer WC et al. Diagnosis and Management of Genetic Iron Overload Disorders. *J Gen Intern Med.* 2018 Dec;33(12):2230-2236.
- Wallace DF, Subramaniam VN. The global prevalence of HFE and non-HFE hemochromatosis estimated from analysis of next-generation sequencing data. *Genet Med.* 2016 Jun;18(6):618-26.

Hemocromatosis Hereditaria

[7 genes]

La hemocromatosis hereditaria (HH) está causada por una alteración genética que provoca una absorción del hierro en el tubo digestivo mayor de la que se produciría en condiciones normales. En consecuencia, se produce una acumulación de hierro en diferentes órganos y sistemas como hígado, corazón, páncreas, glándulas endocrinas, piel y articulaciones, que puede desencadenar una insuficiencia funcional.

La HH es el trastorno genético más frecuente en caucásicos, con una prevalencia de 4,5 casos por 1.000 habitantes (muchos asintomáticos). Está causada por mutaciones en los genes que codifican las proteínas implicadas en la regulación de la homeostasis del hierro, clasificándose en 5 tipos según la edad de inicio, causa genética o patrón de herencia. Las formas 1 (clásica), 2 y 3 se transmiten de manera autosómica recesiva y la HH de tipo 4 y 5, de manera autosómica dominante.

La forma 1 es la más común, y se debe mayoritariamente al polimorfismo p.Cys282Tyr en el gen *HFE*. En homocigosis predispone a padecer la enfermedad, pero con penetrancia incompleta, por lo que no todas las personas con este genotipo desarrollarán la enfermedad. En heterocigosis compuesta junto con p.His63Asp, se asoció inicialmente a HH1, sin embargo, actualmente se considera que cuando cursa con sobrecarga tisular de hierro, probablemente haya otros factores (genéticos o ambientales) asociados a la clínica. También se han descrito variantes infrecuentes en el gen *HFE*, que solo se detectan si se secuencian el gen completo y que podrían estar implicadas.

Indicación de estudio genético:

- El estudio genético es importante para la confirmación diagnóstica y puede ser una herramienta útil para establecer un tratamiento precoz.

Rendimiento del estudio genético:

La probabilidad de identificar una variante genética causal en el estudio de Hemocromatosis hereditaria tipo 1 es de 80%. En cohortes con formas típicas y atípicas de hemocromatosis, el rendimiento diagnóstico fue de 90%.

Panel de Hemocromatosis [7 genes]

<i>BMP2</i>	<i>FTH1</i>	<i>HAMP</i>	<i>HFE</i>	<i>HJV</i>	<i>SLC40A1</i>	<i>TFR2</i>
-------------	-------------	-------------	------------	------------	----------------	-------------

EXOMA. Tiempo de respuesta: 5 semanas

Otras pruebas y métodos:

Hemocromatosis. <i>HFE</i> (1 gen)	NGS
------------------------------------	-----

Hemocromatosis. <i>HFE</i> . Detección de las mutaciones p.Cys282Tyr, p.His63Asp y p.Ser65Cys.	PCR
--	-----

- Rametta R, Meroni M, Dongiovanni P. From Environment to Genome and Back: A Lesson from *HFE* Mutations. *Int J Mol Sci*. 2020 May 15;21(10):3505.
- Gerhard GS, Paynton BV, DiStefano JK. Identification of Genes for Hereditary Hemochromatosis. *Methods Mol Biol* 2018;1706:353-365
- Faria R et al. Next-generation sequencing of hereditary hemochromatosis-related genes: Novel likely pathogenic variants found in the Portuguese population. *Blood Cells Mol Dis*. 2016 Oct;61:10-5.
- Wallace DF, Subramaniam VN. The global prevalence of *HFE* and non-*HFE* hemochromatosis estimated from analysis of next-generation sequencing data. *Genet Med*. 2016 Jun;18(6):618-26.
- Adams PC et al. Hemochromatosis and iron-overload screening in a racially diverse population. Hemochromatosis and Iron Overload Screening (HEIRS) Study Research Investigators. *N Engl J Med*. 2005 Apr 28;352(17):1769-78.

Paneles de secuenciación

	<i>Tiempo de respuesta</i>	<i>Referencia</i>
Anemias		
Panel Global de Anemias y Metabolismo del Hierro [291 genes]	5 semanas	S-202008684
Panel de Anemias Hemolíticas Hereditarias [115 genes]	5 semanas	S-202008685
Alfa-Talasemia. HBA1 y HBA2 [2 genes]	5 semanas	S-202008700
Alfa-Talasemia. MLPA HBA1 y HBA2	4 semanas	S-202009340
Beta-Talasemia. HBB [1 gen]	5 semanas	S-202008701
Beta-Talasemia. MLPA HBB	4 semanas	S-202009339
Anemia Falciforme. HBB [1 gen]	5 semanas	S-202008702
Panel de Esferocitosis/Eliptocitosis [7 genes]	5 semanas	S-202008690
Panel de Eritroenzimopatías [2 genes]	5 semanas	S-202008689
Déficit de Glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa. G6PD [1 gen]	5 semanas	S-202008815
Panel de Anemias Aplásicas [91 genes]	5 semanas	S-202008691
Panel Anemia de Fanconi [22 genes]	5 semanas	S-201805629
Panel de Síndrome de Diamond-Blackfan [29 genes]	5 semanas	S-202008692
Panel de Disqueratosis Congénita [16 genes]	5 semanas	S-202008261
Panel de Anemia Disertripoética [9 genes]	5 semanas	S-202008697
Panel Anemia Sideroblástica [12 genes]	5 semanas	S-202008695
Panel Anemia Megaloblástica [18 genes]	5 semanas	S-202008694
Panel de Eritrocitosis [11 genes]	5 semanas	S-202008693
Panel de Porfirias [10 genes]	5 semanas	S-202008696
Porfiria Aguda Intermitente. MLPA HMBS	4 semanas	S-202009408
Hemocromatosis y metabolismo del hierro		
Panel de Hemocromatosis y Enfermedades del Metabolismo Férrico [33 genes]	5 semanas	S-202008699
Panel de Hemocromatosis [7 genes]	5 semanas	S-202008699
Hemocromatosis. HFE [1 gen]	5 semanas	S-202009515
Hemocromatosis. HFE. Detección de las mutaciones p.Cys282Tyr, p.His63Asp y p.Ser65Cys.	2 semanas	S-202008844

Estudios familiares ¹

Tiempo de respuesta: 2 semanas

Estudios familiares mediante secuenciación Sanger.

Para variantes estructurales (reordenamiento, variación copy-number [inserciones, deleciones y duplicaciones], inversiones, translocaciones, etc. consulta en atencionalcliente@healthincode.com

Secuenciación individualizada de genes

Tiempo de respuesta: 2 semanas

Secuenciación de 1 gen mediante NGS (incluidos en nuestros paneles)
 Para otros genes consultar en atencionalcliente@healthincode.com

Informe de variantes genéticas sin secuenciación

Tiempo de respuesta: 2 semanas

Interpretación de 1 variante

Cada variante adicional

Análisis mediante exomas

Tiempo de respuesta: 2-5 semanas

Secuenciación + FASTQ

Secuenciación + FASTQ + anotación de variantes

Secuenciación + FASTQ + anotación de variantes + interpretación

Microarray de genoma completo

Tiempo de respuesta: 5 semanas

Estudio de array

Array familiar



ASESORAMIENTO PRETEST Y POSTEST

Nuestros estudios siempre incluyen
la posibilidad de asesoramiento
pretest y posttest

**Para más información póngase en contacto
con su delegado comercial**

healthincode

+34 881 600 003

customercare@healthincode.com

www.healthincode.com



Unión Europea
Fondo Europeo
de Desarrollo Regional
"Una manera de hacer Europa"

