

# TROMBOFILIA Y HEMOSTASIA

Diagnóstico genético de enfermedades  
hemorrágicas y tromboembólicas hereditarias

PORTFOLIO 2021

healthincode

## Servicios

### Paneles de secuenciación

#### Panel Global de Trombofilia y Hemostasia

##### Hemostasia:

Panel Ampliado de Hemostasia y Sangrado

Panel de Trombocitopenia y Disfunción Plaquetaria

- Panel Síndrome de Hermansky-Pudlak
- Panel Síndrome de Bernard-Soulier
- Panel Síndromes de Rasopatías

Panel de Factores de Coagulación

- Hemofilias
- Enfermedad de Von Willebrand
- Enfermedades del Fibrinógeno

Panel de Vasculopatías Hemorrágicas

- Panel Telanglectasia Hemorrágica

##### Farmacogenética:

Panel Farmacogenética de Anticoagulación y Antiagregación

Genotipado Farmacogenético de Clopidogrel

##### Trombofilia:

Panel Básico de Trombofilia

Panel Ampliado de Trombofilia

Panel de Vasculopatías Trombóticas

Panel Score de Riesgo Poligénico de Trombofilia

Otros Tests para Trombofilias

Kits Trombofilias

### Otras pruebas genéticas

Secuenciación de genes

Secuenciación masiva (NGS) NextGenDx®

Secuenciación exomas

Análisis mediante MLPA

SNP arrays

CGH arrays

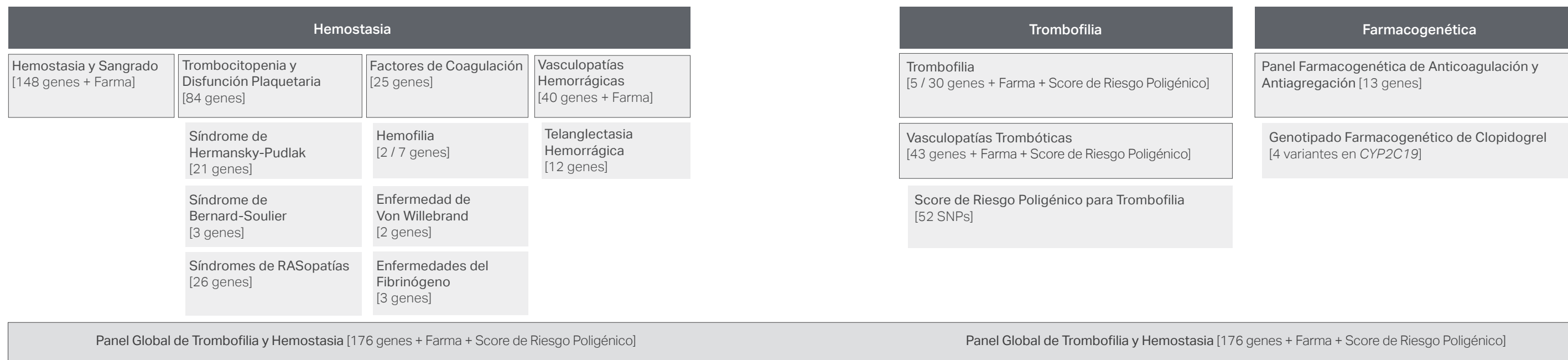
Segregación de variantes/Casos familiares

PCR en tiempo real (Q-PCR)

Kits

## Paneles de secuenciación

Enfermedades hemorrágicas y tromboembólicas hereditarias



## Panel Global de Trombofilia y Hemostasia

[176 genes + Farma + Score de Riesgo Poligénico]

La cuestión clave en escenarios clínicos de anticoagulación y antiagregación plaquetaria es sopesar el riesgo hemorrágico de cada persona durante la terapia medicamentosa frente a los beneficios de prevenir un episodio tromboembólico. Nuestro Panel Global de Trombofilia y Hemostasia es un estudio dirigido al diagnóstico molecular y a la estratificación de riesgo de sangrado y trombosis, aportando información genética que ayude al clínico con la toma de decisiones en estos contextos clínicos.

Se ha descrito que la presencia de antecedentes familiares y personales de sangrado mayor/menor está asociada a un riesgo aumentado de hemorragias en pacientes en uso de terapia anticoagulante, sugiriendo que un porcentaje de estos individuos tengan un sustrato genético causal. Existen diversas enfermedades hemorrágicas hereditarias que podrían estar implicadas en estas manifestaciones clínicas, algunas relativamente comunes (como la enfermedad de Von Willebrand) y otras raras (como la deficiencia del inhibidor del activador de plasminógeno tipo 1). El elevado número de patologías hemorrágicas hereditarias y su amplia heterogeneidad clínica dificultan el diagnóstico analítico asertivo en los pacientes afectados y en sus familiares en riesgo. En este contexto, se han establecido los estudios ampliados de NGS como una herramienta eficiente para el diagnóstico de estas enfermedades, debido a que permite investigar diversas enfermedades en un único test.

El estudio genético sobre la hemostasia aborda cuatro grupos de enfermedades genéticas mendelianas: (a.) las deficiencias de factores de la coagulación, (b.) las trombocitopenias primarias, (c.) los disturbios de la función plaquetaria y (d.) vasculopatías de pequeño y medio calibre asociadas a sangrados cerebrales, gastrointestinales y otros.

Por otro lado, el estudio genético de las trombofilias hereditarias es particularmente relevante para la identificación de causas raras tratables y para estratificar mejor el riesgo de trombosis en situaciones clínicas específicas. La secuenciación de (a.) un set ampliado de genes relacionados a esta condición clínica permite el diagnóstico de causas monogénicas mendelianas (p.ej. Trombofilia asociada a hiperhomocisteinemia por mutación en *CBS* o trombofilia relacionada a disfibriogemia), mientras que la naturaleza multifactorial de la trombofilia es investigada a través de un (b.) score de riesgo constituido por 52 polimorfismos, incluyendo los SNPs Factor V de Leiden y de la Protrombina. También se analiza genes asociados con (c.) vasculopatías trombóticas cerebrales, tales como vasculitis autoinflamatorias o microangiopatía trombótica (*ADAMTS13*).

El Panel Global de Trombofilia y Hemostasia es un estudio amplio realizado mediante la secuenciación completa y el análisis de copy number variations (CNVs) de 176 genes asociados a enfermedades hemorrágicas y trombofilia con patrón de herencia mendeliano. Adicionalmente, el panel incluye la secuenciación de SNVs y la determinación de haplotipos en otros 13 genes relacionados con la farmacogenética de anticoagulantes y antiplaquetarios, y el score de riesgo poligénico [52 SNPs] para trombofilia.

### FACTORES DE COAGULACIÓN [25 genes]

26 enfermedades

### TROMBOCITOPENIA Y DISFUNCIÓN PLAQUETARIA [84 genes]

72 enfermedades

### TROMBOFILIA [30 genes]

21 condiciones clínicas + Score de Riesgo Poligénico 52 SNPs

### VASCULOPATÍAS HEMORRÁGICAS Y TROMBÓTICAS [50 genes]

24 enfermedades

### FARMACOGENÉTICA DE ANTICOAGULACIÓN Y ANTIAGREGACIÓN PLAQUETARIA

12 medicamentos, incluyendo los nuevos anticoagulantes orales (NOAC) y los inhibidores de N2Y12 + 13 genes adicionales

## Panel Global de Trombofilia y Hemostasia [176 genes]

ABCC6	DTNBP1	GDF15	KRAS	RIT1	ACTN1	GFI1B	PROZ	VKORC1
ABCG5	ELMO2	GNAQ	KRIT1	RUNX1	ALPK3	GGCX	PTGS1	WIPF1
ABCG8	ENG	GP1BA	LMAN1	SERPINC1	ANO6	GP9	RASA1	ALOX5AP
ACTA2	ETV6	GP1BB	LYST	SERPINE1	ANTXR1	HOXA11	RASA2	APOH
ACVRL1	F10	GP6	LZTR1	SLC2A10	ARPC1B	JAG1	RNF213	CDH1
ADA2	F11	GUCY1A1	MCFD2	SMAD4	BLOC1S3	JAK2	RRAS	FLNA
ADAMTS13	F12	HPS1	MPL	SMAD6	BLOC1S6	KNG1	SAMHD1	HABP2
ANKRD26	F13A1	HPS3	MYH9	SOS1	BMP10	MAP2K1	SERPIND1	KAT6B
AP3B1	F13B	HPS4	NBEAL2	SOS2	BMPR2	MAP2K2	SERPINE2	KDSR
APP	F2	HPS5	NF1	SOX17	CALR	MECOM	SH2B3	MAP3K8
ARHGEF17	F3	HPS6	NOTCH3	STIM1	CBL	NBEA	SHOC2	MTHFR
BMPR1A	F5	HRAS	NRP2	TBXA2R	CBS	NRAS	SLFN14	NOS3
BRAF	F7	HRG	P2RY12	TBXAS1	CD36	PCNT	SMAD1	PRKCH
CCM2	F8	HTRA1	PDCD10	THPO	CDH5	PIK3CA	SPRED1	SPRY1
COL3A1	F9	IL6	PROC	TLN1	CYCS	PLA2G4A	SRC	SYNGAP1
COL4A1	FGA	ITGA2	PROS1	TLN2	ELN	PLAT	TEK	TFPI
COL4A2	FGB	ITGA2B	PTPN11	TUBB1	EPHB4	PLAU	THBD	
CYBA	FGG	ITGB3	RAF1	VWF	FLI1	PLG	THSD1	
DDAH2	FLT4	KDR	RASGRP2	WAS	FYB1	PPP1CB	APOE	
DIAPH1	GATA1	KLKB1	RBM8A	A2ML1	GDF2	PRKACG	TREX1	

## Indicaciones de estudio genético:

- Confirmación de sospecha clínica o analítica de enfermedades hemorrágicas hereditarias.
- Pacientes en terapia anticoagulante y/o antiplaquetaria con historia personal o familiar de hemorragias mayores/ menores para estratificación del riesgo de sangrado o diagnóstico de la causa del evento hemorrágico.
- Evaluación de riesgo preoperatorio de sangrado en pacientes con sospecha clínica o analítica de causas genéticas hemorrágicas.
- Confirmación de sospecha clínica o analítica de trombofilia hereditaria.
- Episodio trombótico a edades tempranas (<50 años) cuando no sea provocado o en presencia de un factor desencadenante ligero (cirugía menor, anticonceptivos orales o inmovilidad).
- Historia familiar (pariente de primer grado en edad temprana) de tromboembolismo.
- Tromboembolismo venoso recurrente, especialmente en edad temprana.
- Pacientes con eventos hemorrágicos mayores/menores o tromboembolismo en los que se sospecha un origen vascular (malformaciones vasculares, aneurismas, enfermedades de pequeños vasos o vasculitis inflamatorias autoinmunes).

## Rendimiento del estudio genético:

La probabilidad de detectar la variante genética causal de la enfermedad mediante NGS en individuos que hayan sufrido eventos hemorrágicos, con sospecha clínica o analítica de alguna etiología específica, está cerca del 90%. En pacientes con el mismo fenotipo cuyo diagnóstico fue incierto, el rendimiento del estudio genético estaba entre 50-60%.

La probabilidad de detectar la variante causal en un paciente con sospecha de trombofilia heredada está en torno al 50-60%.

Por otro lado, en pacientes que han sufrido eventos hemorrágicos en los que la propepéutica clínica no permitió establecer ninguna hipótesis diagnóstica (hemorragia de causa desconocida), el rendimiento fue próximo al 20%.

Con el objetivo de aumentar el rendimiento de la investigación genética en estos pacientes, este panel incluye genes asociados a enfermedades vasculares relacionadas con eventos tromboembólicos o hemorrágicos, así como el estudio farmacogenético.

.....  
 Para más informaciones sobre el estudio farmacogenético de anticoagulantes y antiplaquetarios (13 genes), ver página 35.

- Simeoni I et al. A high-throughput sequencing test for diagnosing inherited bleeding, thrombotic, and platelet disorders. *Blood*. 2016 Jun 9;127(23):2791-803.
- Bastida JM et al. Design and application of a 23-gene panel by next-generation sequencing for inherited coagulation bleeding disorders. *Haemophilia*. 2016 Jul;22(4):590-7.
- Almazni I, Stapley R, Morgan NV. Inherited Thrombocytopenia: Update on Genes and Genetic Variants Which may be Associated With Bleeding. *Front Cardiovasc Med*. 2019 Jun 19;6:80.
- Watson SP et al. Genotyping and phenotyping of platelet function disorders. *J Thromb Haemost*. 2013 Jun;11 Suppl 1:351-63.
- Itzhar-Baikian N et al. Updated overview on von Willebrand disease: focus on the interest of genotyping. *Expert Rev Hematol*. 2019 Dec;12(12):1023-1036.
- Srivastava A. Diagnosis of haemophilia and other inherited bleeding disorders - Is a new paradigm needed? *Haemophilia*. 2020 Jun 14.
- Johnsen JM et al. Novel approach to genetic analysis and results in 3000 hemophilia patients enrolled in the My Life, Our Future initiative. *Blood Adv*. 2017 May 18;1(13):824-834.
- Connors JM. Thrombophilia Testing and Venous Thrombosis. *N Eng J Med*. 2017 Sep 21;377(12):1177-1187.

# Hemostasia

## Panel Ampliado de Hemostasia y Sangrado

[148 genes + Farma]

El Panel ampliado de Hemostasia y Sangrado está dirigido al diagnóstico genético de enfermedades hemorrágicas hereditarias y a la estratificación de riesgo de eventos hemorrágicos. Es un estudio realizado mediante la secuenciación completa y el análisis de copy number variations (CNVs) en 148 genes relacionados con fenotipos de sangrados menores/mayores. Adicionalmente, el panel incluye la secuenciación de SNVs y determinación de haplotipos en otros trece genes relacionados con la farmacogenética de 12 medicamentos anticoagulantes y antiplaquetarios, constituyendo por tanto, un amplio estudio para la investigación genética de pacientes que hayan sufrido sangrados en los cuales se sospeche de una causa hereditaria.

Se han reportado síntomas relacionados con enfermedades hemorrágicas en diferentes especialidades clínicas, afectando hasta el 25% de la población general. Existe más de una centena de patologías genéticas hemorrágicas, algunas relativamente comunes (como la enfermedad de Von Willebrand) y otras raras (como la deficiencia del inhibidor del activador de plasminógeno tipo 1). Estas enfermedades presentan amplia heterogeneidad clínica y exigen una investigación analítica especializada que muchas veces es larga e inconclusiva. En este contexto, los estudios ampliados de NGS se han convertido en una herramienta eficiente para el diagnóstico de estas enfermedades en los pacientes afectados con sangrados y familiares en riesgo.

Nuestro informe clínico contribuye en la estratificación de riesgo de sangrado a través del diagnóstico molecular de enfermedades mendelianas, como (a.) las deficiencias de factores de la coagulación, (b.) las trombocitopenias primarias, (c.) los disturbios de la función plaquetaria y (d.) vasculopatías de pequeño e medio calibre como malformaciones vasculares, aneurismas, telangiectasia y tortuosidad; además del estudio farmacogenético.

### Panel Ampliado de Hemostasia y Sangrado [148 genes]

A2ML1	BLOC1S3	ELN	FGG	HPS3	LMAN1	PDCD10	RNF213	STIM1
ABCC6	BLOC1S6	ENG	FLI1	HPS4	LYST	PIK3CA	RRAS	SYNGAP1
ABCG5	BMP10	EPHB4	FLNA	HPS5	LZTR1	PLA2G4A	RUNX1	TBXA2R
ABCG8	BMPR1A	ETV6	FLT4	HPS6	MAP2K1	PLAT	SAMHD1	TBXAS1
ACTA2	BMPR2	F10	FYB1	HRAS	MAP2K2	PLAU	SERPINE1	TEK
ACTN1	BRAF	F11	GATA1	IL6	MAP3K8	PPP1CB	SERPINE2	THPO
ACVRL1	CBL	F12	GDF2	ITGA2	MCFD2	PRKACG	SHOC2	THSD1
ADA2	CCM2	F13A1	GFI1B	ITGA2B	MECOM	PROZ	SLC2A10	TUBB1
ADAMTS13	CD36	F13B	GGCX	ITGB3	MPL	PTGS1	SLFN14	VKORC1
ALPK3	COL3A1	F2	GNAQ	JAG1	MYH9	PTPN11	SMAD1	VWF
ANKRD26	COL4A1	F3	GP1BA	KAT6B	NBEA	RAF1	SMAD4	WAS
ANO6	COL4A2	F5	GP1BB	KDR	NBEAL2	APOH	SOS1	WIPF1
ANTXR1	CYCS	F7	GP6	KDSR	NF1	RASA1	SOS2	
AP3B1	DDAH2	F8	GP9	KLKB1	NRAS	RASA2	SOX17	
APP	DIAPH1	F9	GUCY1A1	KNG1	NRP2	RASGRP2	SPRED1	
ARHGEF17	DTNBP1	FGA	HOXA11	KRAS	P2RY12	RBM8A	SPRY1	
ARPC1B	ELMO2	FGB	HPS1	KRIT1	PCNT	RIT1	SRC	

### Indicaciones de estudio genético:

- Confirmación de sospecha clínica o analítica de enfermedades hemorrágicas hereditarias.
- Pacientes en terapia anticoagulante y antiplaquetaria con historia personal o familiar de hemorragias mayores/ menores para auxiliar en la estratificación del riesgo de sangrado.
- Investigación de evento hemorrágico en paciente con sospecha de causa hereditaria.
- Auxiliar en la estratificación del riesgo preoperatorio en aquellos pacientes con historia personal o familiar de hemorragias mayores/menores.
- Pacientes con eventos hemorrágicos mayores/menores con sospecha de causa vascular (malformaciones vasculares, aneurismas, enfermedades de pequeños vasos o vasculitis inflamatorias autoinmunes).

Los estudios realizados mediante NGS para Hemofilia no están recomendados en pacientes con sospecha de hemofilia A grave, exceptuando aquellos casos en los que se hayan excluido previamente las inversiones del intrón 22 y del intrón 1 del gen F8. Las inversiones del intrón 22 y del intrón 1 aparecen hasta en el 45% y en el 5% de los casos de hemofilia A grave respectivamente.

#### FACTORES DE COAGULACIÓN [25 genes]

26 condiciones clínicas, incluyendo la enfermedad de von Willebrand, fenotipos hemofilia-like y otras deficiencias raras

#### VASCULOPATÍAS HEMORRÁGICAS [40 genes]

18 enfermedades pequeños y medios vasos asociadas a sangrados cerebrales, gastrointestinales y otros.

#### TROMBOCITOPENIA Y DISFUNCIÓN PLAQUETARIA [84 genes]

72 enfermedades asociadas a trombocitopenia aislada o sindrómica y con disturbios de la función plaquetaria, tales como la deficiencia del receptor de Tromboxano A2 o Deficiencia de la glicoproteína la.

#### FARMACOGENÉTICA DE ANTICOAGULACIÓN Y ANTIAGREGACIÓN PLAQUETARIA

12 fármacos, incluyendo los nuevos anticoagulantes orales (NOAC) y los inhibidores de N2Y12 + 13 genes adicionales



## Rendimiento del estudio genético:

La probabilidad de detectar la variante genética causal de la enfermedad mediante NGS en individuos que hayan sufrido eventos hemorrágicos con sospecha clínica o analítica de alguna etiología específica, está cerca del 90%. En pacientes con el mismo fenotipo cuyo diagnóstico fue incierto, el rendimiento del estudio genético estaba entre 50-60%.

Por otro lado, en pacientes que han sufrido eventos hemorrágicos en los que la investigación clínica no pudo establecer ninguna hipótesis diagnóstica (hemorragia de causa inexplicada), el rendimiento estaba próximo a 20%.

Con el objetivo de elevar el rendimiento del estudio genético y estratificar mejor el riesgo en estos pacientes, este panel incluye genes asociados a vasculopatías hemorrágicas y un estudio farmacogenético.

.....  
 Para más informaciones sobre el estudio farmacogenético de anticoagulantes y antiplaquetarios (13 genes), ver página 35.

- Simeoni I et al. A high-throughput sequencing test for diagnosing inherited bleeding, thrombotic, and platelet disorders. *Blood*. 2016 Jun 9;127(23):2791-803.
- Bastida JM et al. Design and application of a 23-gene panel by next-generation sequencing for inherited coagulation bleeding disorders. *Haemophilia*. 2016 Jul;22(4):590-7.
- Almazni I, Stapley R, Morgan NV. Inherited Thrombocytopenia: Update on Genes and Genetic Variants Which may be Associated With Bleeding. *Front Cardiovasc Med*. 2019 Jun 19;6:80.
- Watson SP et al. Genotyping and phenotyping of platelet function disorders. *J Thromb Haemost*. 2013 Jun;11 Suppl 1:351-63.
- Itzhar-Baikian N et al. Updated overview on von Willebrand disease: focus on the interest of genotyping. *Expert Rev Hematol*. 2019 Dec;12(12):1023-1036.
- Srivastava A. Diagnosis of haemophilia and other inherited bleeding disorders - Is a new paradigm needed? *Haemophilia*. 2020 Jun 14.
- Johnsen JM et al. Novel approach to genetic analysis and results in 3000 hemophilia patients enrolled in the My Life, Our Future initiative. *Blood Adv*. 2017 May 18;1(13):824-834.
- Hulot JS et al. Routine CYP2C19 Genotyping to Adjust Thienopyridine Treatment After Primary PCI for STEMI: Results of the GIANT Study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2020 Mar 9;13(5):621-630.
- Franchi F et al. Prasugrel Versus Ticagrelor in Patients With CYP2C19 Loss-of-Function Genotypes: Results of a Randomized Pharmacodynamic Study in a Feasibility Investigation of Rapid Genetic Testing. *JACC Basic Transl Sci*. 2020 Mar 25;5(5):419-428.
- Notarangelo FM et al. Pharmacogenomic Approach to Selecting Antiplatelet Therapy in Patients With Acute Coronary Syndromes: The PHARMCLO Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2018 May 1;71(17):1869-1877.
- Cavallari LH et al. Multisite Investigation of Outcomes With Implementation of CYP2C19Genotype-Guided Antiplatelet Therapy After Percutaneous Coronary Intervention. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018 Jan 22;11(2):181-191.
- Johnson JA, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Pharmacogenetics-Guided Warfarin Dosing: 2017 Update. *Clin Pharmacol Ther*. 2017 Sep;102(3):397-404.
- Scott SA, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for CYP2C19 genotype and clopidogrel therapy: 2013 update. *Clin Pharmacol Ther*. 2013 Sep;94(3):317-23.
- DPWG - Dutch Pharmacogenetics Working Group. Dutch Pharmacogenetics Working Group Guidelines November 2018.
- U.S. Food and Drug Administration (FDA). FDA Table of Pharmacogenetic Associations. 2020.

## Panel de Factores de coagulación

### [25 genes]

Este panel incluye la secuenciación completa y el análisis de copy number variations (CNVs) de 25 genes asociados con deficiencias de los factores de coagulación comunes, tales como la enfermedad de von Willebrand y hemofilia, además de otras deficiencias de factores de coagulación raras.

La secuenciación completa de un único gen puede considerarse en aquellos casos en los que se ha detectado la deficiencia específica de un determinado factor de coagulación por screening analítico. Sin embargo, se han reportado mediante paneles ampliados de NGS, etiologías digénicas (por ejemplo, pacientes portadores de variantes en los genes F8 + VWF), por lo que se podría considerar un estudio ampliado para pacientes con esta sospecha clínica.

Aplicaciones clínicas adicionales incluyen la investigación genética en los casos donde exista indefinición diagnóstica, sospecha de etiologías raras o aquellas asociadas a la deficiencia de más de un factor de coagulación, como la deficiencia combinada de los factores V y VIII.

### Indicaciones de estudio genético:

- Confirmación de la sospecha clínica o analítica de una deficiencia del factor de coagulación.

.....  
 Los estudios realizados mediante NGS para Hemofilia no están recomendados en pacientes con sospecha de hemofilia A grave, exceptuando aquellos casos en los que se hayan excluido previamente las inversiones del intrón 22 y del intrón 1 del gen F8. Las inversiones del intrón 22 y del intrón 1 aparecen hasta en el 45% y en el 5% de los casos de hemofilia A grave respectivamente.

### Rendimiento del estudio genético:

La probabilidad de detectar la variante causal en un paciente bajo sospecha de padecer de deficiencia del factor de coagulación está en torno al 60-70%.

### Panel de Factores de Coagulación [25 genes]

<b>F10</b>	<b>F13A1</b>	<b>F3</b>	<b>F8</b>	<b>FGB</b>	<b>LMAN1</b>	<b>VWF</b>	<b>KNG1</b>	<b>VKORC1</b>
<b>F11</b>	<b>F13B</b>	<b>F5</b>	<b>F9</b>	<b>FGG</b>	<b>MCFD2</b>	<b>GGCX</b>	<b>PROZ</b>	
<b>F12</b>	<b>F2</b>	<b>F7</b>	<b>FGA</b>	<b>KLKB1</b>	<b>SERPINE1</b>	<b>GP1BA</b>	<b>SERPINE2</b>	

- Sivapalaratnam S, Collins J, Gomez K. Diagnosis of inherited bleeding disorders in the genomic era. *Br J Haematol*. 2017 Nov;179(3):363-376.
- Menegatti M, Palla R. Clinical and laboratory diagnosis of rare coagulation disorders (RCDs). *Thromb Res*. 2019 Sep 7;S0049-3848(19)30402-5
- Mohammed BM et al. An update on factor XI structure and function. *Thromb Res*. 2018 Jan;161:94-105.
- Jin DY et al. Molecular basis of the first reported clinical case of congenital combined deficiency of coagulation factors. *Blood*. 2017 Aug 17;130(7):948-951.
- Itzhar-Baikian N et al. Updated overview on von Willebrand disease: focus on the interest of genotyping. *Expert Rev Hematol*. 2019 Dec;12(12):1023-1036.
- Zolkova J et al. Genetic Background of von Willebrand Disease: History, Current State, and Future Perspectives. *J Semin Thromb Hemost*. 2020 Jun;46(4):484-500.
- Castaman G, Matino D. Hemophilia A and B: molecular and clinical similarities and differences. *Haematologica*. 2019 Sep;104(9):1702-1709.
- Srivastava A. Diagnosis of haemophilia and other inherited bleeding disorders - Is a new paradigm needed? *Haemophilia*. 2020 Jun 14.
- Johnsen JM et al. Novel approach to genetic analysis and results in 3000 hemophilia patients enrolled in the My Life, Our Future initiative. *Blood Adv*. 2017 May 18;1(13):824-834.

## Hemofilias

Hemos desarrollado un portfolio con diferentes tipos de estudios genéticos para hemofilias que permiten que los clínicos soliciten la estrategia diagnóstica más adecuada a la situación específica de cada paciente.

En caso de identificarse la alteración analítica de un factor de coagulación específico, como primera opción se puede solicitar la secuenciación dirigida de un solo gen por NGS. En pacientes varones diagnosticados con Hemofilia A y deficiencia grave del factor VIII, el estudio genético recomendado como primera prueba es la detección de la inversión del intrón 22.

Además, hemos desarrollado el Panel de hemofilia con los dos genes principales (*F8* y *F9*) y el Panel ampliado hemofilia-like (con 7 genes) para atender a situaciones clínicas en las cuales no se puede determinar el factor de coagulación o se plantea investigar posibles diagnósticos diferenciales. El Panel ampliado hemofilia-like incluye genes (*F8*, *F9*, *LMAN1*, *MCFD2*, *VWF*, *GGCX* y *VKORC1*) asociados con enfermedades que pueden mimetizar clínicamente un fenotipo leve-moderado de hemofilia, como la deficiencia combinada de los factores V y VIII o el subtipo 2N de la enfermedad de Von Willebrand.

La investigación genética debe ofrecerse a todos los pacientes con sospecha diagnóstica o diagnóstico confirmado de hemofilia. La aplicación de la genética tiene un papel fundamental en el cribado familiar y en la identificación precoz de los familiares en riesgo, incluida la detección de mujeres portadoras asintomáticas. El consejo genético es fundamental para estos pacientes, con posibilidades de orientación sobre el diagnóstico prenatal y pre implantacional. Otra aplicación de la genética en hemofilia es permitir la confirmación diagnóstica en casos de incertidumbre, incluido el diagnóstico diferencial con otras causas que conduzcan a una reducción de los factores VIII o IX en sangre. Las pruebas genéticas también han permitido identificar mutaciones más asociadas con el desarrollo de inhibidores, una complicación grave durante el tratamiento de la hemofilia.

### Indicaciones de estudio genético:

- El análisis genético debe ofrecerse a todo paciente con diagnóstico confirmado o sospecha clínica de hemofilia.

Los estudios realizados mediante NGS para Hemofilia no están recomendados en pacientes con sospecha de hemofilia A grave, exceptuando aquellos casos en los que se hayan excluido previamente las inversiones del intrón 22 y del intrón 1 del gen *F8*. Las inversiones del intrón 22 y del intrón 1 aparecen hasta en el 45% y en el 5% de los casos de hemofilia A grave respectivamente.

### Rendimiento del estudio genético:

Las estrategias diagnósticas disponibles han permitido identificar una variante causal hasta en el 99% de los pacientes con hemofilia A grave y hasta en el 97% de los pacientes con hemofilia A leve-moderada, utilizando diferentes métodos para el estudio de esta enfermedad. En los pacientes con hemofilia B leve a moderada, el rendimiento del estudio genético alcanza el 99%. En pacientes con estudio genético negativo, se recomienda el estudio con el panel ampliado Hemofilia-like (7 genes) que permite investigar diagnósticos diferenciales.

#### Hemofilia A [1 gen]

*F8*

#### Hemofilia B [1 gen]

*F9*

#### Panel de Hemofilia F8 y F9 [2 genes]

*F8*

*F9*

#### Panel ampliado Hemofilia-like [7 genes]

*F8*

*F9*

*GGCX*

*LMAN1*

*MCFD2*

*VKORC1*

*VWF*

### Otras pruebas y métodos:

F8. Detección de la inversión del intrón 22	PCR
Hemofilia A. MLPA F8	MLPA
Hemofilia B. MLPA F9	MLPA
Factor de coagulación. Secuenciación completa de gen único [1 gen]	NGS

- Castaman G, Matino D. Hemophilia A and B: molecular and clinical similarities and differences. *Haematologica*. 2019 Sep;104(9):1702-1709.
- Srivastava A. Diagnosis of haemophilia and other inherited bleeding disorders - Is a new paradigm needed? *Haemophilia*. 2020 Jun 14.
- Johnsen JM et al. Novel approach to genetic analysis and results in 3000 hemophilia patients enrolled in the My Life, Our Future initiative. *Blood Adv*. 2017 May 18;1(13):824-834.
- Srivastava A et al. Treatment Guidelines Working Group on Behalf of The World Federation Of Hemophilia. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia*. 2013 Jan;19(1):e1-47.



## Enfermedad de von Willebrand

La enfermedad de von Willebrand es una condición congénita común con prevalencia de 1/100 individuos. El análisis especializado de los estudios genéticos es esencial para la identificación de las variantes que realmente son causantes de la enfermedad, pues el gen *VWF* tiene gran variabilidad en la población general.

Las variantes patogénicas en el gen *VWF* producen cambios cualitativos o cuantitativos en el factor de von Willebrand en el plasma sanguíneo, caracterizando los diferentes tipos 1, 2A, 2B, 2M, 2N y 3 de esta enfermedad. El estudio genético puede contribuir a la determinación del tipo de la enfermedad, lo que tiene implicaciones para el consejo genético ya que se describen casos tanto con un patrón de herencia autosómico dominante como recesivo.

La mayoría de las personas afectadas tienen sangrados mucocutáneos ligeros a moderados, que, sin embargo, tienden a agravarse con el avance de la edad, presentando los ancianos portadores mayor propensión a complicaciones hemorrágicas. El tipo 3 suele cursar con sangrados importantes. Debido a la penetrancia incompleta y a la expresividad variable de esta enfermedad, pacientes con niveles intermedios del factor de von Willebrand pueden ser asintomáticos, lo que dificultaría la caracterización de antecedentes familiares y estratificación de riesgo asertiva en el caso índice y screening de familiares.

La secuenciación del gen *VWF* mediante NGS permite el análisis de variantes en el número de copias (CNV, copy number variations), que incluye deleciones y duplicaciones, lo que evita la solicitud de métodos adicionales de investigación como MLPA, etc. Todas las variantes estructurales identificadas y las localizadas en la región de alta homología con su pseudogen, son confirmadas internamente por una técnica adicional.

### Indicaciones de estudio genético:

- El estudio genético contribuye en la confirmación del diagnóstico, determinación del subtipo y manejo clínico. La identificación del genotipo es fundamental para el screening familiar y el consejo genético, ya que se describen casos tanto con herencia autosómica dominante o autosómica recesiva. El diagnóstico prenatal puede ser considerado en familias con tipo 3, particularmente tras un primer hijo afectado.

### Rendimiento del estudio genético:

Se ha detectado una variante causal en 80, 90 y 90% de los pacientes con enfermedad de von Willebrand tipo 1, 2 y 3, respectivamente. La contribución de las deleciones/duplicaciones se añade a cada tipo 6, 0.2 y 3.7% de pacientes identificados con variantes patogénicas para cada tipo.

### Panel de Enfermedad de von Willebrand [2 genes]

*GP1BA*      *VWF*

### Otras pruebas y métodos:

Enfermedad de von Willebrand. VWF [1 gen]	NGS
Enfermedad de von Willebrand. MLPA VWF	MLPA

- Zolkova J et al. Genetic Background of von Willebrand Disease: History, Current State, and Future Perspectives. *J Semin Thromb Hemost*. 2020 Jun;46(4):484-500.
- Laffan M, Sathar J, Johnsen JM. von Willebrand disease: Diagnosis and treatment, treatment of women, and genomic approach to diagnosis. *Haemophilia*. 2020 Jun 23.
- Itzhar-Baikian N et al. Updated overview on von Willebrand disease: focus on the interest of genotyping. *Expert Rev Hematol*. 2019 Dec;12(12):1023-1036.
- Sharma R, Haberichter SL. New advances in the diagnosis of von Willebrand disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2019

## Enfermedades del fibrinógeno

El fibrinógeno (Factor I) es una molécula esencial en la cascada de coagulación y está constituida por tres subunidades diferentes, codificadas por los siguientes genes; alfa (*FGA*), beta (*FGB*) y gamma (*FGG*).

Las enfermedades relacionadas con el fibrinógeno son la afibrinogenemia, hipofibrinogenemia y disfibrinogenemia. Estas enfermedades causan desequilibrios en la hemostasia que, en la mayoría de los casos causan sangrado, sin embargo, la disfibrinogenemia también puede asociarse con trombofilia.

La correlación genotipo-fenotipo según el gen afectado y el tipo de variante identificada es lo que determina los diferentes fenotipos. Por ejemplo, en la mayoría de los casos, la disfibrinogenemia está causada por variantes de tipo missense en cualquiera de estos tres genes y se hereda con un patrón autosómico dominante, mientras que la afibrinogenemia congénita es una enfermedad autosómica recesiva causada por variantes de tipo truncamiento (radicales) en ambos alelos del gen *FGA*. También se ha descrito que variantes bialélicas en *FGB* o *FGG* ubicadas en dominios funcionales específicos de la proteína podrían causar afibrinogenemia, entre otros.

### Indicaciones de estudio genético:

- El estudio genético es fundamental en el consejo genético y el screening familiar. El diagnóstico clínico se debe confirmar siempre por estudio molecular.

### Rendimiento del estudio genético:

Se ha identificado una variante causal en casi el 100% de los pacientes con diagnóstico clínico confirmado de una enfermedad del fibrinógeno.

### Panel Enfermedades del Fibrinógeno [3 genes]

<i>FGA</i>	<i>FGB</i>	<i>FGG</i>
------------	------------	------------

### Otras pruebas y métodos:

Factor de coagulación - Secuenciación completa de gen único	NGS
---	-----

· Casini A et al. Mutational Epidemiology of Congenital Fibrinogen Disorders. *Thromb Haemost.* 2018 Nov;118(11):1867-1874.  
 · Tiscia GL, Margaglione M. Human Fibrinogen: Molecular and Genetic Aspects of Congenital Disorders. *Int J Mol Sci.* 2018 May 29;19(6):1597.

## Panel de trombocitopenia y disfunción plaquetaria

### [84 genes]

El Panel de trombocitopenia y disfunción plaquetaria analiza 84 genes relacionados a más de **70 enfermedades que causan trombocitopenias primarias o trastornos plaquetarios**, incluyendo aquellas con presentación aislada o manifestaciones sindrómicas.

Los estudios genéticos en trombocitopenias (trastornos cuantitativos) se han aplicado para el diagnóstico diferencial por causas adquiridas, puesto que algunos de estos casos pueden estar mal diagnosticados y, en consecuencia, recibir tratamientos innecesarios. Algunas de las etiologías de trombocitopenia tienen un riesgo incrementado de progresar a enfermedades malignas, aplasia de la médula ósea, y trastornos hepáticos y/o renales, por lo que es relevante el diagnóstico etiológico asertivo para el manejo de estos pacientes y la identificación precoz de familiares en riesgo. Entre las presentaciones sindrómicas están los fenotipos asociados a los genes *MYH9*, *PTPN11*, *RUNX1*, entre otros.

Además, las investigaciones clínicas o analíticas relacionadas con anomalías en la función plaquetaria (trastornos cualitativos) pueden ser inconcluyentes, incluso tras una investigación analítica exhaustiva. En estos escenarios, el estudio de NGS es una herramienta útil por abordar muchas etiologías en un único test, permitiendo establecer el diagnóstico etiológico asertivo.

En las trombocitopenias y trastornos plaquetarios, hemos desarrollado paneles específicos para fenotipos muy raros, pero identificables clínicamente: los paneles del Síndrome de Hermansky-Pudlak (21 genes), de RASopatías (26 genes) y del Síndrome de Bernard-Soulier (3 genes), (ver página 20).

### Indicaciones de estudio genético:

- Confirmación de la sospecha clínica o analítica de trombocitopenia hereditaria o de trastorno de la función plaquetaria.

### Rendimiento del estudio genético:

La probabilidad de detectar la variante causal en un paciente con sospecha de trastorno en el recuento de plaquetas ronda el 60%, mientras que en aquellos casos con sospecha de trastornos en la función plaquetaria la probabilidad es más baja (40%).

### Panel de Trombocitopenia y Disfunción Plaquetaria [84 genes]

<i>ABCG5</i>	<i>GP6</i>	<i>MPL</i>	<i>THPO</i>	<i>ETV6</i>	<i>PLAU</i>	<i>KRAS</i>	<i>CBL</i>	<i>MAP3K8</i>
<i>ABCG8</i>	<i>HPS1</i>	<i>MYH9</i>	<i>TUBB1</i>	<i>FLI1</i>	<i>PRKACG</i>	<i>LZTR1</i>	<i>MAP2K1</i>	<i>RASA1</i>
<i>ADAMTS13</i>	<i>HPS3</i>	<i>NBEAL2</i>	<i>WAS</i>	<i>FYB1</i>	<i>PTGS1</i>	<i>NF1</i>	<i>MAP2K2</i>	<i>SPRY1</i>
<i>ANKRD26</i>	<i>HPS4</i>	<i>P2RY12</i>	<i>ACTN1</i>	<i>GF1B</i>	<i>SLFN14</i>	<i>PTPN11</i>	<i>NRAS</i>	<i>SYNGAP1</i>
<i>AP3B1</i>	<i>HPS5</i>	<i>RASGRP2</i>	<i>ANO6</i>	<i>GP9</i>	<i>SRC</i>	<i>RAF1</i>	<i>PPP1CB</i>	
<i>DIAPH1</i>	<i>HPS6</i>	<i>RBM8A</i>	<i>ARPC1B</i>	<i>HOXA11</i>	<i>WIPF1</i>	<i>RIT1</i>	<i>RASA2</i>	
<i>DTNBP1</i>	<i>ITGA2</i>	<i>RUNX1</i>	<i>BLOC1S3</i>	<i>MECOM</i>	<i>FLNA</i>	<i>SOS1</i>	<i>RRAS</i>	
<i>GATA1</i>	<i>ITGA2B</i>	<i>STIM1</i>	<i>BLOC1S6</i>	<i>NBEA</i>	<i>KDSR</i>	<i>SOS2</i>	<i>SHOC2</i>	
<i>GP1BA</i>	<i>ITGB3</i>	<i>TBXA2R</i>	<i>CD36</i>	<i>PLA2G4A</i>	<i>BRAF</i>	<i>A2ML1</i>	<i>SPRED1</i>	
<i>GP1BB</i>	<i>LYST</i>	<i>TBXAS1</i>	<i>CYCS</i>	<i>PLAT</i>	<i>HRAS</i>	<i>ALPK3</i>	<i>KAT6B</i>	

**Panel Síndrome de Hermansky-Pudlak [21 genes]**

AP3B1	BLOC1S6	GPR143	HPS4	LYST	SFTPC	TERT	TYR
AP3D1	DKC1	HPS1	HPS5	OCA2	TERC	TINF2	TYRP1
BLOC1S3	DTNBP1	HPS3	HPS6	SFTPB			

**Panel Síndrome de Bernard-Soulier [3 genes]**

GP1BA	GP1BB	GP9
-------	-------	-----

**Panel Síndromes de RASopatías [26 genes]**

BRAF	LZTR1	RAF1	SOS2	CBL	NRAS	RRAS	KAT6B	SPRY1
HRAS	NF1	RIT1	A2ML1	MAP2K1	PPP1CB	SHOC2	MAP3K8	SYNGAP1
KRAS	PTPN11	SOS1	ALPK3	MAP2K2	RASA2	SPRED1	RASA1	

- Simeoni I et al. A high-throughput sequencing test for diagnosing inherited bleeding, thrombotic, and platelet disorders. *Blood*. 2016 Jun 9;127(23):2791-803.
- Bastida JM et al. Design and application of a 23-gene panel by next-generation sequencing for inherited coagulation bleeding disorders. *Haemophilia*. 2016 Jul;22(4):590-7.
- Almazni I, Stapley R, Morgan NV. Inherited Thrombocytopenia: Update on Genes and Genetic Variants Which may be Associated With Bleeding. *Front Cardiovasc Med*. 2019 Jun 19;6:80.
- Watson SP et al. Genotyping and phenotyping of platelet function disorders. *J Thromb Haemost*. 2013 Jun;11 Suppl 1:351-63.
- Westbury SK, Mumford AD. Genomics of platelet disorders. *Haemophilia*. 2016 Jul;22 Suppl 5:20-4.
- Briggs BJ, Dickerman JD. Bleeding disorders in Noonan syndrome. *Pediatr Blood Cancer*. 2012 Feb;58(2):167-72.
- Boeckelmann D et al. Patients with Bernard-Soulier syndrome and different severity of the bleeding phenotype. *Blood Cells Mol Dis*. 2017 Sep;67:69-74.
- Bragadottir G et al. Clinical phenotype in heterozygote and biallelic Bernard-Soulier syndrome - a case control study. *Am J Hematol*. 2015 Feb;90(2):149-55.
- El-Chemaly S, Young LR. Hermansky-Pudlak Syndrome. *Clin Chest Med*. 2016 Sep;37(3):505-11.
- Savoia A, Pecci A. MYH9-Related Disorders. 2008 Nov 20 [updated 2015 Jul 16]. *GeneReviews*® [Internet].
- Tang C et al. The clinical heterogeneity of RUNX1 associated familial platelet disorder with predisposition to myeloid malignancy - A case series and review of the literature. *Res Pract Thromb Haemost*. 2019 Dec 13;4(1):106-110.

**Panel de Vasculopatías Hemorrágicas**

**[40 genes + Farma]**

Varias enfermedades de vasos sanguíneos pequeños y medianos se han asociado con una tendencia al sangrado mediante distintos mecanismos; malformaciones vasculares, tortuosidades, aneurismas, telangiectasia y otros. Nuestro panel de vasculopatías relacionadas con hemorragias investiga **18 condiciones clínicas en las que existe tendencia a hemorragias vasculares cerebrales, gastrointestinales o en otros sitios**, a través de la secuenciación completa y el análisis de CNVs de **40 genes**.

**VASCULOPATÍAS HEMORRÁGICAS [40 genes]**

18 condiciones clínicas asociadas con malformaciones vasculares, aneurismas, telangiectasia y tortuosidad

**FARMACOGENÉTICA DE ANTICOAGULACIÓN Y ANTIAGREGACIÓN PLAQUETARIA**

12 fármacos, incluyendo los nuevos anticoagulantes orales (NOAC) y los inhibidores de N2Y12  
**+ 13 genes adicionales**

**Indicaciones de estudio genético:**

- Pacientes con episodio hemorrágico menor/mayor con sospecha de causa vascular (malformaciones vasculares, aneurismas, telangiectasia...).

**Rendimiento del estudio genético:**

Todavía se desconoce la probabilidad de detectar una variante causal en un paciente bajo sospecha de hemorragia relacionada con una enfermedad vascular, sin embargo, en fenotipos específicos tales como telangiectasia hemorrágica hereditaria la probabilidad de detectar una mutación en los genes principales, *ENG* o *ACVRL1*, se estima que es superior al 85% en pacientes que cumplen los cuatro criterios de Curaçao.

Para más informaciones sobre el estudio farmacogenético de anticoagulantes y antiplaquetarios (13 genes), ver página 35.

**Panel de Vasculopatías Hemorrágicas [40 genes]**

ABCC6	ARHGEF17	COL4A2	GNAQ	PDCD10	BMP10	GUCY1A1	RASA1	SMAD1
ACTA2	BMPR1A	DDAH2	IL6	SLC2A10	BMPR2	JAG1	RNF213	TEK
ACVRL1	CCM2	ELMO2	KDR	SMAD4	ELN	PCNT	SAMHD1	THSD1
ADA2	COL3A1	ENG	KRIT1	SOX17	EPHB4	PIK3CA		
APP	COL4A1	FLT4	NRP2	ANTXR1	GDF2			

- Santiago-Sim T et al. THSD1 (Thrombospondin Type 1 Domain Containing Protein 1) Mutation in the Pathogenesis of Intracranial Aneurysm and Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*. 2016 Dec;47(12):3005-3013.
- International guidelines for the diagnosis and management of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *J Med Genet*. 2011;48:73-87.
- McDonald J, et al. Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia: genetics and molecular diagnostics in a new era. *Front Genet*. 2015;6:1-8.
- Beyens A et al. Arterial tortuosity syndrome: 40 new families and literature review. *Genet Med*. 2018 Oct;20(10):1236-1245.
- Callewaert BL. Arterial tortuosity syndrome: clinical and molecular findings in 12 newly identified families. *Hum Mutat*. 2008 Jan;29(1):150-8.

## Panel de Telangiectasia Hemorrágica

[12 genes]

El panel de telangiectasia hemorrágica hereditaria incluye los dos **genes principales** que engloban la mayoría de mutaciones que se han definido en relación con la THH: el gen *ENG* (que define la THH tipo 1, más relacionada con fístulas arteriovenosas pulmonares) y el gen *ACVRL1* (que define la THH tipo 2, con mayor frecuencia de afectación hepática). Otros genes principales son el gen *SMAD4* y el gen *BMPR1A*, que definen una afectación de THH asociada al síndrome de poliposis colónica juvenil.

Los genes secundarios son: *SMAD1*, *GDF2* (*BMP9*), *BMP10*, *BMPR2*, *RASA1*, *EPHB4*, *ELMO2* y *TEK* (*TIE2*).

### Indicaciones de estudio genético:

- Pacientes con alguno de los cuatro Criterios de Curaçao que definen la enfermedad: 1) epistaxis espontáneas recurrentes, 2) telangiectasias cutáneas o mucosas, 3) MAVs viscerales, o 4) familiar de primer grado con estas características.
- Es de especial utilidad en pacientes con diagnóstico probable (dos criterios presentes) o poco probable (menos de dos criterios presentes), así como en pacientes con una presentación atípica de la enfermedad, que sugeriría una mutación en otros genes distintos a *ENG* o *ACVRL1*.
- El estudio genético ayuda a confirmar o descartar el diagnóstico clínico en estos individuos.
- Además, conocer el diagnóstico molecular de la enfermedad puede ofrecer información acerca del pronóstico, tipo de seguimiento más adecuado y manejo de la enfermedad.
- Identificar la mutación causal también es de utilidad en el screening genético familiar, permitiendo una detección temprana de los pacientes afectados a los que se les puede ofrecer un estudio y seguimiento clínico óptimos.
- La identificación de la mutación causal permite el diagnóstico genético preimplantacional detectando esa mutación en la etapa embrionaria, antes de su implantación, lo que podría evitar la enfermedad en la descendencia.

### Rendimiento del estudio genético:

La rentabilidad de este panel es máxima para confirmar genéticamente la THH, siendo más alta cuanto mayor sea el número de criterios clínicos de la enfermedad. Se estima que la probabilidad de detectar una mutación en los genes *ENG* o *ACVRL1* es superior al 85% en aquellos pacientes que cumplen los cuatro criterios de Curaçao. Sin embargo, hay que considerar otros genes secundarios en aquellos pacientes que no cumplen todos estos Criterios o aquellos con una presentación atípica, por ejemplo, sin epistaxis.

### Panel de Telangiectasia Hemorrágica [12 genes]

<i>ACVRL1</i>	<i>BMPR1A</i>	<i>ELMO2</i>	<i>EPHB4</i>	<i>RASA1</i>	<i>SMAD4</i>
<i>BMP10</i>	<i>BMPR2</i>	<i>ENG</i>	<i>GDF2</i>	<i>SMAD1</i>	<i>TEK</i>

- International guidelines for the diagnosis and management of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *J Med Genet* 2011;48:73-87.
- McDonald J, et al. Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia: genetics and molecular diagnostics in a new era. *Front Genet* 2015;6:1-8.
- Hernandez F, et al. Mutations in *RASA1* and *GDF2* identified in patients with clinical features of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Hum Genome Var.* 2015;2:15040

## FENOTIPOS - HEMOSTASIA

GEN	VASCULOPATÍAS HEMORRÁGICAS [40 GENES]
<i>APP</i>	Angiopatía amiloide cerebral
<i>ENG, ACVRL1, BMPR1A, GDF2, SMAD4, SMAD1, BMP10, BMPR2, TEK, RASA1, ELMO2, EPHB4</i>	Telangiectasia hemorrágica
<i>BMPR1A</i>	Síndrome de poliposis gastrointestinal juvenil
<i>TEK</i>	Múltiples malformaciones venosas cutáneas y de la mucosa
<i>ELMO2</i>	Malformación vascular intraósea
<i>RASA1</i>	Malformación capilar-malformación arteriovenosa tipo 1
<i>EPHB4</i>	Malformación capilar-malformación arteriovenosa tipo 2
<i>GNAQ</i>	Malformaciones capilares congénitas y Síndrome de Stuger-Weber
<i>SLC2A10</i>	Síndrome de tortuosidad arterial
<i>CCM2</i>	Malformación cavernosa cerebral tipo 1
<i>KRIT1</i>	Malformación cavernosa cerebral tipo 2
<i>PDCD10</i>	Malformación cavernosa cerebral tipo 3
<i>KDR, FLT4, ANTXR1</i>	Hemangioma capilar infantil
<i>THSD1</i>	Aneurisma intracraneal y hemorragia subaracnoidea
<i>ABCC6</i>	Pseudoxantoma elástico
<i>GUCY1A1, ACTA2, RNF213, ELN, JAG1, PCNT, SAMHD1</i>	Enfermedad de moyamoya
<i>COL3A1</i>	Síndrome de Ehlers-Danlos vascular tipo IV
<i>COL4A1, COL4A2, IL6, PIK3CA</i>	Enfermedad de pequeños vasos cerebrales asociada con hemorragia

GEN	FACTORES DE COAGULACIÓN [25 GENES]
<i>VWF</i>	Enfermedad de Von Willebrand tipo 1, 2A, 2B, 2M, 2N y 3
<i>GP1BA</i>	Pseudoenfermedad de Von Willebrand o Enfermedad tipo plaquetaria de Von Willebrand tipo 3
<i>F2</i>	Disprotrombinemia Hipoprotrombinemia
<i>F3</i>	Deficiencia del factor III
<i>F5</i>	Deficiencia del factor V
<i>F7</i>	Deficiencia del factor VII
<i>F8</i>	Hemofilia A
<i>F9</i>	Hemofilia B
<i>LMAN1</i>	Deficiencia combinada de los factores V y VIII tipo 1 - Tipo hemofilia
<i>MCFD2</i>	Deficiencia combinada de los factores V y VIII tipo 2 - Tipo hemofilia
<i>F10</i>	Deficiencia del factor X
<i>F11</i>	Deficiencia del factor XI
<i>F12</i>	Deficiencia del factor XII
<i>F13A1</i>	Deficiencia del factor XIII A
<i>F13B</i>	Deficiencia del factor XIII B
<i>FGA, FGB y FGG</i>	Afibrinogenemia Hipofibrinogenemia Disfibrinogenemia
<i>KLKB1</i>	Deficiencia del factor de Fletcher
<i>GGCX</i>	Deficiencia múltiple del factor de coagulación tipo 1 Trastorno tipo pseudoxantoma elástico asociado con deficiencia múltiple del factor de coagulación tipo 1
<i>VKORC1</i>	Deficiencia múltiple del factor de coagulación tipo 2
<i>SERPINE1, SERPINE2</i>	Deficiencia del inhibidor activador del plasminógeno tipo 1
<i>KNG1</i>	Deficiencia de kininógeno
<i>PROZ</i>	Deficiencia de la proteína Z

GEN	TROMBOCITOPENIA E DISFUNCIÓN PLAQUETARIA [84 GENES]
<i>ANKRD26</i>	Trombocitopenia tipo 2
<i>FYB1</i>	Trombocitopenia tipo 3
<i>CYCS</i>	Trombocitopenia tipo 4
<i>SRC</i>	Trombocitopenia tipo 6
<i>ETV6</i>	Trombocitopenia y susceptibilidad al cáncer
<i>FLI1</i>	Trombocitopenia Paris-Trousseau y Síndrome de Jacobsen
<i>WAS</i>	Trombocitopenia ligada a X Trombocitopenia intermitente ligada a X Síndrome de Wiskott-Aldrich tipo 1
<i>WIPF1</i>	Síndrome de Wiskott-Aldrich tipo 2
<i>ITGB3</i>	Trombocitopenia aloinmune neonatal Trombocitopenia postransfusional
<i>KDRS</i>	Trombocitopenia y eritroqueratodermia
<i>RUNX1</i>	Trombocitopenia familiar con predisposición para leucemia mieloide aguda
<i>ADAMTS13</i>	Púrpura trombocitopénica trombótica
<i>GATA1</i>	Trombocitopenia ligada a X con beta-talasemia Trombocitopenia ligada a X con o sin anemia diseritropoyética
<i>HOXA11</i>	Trombocitopenia amegacariocítica asociada con sinostosis radial-ulnar tipo 1
<i>MECOM, RUSAT</i>	Trombocitopenia amegacariocítica asociada con sinostosis radial-ulnar tipo 2
<i>TUBB1</i>	Macrotrombocitopenia asociada con TUBB1
<i>DIAPH1</i>	Macrotrombocitopenia asociada con pérdida auditiva neurosensorial
<i>MYH9</i>	Macrotrombocitopenia con o sin inclusiones granulocíticas Síndrome de Fechtner Síndrome de May-Hegglin Síndrome de Sebastian Síndrome de Epstein
<i>ABCG5, ABCG8</i>	Sitosterolemia (macrotrombocitopenia/estomatocitosis)
<i>NBEA</i>	Deficiencia de gránulos densos
<i>GP1BA</i>	Pseudoenfermedad de Von Willebrand o trastorno hemorrágico de las plaquetas 3
<i>PLAU</i>	Disfunción plaquetaria de Quebec o trastorno hemorrágico de las plaquetas 5 (Factor V Quebec)
<i>ANO6</i>	Síndrome de Scott o trastorno hemorrágico de las plaquetas tipo 7
<i>P2RY12</i>	Defectos en el receptor ADP o trastorno hemorrágico de las plaquetas tipo 8
<i>ITGA2</i>	Deficiencia de la glicoproteína Ia o trastorno hemorrágico de las plaquetas tipo 9
<i>GP6, TBXA2R</i>	Trastorno hemorrágico plaquetario tipo 11
<i>TBXA2R</i>	Deficiencia del receptor de tromboxano A2 - Trastorno hemorrágico plaquetario tipo 13
<i>TBXAS1</i>	Deficiencia de la tromboxano sintasa o síndrome de Ghosal - Trastorno hemorrágico plaquetario tipo 14
<i>ACTN1</i>	Trastorno hemorrágico plaquetario tipo 15
<i>ITGB3, ITGA2B</i>	Trastorno hemorrágico plaquetario tipo 16
<i>GFI1B</i>	Trastorno hemorrágico plaquetario tipo 17
<i>RASGRP2</i>	Trastorno hemorrágico plaquetario tipo 18

GEN	TROMBOCITOPENIA E DISFUNCIÓN PLAQUETARIA [84 GENES]
<i>PRKACG</i>	Trastorno hemorrágico plaquetario tipo 19
<i>SFLN14</i>	Trastorno hemorrágico plaquetario tipo 20
<i>FLI1</i>	Trastorno hemorrágico plaquetario tipo 21
<i>CD36</i>	Deficiencia de la glicoproteína plaquetaria IV
<i>GP1BA</i>	Síndrome de Bernard-Soulier tipos A1, A2
<i>GP1BB</i>	Síndrome de Bernard-Soulier tipo B
<i>GP9</i>	Síndrome de Bernard-Soulier tipo C
<i>NBEAL2</i>	Síndrome de plaquetas grises
<i>GFI1B</i>	Síndrome tipo plaquetas grises
<i>HPS1</i>	Síndrome de Hermansky-Pudlak tipo 1
<i>AP3B1</i>	Síndrome de Hermansky-Pudlak tipo 2
<i>HPS3</i>	Síndrome de Hermansky-Pudlak tipo 3
<i>HPS4</i>	Síndrome de Hermansky-Pudlak tipo 4
<i>HPS5</i>	Síndrome de Hermansky-Pudlak tipo 5
<i>HPS6</i>	Síndrome de Hermansky-Pudlak tipo 6
<i>DTNBP1</i>	Síndrome de Hermansky-Pudlak tipo 7
<i>BLOC1S3</i>	Síndrome de Hermansky-Pudlak tipo 8
<i>BLOC1S6</i>	Síndrome de Hermansky-Pudlak tipo 9
<i>ITGA2B, ITGB3</i>	Trombastemia de Glanzmann o deficiencia de la glicoproteína IIb-IIIa
<i>RBM8A</i>	Síndrome de TAR
<i>STIM1</i>	Síndrome de Stormorken
<i>LYST</i>	Síndrome de Chédiak-Higashi
<i>PLAT</i>	Hiperfibrinólisis familiar debida al incremento en la liberación del activador tisular del plasminógeno
<i>FLNA</i>	Coagulopatía asociada con heterotopia periventricular nodular
<i>PLA2G4A</i>	Ulceración gastrointestinal recurrente con plaquetas disfuncionales
<i>ARPC1B</i>	Anormalidades plaquetarias con eosinofilia y enfermedad inflamatoria inmunomediada
<i>PTPN11, SOS1, SOS2, KRAS, NRAS, RIT1, PPP1CB, RAF1, MRAS, BRAF, SHOC2, MAP2K1, MAP2K2, NF1, A2ML1, ALPK3, CBL, PPP1CB, RASA2, RRAS, SPRED1, KAT6B, MAP3K8, RASA1, SPRY1, SYNGAP1</i>	Síndrome de Noonan, Costelo, LEOPARD, Cardiofaciocutáneo y otras RASopatías



## Trombofilia

### Panel básico de Trombofilia

[5 genes + Farma + Score de Riesgo poligénico]

Este **Panel Básico de Trombofilia** es nuestra recomendación para la investigación inicial de trombofilias hereditarias. En este panel se realiza la secuenciación completa de los cinco genes más frecuentemente asociados con tromboembolismo venoso, permitiendo la detección de los polimorfismos más frecuentemente descritos, como Factor V de Leiden, o Protrombina, y también de otras variantes identificadas a lo largo del gen. De esta forma, es posible identificar portadores heterocigotos simples, homocigotos o incluso heterocigotos compuestos, lo que tiene implicaciones para poder estratificar mejor el riesgo de estos pacientes. El análisis de copy number variations busca identificar posibles deleciones o duplicaciones, un tipo de variantes descrito en estos genes.

El **Panel Básico de Trombofilia** se complementa con el score de riesgo para trombofilia, que está constituido por 52 SNPs, y con el estudio farmacogenético de anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios en 13 genes adicionales, constituyendo un abordaje eficiente e innovador para la investigación y el diagnóstico de trombofilias.

#### TROMBOFILIA BÁSICO [5 genes]:

- Factor V Leiden en trombofilia o resistencia a proteína C activada (*F5*)
- Trombofilia debido a defecto en Protrombina (*F2*)
- Deficiencia de proteína C (*PROC*)
- Deficiencia de proteína S (*PROS1*)
- Deficiencia de antitrombina III (*SERPINC1*)

+ **Score de Riesgo Poligénico 52 SNPs**

#### FARMACOGENÉTICA DE ANTICOAGULACIÓN Y ANTIAGREGACIÓN PLAQUETARIA

12 fármacos, incluyendo los nuevos anticoagulantes orales (NOAC) y los inhibidores de N2Y12  
+ **13 genes adicionales**

#### Indicaciones de estudio genético

- Confirmación de sospecha clínica de trombofilia hereditaria.
- Episodio trombótico a edades tempranas (<50 años) cuando no provocado o en presencia de un factor desencadenante ligero (cirugía menor, anticonceptivos orales o inmovilidad).
- Historia familiar de tromboembolismo (pariente de primer grado en edad temprana).
- Tromboembolismo venoso recurrente, especialmente en edad temprana.
- Tromboembolismo en sitios inusuales, tales como las venas cerebrales o esplácnicas.

#### Rendimiento del estudio genético:

La probabilidad de detectar la variante causal en un paciente bajo sospecha de trombofilia hereditaria está en torno al 50-60%.

#### Panel Básico de Trombofilia [5 genes]

*F2*      *F5*      *PROC*      *PROS1*      *SERPINC1*

### Panel ampliado de Trombofilia

[30 genes + Farma + Score de Riesgo Poligénico]

Nuestro **Panel Ampliado de Trombofilia** está recomendado en los casos en los que se requiere una investigación genética completa sobre la causa de la trombofilia hereditaria.

#### TROMBOFILIA AMPLIADO

Secuenciación completa de 30 genes y análisis de CNVs.  
21 causas comunes y raras de trombofilia hereditaria.  
+ **Score de Riesgo Poligénico 52 SNPs**

#### FARMACOGENÉTICA DE ANTICOAGULACIÓN Y ANTIAGREGACIÓN PLAQUETARIA

12 fármacos, incluyendo los nuevos anticoagulantes orales (NOAC) y los inhibidores de N2Y12  
+ **13 genes adicionales**

#### Indicaciones de estudio genético

- Confirmación de sospecha clínica o analítica de trombofilia hereditaria.
- Episodio trombótico a edades tempranas (<50 años) cuando no está provocado o en presencia de un factor desencadenante ligero (cirugía menor, anticonceptivos orales o inmovilidad).
- Historia familiar de tromboembolismo (pariente de primer grado en edad temprana).
- Tromboembolismo venoso recurrente, especialmente en edad temprana.
- Tromboembolismo en sitios inusuales, tales como las venas cerebrales o esplácnicas.
- El Panel Ampliado de Trombofilias incluye genes asociados a ciertos fenotipos de trombofilia, en los cuales la trombosis arterial también ha sido reportada.

#### Rendimiento del estudio genético:

La probabilidad de detectar una variante causal en un paciente bajo sospecha de trombofilia hereditaria ronda el 50-60% con nuestro panel básico de cinco genes, la cual puede verse aumentada mediante el panel ampliado de trombofilia.

#### Panel Ampliado de Trombofilia [30 genes]

<i>F2</i>	<i>SERPINC1</i>	<i>F9</i>	<i>HRG</i>	<i>PLG</i>	<i>THPO</i>	<i>HABP2</i>	<i>NOS3</i>	<i>PROZ</i>
<i>F5</i>	<i>ADAMTS13</i>	<i>FGA</i>	<i>F12</i>	<i>SERPIND1</i>	<i>ALOX5AP</i>	<i>MTHFR</i>	<i>PRKCH</i>	<i>TFPI</i>
<i>PROC</i>	<i>CALR</i>	<i>FGF</i>	<i>MPL</i>	<i>SH2B3</i>	<i>APOH</i>			
<i>PROS1</i>	<i>CBS</i>	<i>FGG</i>	<i>PLAT</i>	<i>THBD</i>	<i>CDH1</i>			

- Zöller B et al. Genetic risk factors for venous thromboembolism. *Expert Rev Hematol*. 2020
- Connors JM. Thrombophilia Testing and Venous Thrombosis. *N Eng J Med*. 2017 Sep 21;377(12):1177-1187.
- Klaassen IL, van Ommen CH, Middeldorp S. Manifestations and clinical impact of pediatric inherited thrombophilia. *Blood*. 2015 Feb 12;125(7):1073-7.
- Maleknia M et al. Essential thrombocythemia: a hemostatic view of thrombogenic risk factors and prognosis. *Mol Biol Rep*. 2020 Jun;47(6):4767-4778.
- Trasca LF et al. Therapeutic Implications of Inherited Thrombophilia in Pregnancy. *Am J Ther May/Jun 2019;26(3):e364-e374.*

## Panel de Vasculopatías Trombóticas

[43 genes + Farma + Score de Riesgo Poligénico]

El Panel de vasculopatías relacionadas con trombosis abarca la secuenciación completa y el análisis de CNVs de 43 genes relacionados con 29 condiciones clínicas.

### TROMBOFILIA AMPLIADO

Secuenciación completa de 30 genes y análisis de CNVs.  
21 causas comunes y raras de trombofilia hereditaria.  
+ Score de Riesgo Poligénico 52 SNPs

### VASCULOPATÍAS TROMBÓTICAS CEREBRALES [13 genes]

Ocho condiciones clínicas, tales como la microangiopatía trombótica y otras vasculitis autoinflamatorias

### FARMACOGENÉTICA DE ANTICOAGULACIÓN Y ANTIAGREGACIÓN PLAQUETARIA

12 fármacos, incluyendo los nuevos anticoagulantes orales (NOAC) y los inhibidores de N2Y12  
+ 13 genes adicionales

#### Indicaciones de estudio genético:

- Este panel está recomendado para la investigación de accidente vascular encefálico isquémico idiopático, en el cual existe sospecha de trombofilia heredada.

#### Rendimiento del estudio genético:

No existe estudio específico con panel ampliado de NGS para determinar el rendimiento del estudio genético en pacientes con accidente vascular encefálico isquémico idiopático, en el cual existe sospecha de trombofilia hereditaria. En general, la probabilidad de detectar una variante causal en un paciente bajo sospecha de trombofilia hereditaria ronda el 50-60% con nuestro panel básico de cinco genes, la cual puede verse aumentada mediante el panel ampliado de trombofilia.

### Panel de Vasculopatías Trombóticas [43 genes + Farma + Score de Riesgo Poligénico]

APP	SERPINC1	CBS	FGG	MPL	PROZ	THBD	CYBA	SMAD6
F2	ADAMTS13	CDH1	HABP2	MTHFR	SAMHD1	THPO	GDF15	TLN1
F5	ALOX5AP	F9	HRG	NOTCH3	SERPIND1	TREX1	GUCY1A1	TLN2
PROC	APOH	FGA	HTRA1	PLAT	SH2B3	ADA2	NOS3	
PROS1	CALR	FGB	F12	PLG	TFPI	CDH5	PRKCH	

- Zöller B et al. Genetic risk factors for venous thromboembolism. Expert Rev Hematol. 2020
- Connors JM. Thrombophilia Testing and Venous Thrombosis. N Eng J Med. 2017 Sep 21;377(12):1177-1187.
- Klaassen IL, van Ommen CH, Middeldorp S. Manifestations and clinical impact of pediatric inherited thrombophilia. Blood. 2015 Feb 12;125(7):1073-7.
- Maleknia M. et al. Essential thrombocythemia: a hemostatic view of thrombogenic risk factors and prognosis. Mol Biol Rep. 2020 Jun;47(6):4767-4778.
- Trasca LF et al. Therapeutic Implications of Inherited Thrombophilia in Pregnancy. Am J Ther May/Jun 2019;26(3):e364-e374.
- Masias C, Cataland SR. The role of ADAMTS13 testing in the diagnosis and management of thrombotic microangiopathies and thrombosis. Blood. 2018 Aug 30;132(9):903-910.

## Panel Score de Riesgo Poligénico de Trombofilia

[52 SNPs]

El genotipado de los polimorfismos (SNPs) del Factor V Leiden y de la Protrombina F2 han sido clásicamente asociados con trombofilia por diversos estudios. Con el paso de los años, otros SNPs también han sido descritos en asociación con tromboembolismo venoso en la literatura científica.

Los scores de riesgo poligénico han constituido el abordaje moderno para enfermedades genéticas multifactoriales como la trombofilia. Aquí, hemos desarrollado un score de riesgo poligénico basado en 52 SNPs asociados a trombofilia obtenido mediante secuenciación NGS y por un procesamiento bioinformático avanzado:

- 43 SNPs relacionados con trombofilia
- 9 SNPs farmacogenéticos sobre warfarina y acenocoumarol

Nuestros resultados reportan un riesgo alto/moderado/bajo para tromboembolismo en comparación al riesgo relativo descrito en la población general.

Gen	SNP	Gen	SNP	Gen	SNP
FV	rs6025	PAI (SERPINE1)	rs1799768	STAB2	rs4981021
	rs118203905	KNG1	rs710446	TC2N	rs1884841
	rs118203906	VWF	rs1063856	HIVEP1	rs169713
	rs6019	SERPINC1	rs2227589	CYP4F2	rs2108622
	rs1800595	PROCR	rs867186	VKORC1	rs9934438
	rs4524		rs9574	CYP2C9	rs9923231
FII	rs1799963	GP6	rs1613662		rs1799853
THBD	rs1800579	ITGB3	rs5918		rs1057910
	rs16984852	ABO	rs7853989		rs28371686
SERPINC1	rs121909548		rs8176719		rs9332131
SERPINA10	rs2232698		rs8176743	GGCX	rs11676382
PROS1	rs121918472	LPL	rs8176750		rs12777823
FGB	rs1800790		rs268	ADRB2	rs1042714
FGG	rs2066865		rs1801177	MTHFR	rs1801133
FVII	rs6046	SLC44A2	rs2288904		rs1801133+
FXI	rs2289252	STXP5	rs1039084		rs1801131
	rs2036914	TSPAN15	rs78707713		
FXII	rs1801020	CYP4V2	rs13146272		
FXIII A1	rs5985				

FENOTIPOS - TROMBOFILIA

GEN	TROMBOFILIA [30 GENES]
<i>F5</i>	Factor V Leiden en trombofilia o resistencia a proteína C activada
<i>F2</i>	Trombofilia debida a defectos en Protrombina
<i>PROC</i>	Trombofilia por deficiencia de proteína C
<i>PROS1</i>	Trombofilia por deficiencia de proteína S
<i>SERPINC1</i>	Trombofilia por deficiencia de antitrombina III
<i>SERPIND1</i>	Trombofilia debido a deficiencia del cofactor II de la heparina
<i>THBD</i>	Trombofilia debida a la deficiencia de trombomodulina
<i>PROZ</i>	Trombofilia por deficiencia de proteína Z
<i>PLG</i>	Trombofilia por deficiencia de plasminógeno
<i>PLAT</i>	Trombofilia por liberación reducida del activador tisular del plasminógeno
<i>FGA, FGB, FGG</i>	Trombofilia relacionada con disfibrinogemia
<i>F9</i>	Trombofilia debido a deficiencia del factor IX
<i>CBS, MTHFR</i>	Trombosis por hiperhomocisteinemia / homocistinuria
<i>ADAMTS13</i>	Púrpura trombocitopénica trombótica y microangiopatía trombótica
<i>HRG</i>	Trombofilia debida al incremento o a la deficiencia de glicoproteína rica en histidina
<i>TFPI, CDH1</i>	Trombofilia relacionada con los genes <i>TFPI</i> (inhibidor de la vía del factor tisular) y <i>CDH1</i>
<i>APOH</i>	Trombofilia debido al síndrome antifosfolípido
<i>NOS3, F12, HABP2, ALOX5AP, PRKCH</i>	Susceptibilidad a la trombosis relacionada con <i>NOS3, F12, HABP2, ALOX5AP</i> y <i>PRKCH</i>
<i>THPO, SH2B3, CALR</i>	Trombocitemia esencial tipo 1
<i>MPL</i>	Trombocitemia esencial tipo 2
<i>JAK2</i>	Trombocitemia esencial tipo 3

GEN	VASCULOPATÍAS TROMBÓTICAS [43 GENES]
<i>APP</i>	Angiopatía amiloide cerebral
<i>TREX1, SAMHD1</i>	Síndrome de Aicardi-Goutieres
<i>TREX1</i>	Vasculitis retinal con leucodistrofia cerebral
<i>ADA2, CYBA, GDF15</i>	Otras vasculitis autoinflamatorias relacionadas con los genes <i>ADA2, CYBA</i> y <i>GDF15</i>
<i>CDH5, TLN1, TLN2, SMAD6, GUCY1A1</i>	Enfermedades de pequeños vasos asociadas con disfunción endotelial
<i>HTRA1, NOTCH3</i>	Arteriopatía cerebral con ictus subcorticales y leucoencefalopatía
<i>HTRA1</i>	Síndrome de CARASIL
<i>ADAMTS13</i>	Púrpura trombocitopénica trombótica y microangiopatía trombótica

- Soria JM. et al. Multilocus Genetic Risk Scores for Venous Thromboembolism Risk Assessment. J Am Heart Assoc. 2014 Oct; 3(5):
- Smith NL, et al. Genetic variation associated with plasma von Willebrand factor levels and the risk of incident venous thrombosis. Blood 2011.
- Morange PE et al. Impact on venous thrombosis risk of newly discovered gene variants associated with FVIII and VWF plasma levels. J Thromb Haemost 2011; 9: 229–31.
- Morange PE, Tregouet DA. Lessons from genome-wide association studies in venous thrombosis. J Thromb Haemost. 2011 Jul;9 Suppl 1:258-64
- Dennis J, Tregouet DA, Gagnon F. The endothelial protein C receptor (PROCR) Ser219Gly variant and risk of common thrombotic disorders: a HuGE review and meta-analysis of evidence from observational studies. Blood, 2012
- Morange PE et al. KNG1 Ile581Thr and susceptibility to venous thrombosis. Blood 2011;117: 3692–4.
- de Haan HG et al. Multiple SNP testing improves risk prediction of first venous thrombosis. Blood. 2012 Jul 19;120(3):656-63.
- Germain M. et al. Meta-analysis of 65,734 individuals identifies TSPAN15 and SLC44A2 as two susceptibility loci for venous thromboembolism. Am J Hum Genet. 2015 Apr 2;96(4):532–42
- Bezemer ID et al. Updated Analysis of Gene Variants Associated With Deep Vein Thrombosis. JAMA. 2010;303(5):421-422.
- Vilalta, N., & Souto, J. C. (2014). Investigación de la trombofilia venosa. Presente y futuro. Angiología. 66(4), 190–198.
- Grant RL. 2014. Converting an odds ratio to a range of plausible relative risks for better communication of research findings. BMJ Wang Z. 2013. Converting Odds Ratio to Relative Risk in Cohort Studies with Partial Data Information. J Stat Soft. 2013;55.

# Farmacogenética

## Panel Farmacogenética de anticoagulación y antiagregación

El panel de farmacogenética de anticoagulación y antiagregación plaquetaria está orientado a estudiar aquellas variantes que han sido asociadas con la respuesta a los fármacos que intervienen en estos procesos tales como anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios (12 fármacos). Para estos fármacos se han publicado recomendaciones para la selección del tratamiento y dosificación en base al genotipo tanto en guías de práctica clínica como en fichas técnicas de agencias reguladoras.

Nuestro informe clínico farmacogenético describe estas estrategias de prescripción, y contiene toda la información para ser aplicada en el paciente.

### a. Medicamentos con información terapéutica en las guías clínicas\*:

Warfarina, acenocumarol, clopidogrel, prasugrel y ticagrelor.

### b. Medicamentos con información en sus etiquetas de agencias reguladoras\*:

Rivaroxabán, edoxabán, lusutrombopag.

### c. Medicamentos con información en otras bases de datos (menor valor clínico)\*:

Aspirina, apixabán, dabigatrán, cilostazol.

El **panel farmacogenético para anticoagulantes y antiplaquetarios incluye más de 180 variantes en 13 genes**, los cuales están clasificados en genes principales (4) y genes secundarios (9). Se hacen secuenciación de SNVs y de haplotipos, y análisis de CNVs.

- Genes principales (4): *CYP2C19*, *CYP2C9*, *CYP4F2*, *VKORC1*.
- Genes secundarios (9): *ABCB1*, *CALU*, *CES1*, *CYP2C18*, *GGCX*, *GP1BA*, *HLA-DPB1*, *LTC4S*, *PTGS1*. Los genes secundarios no están incluidos en guías de practica clínica\*.

### Panel Farmacogenética de Anticoagulantes y Antiagregación [13 genes]

<i>CYP2C19</i>	<i>CYP4F2</i>	<i>ABCB1</i>	<i>CES1</i>	<i>GGCX</i>	<i>HLA-DPB1</i>	<i>LTC4S</i>	<i>PTGS1</i>
<i>CYP2C9</i>	<i>VKORC1</i>	<i>CALU</i>	<i>CYP2C18</i>	<i>GP1BA</i>			

Este panel farmacogenético es el mismo servicio "Farma" que está incluido en nuestros paneles principales de trombofilia y/o hemostasia.

Este panel incluye el servicio Genotipado Farmacogenético de Clopidogrel (*CYP2C19*).

Para estratificación completa del riesgo genético de hemorragias relacionadas a anticoagulantes y antiplaquetarios, por favor considerar el Panel ampliado de Hemostasia y Sangrado (148 genes + Farma).

## Genotipado Farmacogenético de CLOPIDOGREL

### [4 variantes en *CYP2C19*]

Recomendado para la selección guiada por el genotipo de inhibidores orales de P2Y12 en pacientes sometidos a intervención percutánea coronaria primaria.

**Tiempo de respuesta: 2 semanas.**

### Genotipado farmacogenético de CLOPIDOGREL (4 variantes en *CYP2C19*)

NC_000010.10:g.96541616G>A rs4244285	NC_000010.10:g.96521657C>T rs12248560
NC_000010.10:g.96540410G>A rs4986893	NC_000010.10:g.96522463A>G rs28399504

- Hulot JS et al. Routine CYP2C19 Genotyping to Adjust Thienopyridine Treatment After Primary PCI for STEMI: Results of the GIANT Study. *JACC Cardiovasc Interv.* 2020 Mar 9;13(5):621-630.
- Franchi F. et al. Prasugrel Versus Ticagrelor in Patients With CYP2C19 Loss-of-Function Genotypes: Results of a Randomized Pharmacodynamic Study in a Feasibility Investigation of Rapid Genetic Testing. *JACC Basic Transl Sci.* 2020 Mar 25;5(5):419-428.
- Notarangelo FM et al. Pharmacogenomic Approach to Selecting Antiplatelet Therapy in Patients With Acute Coronary Syndromes: The PHARMCLO Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2018 May 1;71(17):1869-1877.
- Cavallari LH et al. Multisite Investigation of Outcomes With Implementation of CYP2C19Genotype-Guided Antiplatelet Therapy After Percutaneous Coronary Intervention. *JACC Cardiovasc Interv.* 2018 Jan 22;11(2):181-191.
- Johnson JA, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Pharmacogenetics-Guided Warfarin Dosing: 2017 Update. *Clin Pharmacol Ther.* 2017 Sep;102(3):397-404.
- Scott SA, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for CYP2C19 genotype and clopidogrel therapy: 2013 update. *Clin Pharmacol Ther.* 2013 Sep;94(3):317-23.
- DPWG - Dutch Pharmacogenetics Working Group. Dutch Pharmacogenetics Working Group Guidelines November 2018.U.S. Food and Drug Administration (FDA). FDA Table of Pharmacogenetic Associations. 2020

## Otras pruebas genéticas

Secuenciación de genes

Secuenciación masiva (NGS) NextGenDx®

Secuenciación exomas

Análisis mediante MLPA

SNP arrays

CGH arrays

Segregación de variantes/Casos familiares

PCR en tiempo real (Q-PCR)

Kits

*Ponemos a su disposición la posibilidad de solicitar el estudio de cualquier gen o genes que considere de interés. Solicite más información al responsable de ventas de su zona o mediante correo electrónico a [clinica@healthincode.com](mailto:clinica@healthincode.com)*

### Secuenciación de genes

Servicio de secuenciación e interpretación de genes individuales. En función de su tamaño y de las regiones de interés, podemos ofrecer un abordaje basado en secuenciación Sanger o en NGS (enriquecimiento por amplicones o mediante sondas de hibridación). La aproximación basada en NGS permite la detección de variantes de número de copia (CNVs).

### Secuenciación masiva (NGS) NextGenDx®

Next Generation Sequencing (NGS), o secuenciación masiva, es un término utilizado para describir un conjunto de nuevas tecnologías capaces de realizar una secuenciación masiva de ADN. Esto significa que millones de pequeños fragmentos de ADN pueden ser secuenciados al mismo tiempo, creando una gran cantidad de datos. Estos datos pueden alcanzar hasta gigabites de información, que es el equivalente de 1.000 millones de pares de bases de ADN. En comparación, los métodos anteriores podían secuenciar únicamente un fragmento de ADN cada vez, generando entre 500 y 1.000 pares de bases de ADN en una sola reacción.

**NextGenDx®** está indicado en los casos que se pretenda analizar un grupo determinado de genes concretos con la máxima precisión diagnóstica. Dirigido a:

- Enfermedades monogénicas o asociadas a pocos genes de gran tamaño.
- Enfermedades multigénicas o genéticamente heterogéneas cuyo diagnóstico diferencial resulta complejo.

### Secuenciación de exomas

Servicio NGS basado en la secuenciación de la porción codificante del genoma humano. Es una herramienta versátil que posibilita el análisis de un gran número de genes de forma simultánea, especialmente útil en casos en los que su presentación clínica no permite orientarlos hacia un panel clínico o en patologías donde el número de genes candidatos es muy amplio: p.ej. epilepsias. El servicio de exomas permite un análisis DIRIGIDO (predefinido) hacia un conjunto de genes candidatos o un estudio CLINICO (abierto) en el que se realiza un análisis ad hoc en función de las características clínicas de cada caso. En los casos más complejos, pueden ser de utilidad los exomas de TRIOS o FAMILIARES, en los que se lleva a cabo de forma conjunta mediante exoma el estudio de varios miembros familiares, teniendo en cuenta el estatus de cada individuo estudiado (afecto o sano) y el patrón de herencia sospechado.

### Análisis mediante MLPA

Técnica semicuantitativa y ampliamente contrastada en los laboratorios de genética molecular que permite el diagnóstico de patologías debidas a variantes de número de copia, y en algunos casos, a alteraciones de metilación. Existen multitud de kits comerciales para el estudio de genes individuales, paneles de genes relacionados en patologías determinadas o regiones cromosómicas extensas involucradas en síndromes de microdelección/microduplicación. HIC ofrece servicios MLPA basados en los kits de MRC-Holland.

### SNP arrays

#### **Incluyen más de 290 síndromes de microdelección/microduplicación**

Los análisis de array permiten valorar ganancias o pérdidas en el número de copias de ADN en todo el material genético del paciente. En el ámbito de la Cardiología, se considera un estudio de primera línea en casos de pacientes con cardiopatías congénitas asociadas a otras malformaciones, especialmente discapacidad intelectual, autismo y/o múltiples malformaciones congénitas. El análisis mediante SNP-arrays puede detectar variaciones en el número de copias (CNV) en todo el material genético, permitiendo confirmar o descartar síndromes de microdelección o microduplicación, como por ejemplo la delección 22q11 (síndrome velocardiofacial), la delección 7q11 (síndrome de Williams), etc.

**Indicación de estudio genético.** Se considera estudio de primera línea en individuos evaluados posnatalmente debido a anomalías congénitas múltiples no específicas y/o retraso mental/discapacidad intelectual.

Presenta como ventajas la posibilidad de analizar ADN de casi cualquier tejido, incluyendo tejido no cultivado; la detección de anomalías citogenéticas no detectadas mediante análisis convencional; la determinación de puntos de ruptura en reordenamientos cromosómicos y la detección de pérdidas de heterocigosidad (solo SNP arrays).

Esta técnica presenta también ciertas limitaciones. Una de ellas consiste en que no detecta reordenamientos cromosómicos equilibrados (translocación equilibrada o inversión); sin embargo, puede determinar si los reordenamientos presentan pérdidas o ganancias en los sitios de ruptura. Tampoco detecta mosaïcismo de bajo nivel, triploidías, tetraploidías u otros niveles de poliploidías ni algunas aneuploidías como XYY. Asimismo, las CNV de regiones genómicas no están cubiertas en la plataforma. Además, el nivel de detección depende de la densidad del estudio. No permite la detección de mutaciones puntuales y expresión de genes ni el análisis de metilación. También presenta limitaciones en caso de trisomía secundaria a una translocación (trisomía 13 y 21).

### CGH arrays

También se conoce como cariotipo molecular y su principal ventaja frente al cariotipo es su gran sensibilidad, permitiendo la detección de variaciones estructurales que pasan desapercibidas en un cariotipo. La tecnología de CGH-Array permite analizar pérdidas o ganancias de material genético y reordenamientos no equilibrados en el genoma completo de un individuo.

**El CGX postnatal 180K y 60k** está diseñado especialmente para el Diagnóstico Genético. Posee una resolución media a lo largo de todo el genoma de 100 kb y una Resolución alta de 20kb en las regiones de interés del genoma (regiones que presentan una asociación directa entre variación en el número de copias y alguna patología o síndrome descrito).

**El array prenatal 37K.** Especialmente diseñado para el diagnóstico prenatal para detectar en una sola prueba la presencia de alteraciones genéticas y cromosómicas. Su Resolución es 10 veces mayor que un cariotipo convencional y 50 veces mayor en las regiones críticas de los principales síndromes. Sin disminuir sustancialmente la resolución en las regiones de interés, el GCX 37K presenta una baja cobertura en el resto del genoma con el fin de minimizar al máximo la incertidumbre diagnóstica.

### Segregación de variantes / Casos familiares

Estudios de portadores de variantes previamente descritas en la familia mediante secuenciación Sanger.

### PCR en tiempo real (Q-PCR)

La reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (en inglés, Q-PCR), es una técnica de amplificación de un fragmento de ADN utilizada para genotipar una secuencia genómica corta o variante genética específica. En hematología, es aplicada para estudios de polimorfismos específicos asociados a trombofilia o detección de la inversión del intrón 22 en F8 (Hemofilia tipo A).

### Kits

Elija el kit que más se adapta a las necesidades de su paciente, realice el análisis de forma completa en su propio laboratorio. Todos nuestros productos incluyen asesoramiento técnico y asistencia en la interpretación clínica.



## Servicios

Referencia	Pruebas	Tiempo de respuesta
S-202009655	Panel Global de Trombofilia y Hemostasia [176 genes + Farma + Score de Riesgo Poligénico]	5 semanas
<b>FARMACOGENÉTICA:</b>		
S-202008275	Panel Farmacogenética de Anticoagulación y Antiagregación [13 genes]	5 semanas
S-202009620	Genotipado Farmacogenético de Clopidogrel [4 variantes CYP2C19]	2 semanas
<b>HEMOSTASIA:</b>		
S-202009656	Panel Ampliado de Hemostasia y Sangrado [148 genes + Farma]	5 semanas
S-202008300	Panel de Factores de Coagulación [25 genes]	5 semanas
S-202008850	Hemofilia A. F8 [1 gen]	5 semanas
S-202009335	F8. Detección de la inversión del intrón 22	5 semanas
S-202008804	Hemofilia B. F9 [1 gen]	5 semanas
S-202008299	Panel de Hemofilia F8 y F9 [2 genes]	5 semanas
S-202008294	Panel Ampliado Hemofilia-like [7 genes]	5 semanas
S-202009336	Hemofilia A. MLPA F8	4 semanas
S-202009337	Hemofilia B. MLPA F9	4 semanas
S-202008851	Enfermedad de von Willebrand. VWF [1 gen]	5 semanas
S-202008302	Panel de Enfermedad de von Willebrand [2 genes]	5 semanas
S-202009345	Enfermedad de von Willebrand. MLPA VWF	4 semanas
S-202008301	Panel Enfermedades del Fibrinógeno [3 genes]	5 semanas
S-202008306	Panel de Trombocitopenia y Disfunción Plaquetaria [84 genes]	5 semanas
S-202008287	Panel Síndrome de Hermansky-Pudlak [21 genes]	5 semanas
S-202008297	Panel Síndrome de Bernard-Soulier [3 genes]	5 semanas
S-201906395	Panel Síndromes de RASopatías [26 genes]	5 semanas
S-202008304	Panel de Vasculopatías Hemorrágicas [40 genes + Farma]	5 semanas
S-201906969	Panel de Telangiectasia hemorrágica [12 genes]	5 semanas
<b>TROMBOFILIA:</b>		
S-202008295	Panel Básico de Trombofilia [5 genes + Farma + Score de Riesgo Poligénico]	5 semanas
S-202008298	Panel Ampliado de Trombofilia [30 genes + Farma + Score de Riesgo Poligénico]	5 semanas
S-202008303	Panel de Vasculopatías Trombóticas [43 genes + Farma + Score de Riesgo Poligénico]	5 semanas
S-202009324	Panel Score de Riesgo Poligénico de Trombofilia [52 SNPs]	5 semanas
S-202009659	F5. Detección del polimorfismo R506Q	2 semanas

Referencia	Pruebas	Tiempo de respuesta
S-202009660	F2. Detección del polimorfismo G20210A	2 semanas
S-202009661	F5 y F2. Detección del polimorfismo R506Q + G20210A	2 semanas
S-202009662	Panel Trombofilia 4 SNPs. MTHFR, F2, F5, SERPINE1. Análisis simultáneo de F2 (20210G>A), F5 (p.Arg506Gln), MTHFR (c.677C>T), MTHFR (c.1298A>C) y 5G/4G en la región 5' UTR del gen SERPINE1	2 semanas
S-202009342	Deficiencia de Proteína C. MLPA PROC	4 semanas
S-202009341	Deficiencia de Proteína S. MLPA PROS1	4 semanas
S-202009343	Deficiencia de Antitrombina III. MLPA SERPINC1	4 semanas
S-202009513	Púrpura trombocitopénica trombótica y microangiopatía trombótica. ADAMTS13 [1 gen]	5 semanas

## Kits de trombofilia

Nombre	Pruebas	Método	Runs
CAMBRIDGE II	Genotipado p.(Ala368Ser) en el gen SERPINC1 (antitrombina)	Real Time-PCR	48 x
FII	Genotipado SNP c.20110G>A en el gen F2 (protrombina)	Real Time-PCR	48 x
FII dPCR	Genotipado SNP c.20110G>A en el gen F2 (protrombina)	Digital PCR	48 x
FV	Genotipado SNP [p.Arg506Gln] factor V de Leiden	Real Time-PCR	48 x
FV dPCR	Genotipado SNP [p.Arg506Gln] factor V de Leiden	Digital PCR	48 x
FXII	Genotipado SNP c.46C>T en el gen F12	Real Time-PCR	48 x
MTHFR	Genotipado SNP c.677C>T en el gen MTHFR	Real Time-PCR	48 x
MTHFR II	Genotipado SNP c.1298A>C en el gen MTHFR	Real Time-PCR	48 x

### Otros test de trombofilia

<i>Pruebas</i>	<i>Método</i>
F5. Detección del polimorfismo R506Q mediante PCR a Tiempo Real	PCR
F2. Detección del polimorfismo G20210A mediante PCR a Tiempo Real	PCR
F5 y F2. Detección del polimorfismo R506Q + G20210A mediante PCR a Tiempo Real	PCR
Panel Trombofilia 4 SNPs. MTHFR, F2, F5, SERPINE1. Análisis simultáneo de F2 (20210G>A), F5 (p.Arg506Gln), MTHFR (c.677C>T), MTHFR (c.1298A>C) y 5G/4G en la región 5' UTR del gen SERPINE1	PCR
Deficiencia de Proteína C. MLPA PROC	MLPA
Deficiencia de Proteína S. MLPA PROS1	MLPA
Deficiencia de Antitrombina III. MLPA SERPINC1	MLPA
Factor de coagulación. Secuenciación completa de gen único (1 gen)	NGS
Púrpura trombocitopénica trombótica y microangiopatía trombótica. ADAMTS13 (1 gen)	NGS

### Otras pruebas genéticas

Consultar precio y tiempo de respuesta con equipo en [clinica@healthincode.com](mailto:clinica@healthincode.com)

Ponemos a su disposición la posibilidad de solicitar el **estudio de cualquier gen o genes** que considere de interés y que no estén incluidos en el portfolio actual.

Solicite más información al respecto al responsable de ventas de su zona o mediante correo electrónico a [clinica@healthincode.com](mailto:clinica@healthincode.com)

### 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

+34 881 600 003 | [atencionalcliente@healthincode.com](mailto:atencionalcliente@healthincode.com) | [www.healthincode.com](http://www.healthincode.com)

Para más información póngase en contacto con su delegado comercial

