



DIAGNÓSTICO GENÉTICO DE NEFROPATÍAS

PORTFOLIO 2021

health**in**code

Servicios

Paneles de secuenciación

Panel Global de Nefropatías [466 genes]

Enfermedades glomerulares de base genética [124 genes]

PAG. 08

- Síndrome nefrótico [77 genes]
- Glomerulonefritis de base genética [38 genes]
- Glomeruloesclerosis focal y segmentaria [24 genes]
- Síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa) [17 genes]
- Síndrome de Alport [6 genes]
- Enfermedad de Fabry [1 gen]

Síndromes polimalformativos con afección renal [220 genes] PAG. 38

- Síndrome CAKUT [43 genes]
- Disgenesia tubular renal (DTR) [4 genes]

Enfermedades tubulointersticiales y metabólicas del riñón [270 genes] PAG. 16

- Acidosis tubular renal (ATR) [29 genes]
- Alcalosis metabólica [21 genes]
 - Síndrome de Bartter [10 genes]
 - Síndrome de Liddle [7 genes]
 - Síndrome de Gitelman [1 gen]
- Nefrolitiasis de base genética [50 genes]
 - Hiperoxaluria primaria [3 genes]
 - Cistinuria [2 genes]
- Hipomagnesemia [12 genes]
- Raquitismo hipofosfatémico [5 genes]
- Diabetes insípida nefrogénica [3 genes]

- Enfermedades quísticas renales [157 genes]
- Poliquistosis renal [17 genes]
 - Poliquistosis renal autosómica dominante (*PKD1, PKD2, GANAB*) [3 genes]. *Incluye estudio específico de los exones 1-33 de PKD1.*
 - Poliquistosis renal autosómica dominante (ADPKD) [12 genes]
 - Poliquistosis renal autosómica recesiva (ARPKD) [5 genes]
- Nefronoptosis [35 genes]
- Síndrome de Joubert [32 genes]
- Síndrome de Meckel Gruber [19 genes]
- Síndrome de Senior-Løken [15 genes]
- Síndrome de Bardet-Biedl [23 genes]
- Nefropatía tubulointersticial autosómica dominante [4 genes]

Otras pruebas genéticas

- Secuenciación de genes
- Secuenciación masiva (NGS) NextGenDx®
- Secuenciación exomas
- Análisis mediante MLPA
- SNP arrays
- CGH arrays
- Segregación de variantes/Casos familiares

Paneles de secuenciación

PANEL GLOBAL NEFROPATÍAS [466 GENES]		
Enfermedades glomerulares de base genética [124 genes]	Síndromes polimalformativos con afección renal [220 genes]	Enfermedades tubulointersticiales y metabólicas del riñón [270 genes]
Síndrome nefrótico [77 genes]	Síndrome CAKUT [43 genes]	Acidosis tubular renal [29 genes]
Glomerulonefritis de base genética [38 genes]	Disgenesia tubular renal [4 genes]	Alcalosis metabólica [21 genes]
Glomerulosclerosis focal y segmentaria [24 genes]		Síndrome de Bartter [10 genes]
Panel expandido de síndrome hemolítico urémico atípico [17 genes]		Síndrome de Gitelman [1 gen]
Síndrome de Alport [6 genes]		Síndrome de Liddle [7 genes]
Enfermedad de Fabry [1 gen]		Nefrolitiasis de base genética [50 genes]
		Hiperoxaluria primaria [3 genes]
		Cistinuria [2 genes]
		Hipomagnesemia [12 genes]
		Raquitismo hipofosfatémico [5 genes]
		Diabetes insípida nefrogénica [3 genes]
		Enfermedades quísticas renales [157 genes]
		Poliquistosis renal [17 genes]
		Poliquistosis renal autosómica dominante (PKD1, PKD2, GANAB)
		<i>Este panel incluye estudio específico de los exones 1-33 de PKD1</i>
		Poliquistosis renal autosómica dominante (ADPKD) [12 genes]
		Poliquistosis renal autosómica recesiva (ARPKD) [5 genes]
		Nefronoptosis [35 genes]
		Síndrome de Joubert [32 genes]
		Síndrome de Meckel Gruber [19 genes]
		Síndrome de Senior-Løken [15 genes]
		Síndrome de Bardet-Biedl [23 genes]
		Nefropatía tubulointersticial autosómica dominante [4 genes]

SERVICIO DE DIAGNÓSTICO GENÉTICO DE NEFROPATÍAS

Nephro es un servicio de diagnóstico genético dirigido al estudio de enfermedades que afectan al riñón. Existen más de 400 genes asociados a patologías renales, las cuales representan más del 5% de todas las enfermedades genéticas conocidas. Por otra parte, alrededor del 10% de las nefropatías que requieren trasplante en adultos, y prácticamente la totalidad de las que lo hacen en niños, son hereditarias. Su prevalencia es muy variable, pudiendo comprender desde aquellas de alto impacto en la población general, como la poliquistosis renal autosómica dominante (prevalencia: 1/1.000), hasta síndromes de muy baja incidencia. Debido a la heterogeneidad de estas enfermedades y a la naturaleza de las variantes patogénicas, el diagnóstico genético resulta de utilidad clínica, facilita el asesoramiento genético y, en numerosas ocasiones, contribuye al pronóstico evolutivo.

Nephro realiza un abordaje completo de las enfermedades renales de base genética, con más de 30 paneles que incluyen 467 genes asociados al desarrollo de enfermedades renales.

Paneles incluidos:

- Enfermedades glomerulares de base genética [124 genes]
- Enfermedades tubulointersticiales y metabólicas del riñón [270 genes]
- Síndromes polimalformativos con afección renal [220 genes]

Panel global de nefropatías [466 genes]

ACE	C1QC	COL4A4	FANCF	IFT74	NAA10	PIEZO2	SLC2A9	TREX1
ACTN4	C3	COL4A5	FANCI	IFT80	NCAPG2	PIGN	SLC34A1	TRIM32
ADAMTS13	C4A	COL4A6	FAS	INF2	NDUFAF3	PIGT	SLC34A3	TRIP11
ADCY10	C4B	COPA	FASLG	INPP5E	NDUFB8	PKD1	SLC36A2	TRPC6
AGT	C5orf42	COQ2	FAT1	INTU	NDUFS2	PKD2	SLC3A1	TRPM6
AGTR1	C8orf37	COQ4	FAT4	INVS	NEK1	PKHD1	SLC41A1	TRRAP
AGXT	CA1	COQ6	FCGR2A	IQCB1	NEK8	PLA2R1	SLC4A1	TSC1
AHI1	CA2	COQ7	FCGR3A	IRF5	NEU1	PLCE1	SLC4A2	TSC2
ALG1	CASP10	COQ8A	FGA	ITGA3	NFIA	PMM2	SLC4A4	TTC21B
ALG8	CASR	COQ8B	FGF10	ITGA8	NIPBL	PORCN	SLC5A1	TTC37
ALMS1	CC2D2A	COQ9	FGF20	ITGAM	NOTCH2	PRKCD	SLC5A2	TTC8
ALPL	CCDC28B	CPT1A	FGF23	ITGB4	NPHP1	PRKCSH	SLC6A19	TXNL4A
ANKS6	CCNQ	CRB2	FGFR2	ITSN1	NPHP3	PRPS1	SLC6A20	UMOD
ANLN	CD151	CRKL	FGFR3	JAG1	NPHP4	PTEN	SLC7A7	USP8
ANOS1	CD2AP	CSPP1	FLCN	JAM3	NPHS1	PTPN22	SLC7A9	VDR
AP2S1	CD46	CTH	FN1	KANK1	NPHS2	PTPRO	SLC9A3R1	VHL
APOA1	CD81	CTLA4	FOXP1	KANK2	NR3C2	PUF60	SLIT2	VIPAS39
APOE	CD96	CTNS	FOXP1	KANK4	NRIP1	RAD21	SMARCA1	VPS33B
APOL1	CDC42	CTU2	FRAS1	KAT6B	NSDHL	RAI1	SNRPB	VTN
APRT	CDC73	CUBN	FREM1	KCNJ1	NUP107	REN	SON	WDPCP
AQP2	CDK20	CUL3	FREM2	KCTD1	NUP133	RERE	SOX11	WDR19
ARHGAP24	CDKN1C	CYP24A1	FXYD2	KIAA0556	NUP160	RET	SOX17	WDR34
ARHGDI1A	CENPF	DACT1	G6PD	KIAA0586	NUP205	RFWD3	SRGAP1	WDR35
ARL13B	CEP104	DCDC2	GANAB	KIAA0753	NUP85	RMND1	STAT1	WDR60
ARL3	CEP120	DCHS1	GATA3	KIF14	NUP93	RNU4ATAC	STAT4	WDR72
ARL6	CEP164	DDX59	GCM2	KIF7	NXF5	ROBO2	STK11	WDR73
ARMC9	CEP290	DGKE	GEMIN4	KLHL3	OCRL	RPGRIP1L	STRA6	WNK1
ATN1	CEP41	DHCR7	GLA	KMT2D	OFD1	RPL26	SUFU	WNK4
ATP6V0A4	CEP55	DLC1	GLI3	KYNU	OPLAH	SALL1	SALL1	WNT3
ATP6V1B1	CEP83	DMP1	GLIS2	LAGE3	OSGEP	SALL4	TBC1D24	WNT4
ATP6V1C2	CFB	DNAJB11	GLIS3	LAMB2	PAX2	SARS2	TBC1D8B	WNT4
AVIL	CFH	DNASE1	GNA11	LCAT	PBX1	SCARB2	TBX18	WT1
AVP	CFHR1	DSTYK	GPC3	LMX1B	PCBD1	SCNN1A	TCTN1	XDN
AVPR2	CFHR2	DYNC2H1	GPHN	LRIG2	PDE6D	SCNN1B	TCTN3	XPNPEP3
B2M	CFHR3	DYNC2LI1	GREB1L	LRP4	PDSS1	SCNN1G	TCTN3	XPO5
B3GLCT	CFHR4	DZIP1L	GRHPR	LRP5	PDSS2	SDCCAG8	TFAP2A	XRCC2
B9D1	CFHR5	EGF	GRIP1	LYZ	PEX1	SEC61A1	THBD	XRCC4
B9D2	CFI	EHHADH	H19	LZTFL1	PEX10	SEC61B	THOC6	ZAP70
BBIP1	CFP	EMP2	HAAO	MAD2L2	PEX11B	SEC61B	TMEM107	ZIC3
BBS1	CHD1L	ENPP1	HAS2	MAD2L2	PEX12	SEC63	TMEM138	ZMPSTE24
BBS10	CHD7	ESCO2	HGD	MAGED2	PEX13	SEMA3E	TMEM216	ZNF148
BBS12	CHRM3	ETFA	HNF1B	MAGED2	PEX13	SF3B4	TMEM231	ZNF365
BBS2	CIT	ETFB	HNF4A	MAGI2	PEX14	SGPL1	TMEM237	ZNF423
BBS4	CLCN5	ETFDH	HOGA1	MAPKBP1	PEX16	SI	TMEM260	
BBS5	CLCN7	EXOC8	HPRT1	MBTPS2	PEX19	SIX1	TMEM67	
BBS7	CLCNKA	EYA1	HPSE2	MCM5	PEX2	SIX2	TNFSF4	
BBS9	CLCNKB	EYA1	HPSE2	MKS1	PEX26	SIX5	TNIP1	
BICC1	CLDN10	FAM20A	HSD17B4	MKS1	PEX3	SLC12A1	TNS2	
BMP4	CLDN16	FAN1	HSPA9	MMACHC	PEX5	SLC12A3	TNXB	
BMPER	CLDN19	FANCA	IFT122	MOCOS	PEX6	SLC12A7	TP53RK	
BSND	CNNM2	FANCB	IFT140	MOCOS	PGM3	SLC22A12	TP63	
C1QA	COL4A1	FANCC	IFT172	MUC1	PHEX	SLC26A1	TPRKB	
C1QB	COL4A3	FANCD2	IFT27	MYH9	PHGDH	SLC26A7	TRAF3IP1	
		FANCE	IFT43	MYO1E	PIBF1	SLC2A2	TRAP1	

Enfermedades glomerulares de base genética

Las enfermedades glomerulares son un grupo amplio y heterogéneo de patologías. Clínicamente pueden manifestarse con síntomas sutiles, tales como hematuria o proteinuria leves, hasta casos graves de síndrome nefrítico, síndrome nefrótico y/o insuficiencia renal. La frecuencia de la etiología genética es variable según cada enfermedad. Los antecedentes familiares, la refractariedad a tratamientos inmunosupresores y la manifestación a edades tempranas, entre otros, suelen ser datos sugestivos. En este panel se han incluido los genes clínicamente más relevantes en su desarrollo.

Paneles incluidos:

- | | | |
|---|---|---|
| > Síndrome nefrótico [77 genes] | > Glomerulonefritis de base genética [38 genes] | > Glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS) [24 genes] |
| > Síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa) [17 genes] | > Síndrome de Alport [6 genes] | > Enfermedad de Fabry [1 gen] |

Panel de enfermedades glomerulares de base genética [124 genes]

ACTN4	CD151	COPA	ITSN1	NUP205	TRPC6	CFP	MAFB	THBD
ADAMTS13	CD2AP	COQ2	KANK2	NUP85	VTN	CTLA4	MMACHC	TNIP1
ANLN	CD81	COQ6	KANK4	NUP93	WDR73	CUBN	MYH9	TTC21B
APOA1	CDK20	COQ8B	LAGE3	NXF5	WT1	FAS	NEU1	ZAP70
APOE	CFH	CRB2	LAMB2	OSGEP	XPO5	FASLG	PAX2	
ARHGAP24	CFHR1	DGKE	LCAT	PDSS2	ZMPSTE24	FCGR2A	PGM3	
ARHGDI1A	CFHR2	DLC1	LMX1B	PLCE1	OCRL	FCGR3A	PLA2R1	
AVIL	CFHR3	DNASE1	LYZ	PTPRO	TP53RK	G6PD	PMM2	
B2M	CFHR4	EMP2	MAGI2	SCARB2	TPRKB	GATA3	PODXL	
C1QA	CFHR5	FAT1	MYO1E	SEC61A1	ALG1	HAS2	PRKCD	
C1QB	CFI	FGA	NPHS1	SGPL1	ALMS1	IFT140	PTPN22	
C1QC	COL4A3	FN1	NPHS2	TBC1D8B	APOL1	IRF5	SLC7A7	
C3	COL4A4	GLA	NUP107	TNFSF4	CASP10	ITGAM	SMARCAL1	
C4A	COL4A5	INF2	NUP133	TNS2	CD46	ITGB4	STAT1	
C4B	COL4A6	ITGA3	NUP160	TREX1	CFB	KANK1	STAT4	

Síndrome nefrótico

El **síndrome nefrótico** es una de las patologías renales más frecuentes en pediatría. Se caracteriza por el aumento en la **permeabilidad** de los capilares glomerulares, **proteinuria**, **hipoalbuminemia**, **hiperlipidemia** y **edema**. Un porcentaje menor de los casos corresponde a causas genéticas. Entre ellas, han sido identificadas numerosas variantes patogénicas en más de 40 genes que afectan a la barrera de filtrado glomerular, las proteínas del diafragma de filtración, el citoesqueleto de actina, algunas proteínas mitocondriales, proteínas de adhesión y de la membrana basal glomerular, y algunos factores de transcripción nuclear, entre otros.

El estudio genético debería ser considerado ante una historia familiar de síndrome nefrótico córticorresistente, en casos infantiles o congénitos (<1 año de edad), aunque también en aquellos que inician antes de los 25 años de edad, si existe **mala respuesta a fármacos inmunosupresores, ante hallazgos histológicos de glomeruloesclerosis focal y segmentaria idiopática o esclerosis mesangial difusa idiopática, o ante manifestaciones extrarrenales (sindrómicas) y/o fallo renal**. El diagnóstico genético ayuda a determinar el curso clínico esperado como, por ejemplo, la posibilidad de respuesta a fármacos, la tasa de progresión a insuficiencia renal terminal y el riesgo de recurrencia post-trasplante.

Características clínicas

- Proteinuria >40 mg/m²/h
- Hipoalbuminemia
- Edema
- Hiperlipidemia
- Atrofia tubular
- Glomeruloesclerosis, glomerulonefritis
- Progresión rápida, fallo renal

Epidemiología

- Incidencia: 1/35.000

Beneficios y Manejo

- Información pronóstica
- Predicción del riesgo de recurrencia post-trasplante
- Evitar exposición innecesaria a inmunosupresores
- Asesoramiento genético
- Elección más adecuada del donante para trasplante

Panel síndrome nefrótico

[77 genes]

ACTN4	CD2AP	DGKE	KANK2	MYO1E	NUP93	SLC7A7	CD151	ITSN1
ALG1	COL4A3	EMP2	LAGE3	NEU1	NXF5	SMARCAL1	CLCN5	KANK4
ALMS1	COL4A4	FGA	LAMB2	NPHS1	OSGEP	TBC1D8B	PAX2	OCRL
ANLN	COL4A5	FN1	LCAT	NPHS2	PDSS2	TRPC6	TP53RK	PODXL
APOA1	COQ2	GATA3	LMX1B	NUP107	PLCE1	TTC21B	TPRKB	TNS2
APOL1	COQ6	INF2	LYZ	NUP133	PMM2	WDR73	ARHGAP24	
ARHGDI	COQ8B	ITGA3	MAFB	NUP160	PTPRO	WT1	CDK20	
AVIL	CRB2	ITGB4	MAG12	NUP205	SCARB2	XPO5	DLC1	
B2M	CUBN	KANK1	MYH9	NUP85	SGPL1	ZMPSTE24	FAT1	

• Reynolds BC, Oswald RJA. Diagnostic and Management Challenges in Congenital Nephrotic Syndrome. *Pediatric Health Med Ther*. 2019 Dec 17;10:157-167. doi: 10.2147/PHMT.S193684. eCollection 2019. Review. PubMed PMID: 31908565; PubMed Central PMCID: PMC6930517.
 • Saleem MA. Molecular stratification of idiopathic nephrotic syndrome. *Nat Rev Nephrol*. 2019 Dec;15(12):750-765. doi: 10.1038/s41581-019-0217-5. Epub 2019 Oct 25. Review. PubMed PMID: 31654044.
 • Watanabe A, Feltran LS, Sampson MG. Genetics of Nephrotic Syndrome Presenting in Childhood: Core Curriculum 2019. *Am J Kidney Dis*. 2019 Oct;74(4):549-557. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.01.033. Epub 2019 Apr 5. Review. PubMed PMID: 30955946.

Glomerulonefritis de base genética

Este grupo de enfermedades incluye diversas patologías de carácter autoinmune, primario o secundario, como la **nefropatía asociada a IgA** (la más prevalente de las glomerulonefritis), la **glomerulonefritis membranoproliferativa** y la **nefritis lúpica**, entre otras. Un alto porcentaje de los pacientes afectados desarrolla insuficiencia renal, con **proteinuria y microhematuria** persistentes, **hipertensión** arterial y **fibrosis tubulointersticial**. Dentro de este grupo de enfermedades, existen algunas explicadas por la presencia de variantes patogénicas que afectan la ruta clásica y alternativa del complemento, así como otras en genes que intervienen en rutas apoptóticas, en la regulación de la autoinmunidad, en la producción de citoquinas inflamatorias y en el tráfico vesicular.

Características clínicas

- Glomerulonefritis membranoproliferativa
- Enfermedad de depósitos densos
- Fibrosis renal
- Síndrome nefrótico
- Autoanticuerpos
- Autoinflamación

Epidemiología

- Incidencia: 1-5/100.000 (EE.UU.)
- 4-15% de las glomerulopatías

Beneficios y Manejo

- Tratamiento inmunosupresor
- Pronóstico
- Asesoramiento genético

Panel glomerulonefritis de base genética

[38 genes]

C1QA	C4B	CFH	CFHR5	ZAP70	PRKCD	IRF5	STAT4
C1QB	CASP10	CFHR1	CFI	COPA	TREX1	ITGAM	TNFSF4
C1QC	CD46	CFHR2	DGKE	CTLA4	FCGR2A	PLA2R1	TNIP1
C3	CD81	CFHR3	FAS	DNASE1	FCGR3A	PTPN22	
C4A	CFB	CFHR4	FASLG	PGM3	HAS2	STAT1	

• Noris M, Donadelli R, Remuzzi G. Autoimmune abnormalities of the alternative complement pathway in membranoproliferative glomerulonephritis and C3 glomerulopathy. *Pediatr Nephrol*. 2019 Aug;34(8):1311-1323. doi: 10.1007/s00467-018-3989-0. Epub 2018 Jun 9. Review. PubMed PMID: 29948306.
 • Song K, Liu L, Zhang X, Chen X. An update on genetic susceptibility in lupus nephritis. *Clin Immunol*. 2020 Jan;210:108272. doi: 10.1016/j.clim.2019.108272. Epub 2019 Nov 1. Review. PubMed PMID: 31683055.
 • Iwamoto T, Niewold TB. Genetics of human lupus nephritis. *Clin Immunol*. 2017 Dec;185:32-39. doi: 10.1016/j.clim.2016.09.012. Epub 2016 Sep 28. Review. PubMed PMID: 27693588; PubMed Central PMCID: PMC5373939.
 • Raza A, Aggarwal S. Membranous Glomerulonephritis. 2019 Jun 3. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. PubMed

Glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS)

La **glomeruloesclerosis es una lesión de diagnóstico histopatológico** debida a **defectos y daño en los podocitos**, de etiología heterogénea, tanto hereditaria como adquirida. La **glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS) de base genética** es producida por variantes patogénicas que afectan a los podocitos, al citoesqueleto y a otras proteínas estructurales del glomérulo. No existe una distinción clínica o histopatológica específica de GEFS genéticas con respecto a los otros tipos. Sin embargo, ciertos datos pueden ser sugestivos de esta etiología: historia familiar positiva, edad de inicio (aproximadamente el 30% de las GEFS comienzan en pacientes <25 años), presentación extraordinariamente grave o corticorresistencia. A pesar de que la presentación en edades tempranas suele ser característica de la GEFS genética, no debe excluirse esta posibilidad en casos de manifestación más tardía.

Características clínicas

- Glomeruloesclerosis
- Glomerulomegalia
- Síndrome nefrótico
- Anomalías en los podocitos

Epidemiología

- Incidencia: 1/100.000

Beneficios y Manejo

- Información pronóstica
- Predicción del riesgo de recurrencia post-trasplante
- Evitar exposición innecesaria a inmunosupresores
- Asesoramiento genético
- Elección más adecuada del donante para trasplante

Panel glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS)

[24 genes]

ACTN4	CD2AP	CRB2	LAGE3	NPHS1	PAX2	SMARCAL1	CLCN5
ANLN	COQ2	IFT140	MAGI2	NPHS2	PLCE1	TRPC6	OCRL
APOE	COQ6	INF2	MYO1E	NUP107	SEC61A1	WT1	APOL1

• Liu J, Wang W. Genetic basis of adult-onset nephrotic syndrome and focal segmental glomerulosclerosis. *Front Med*. 2017 Sep;11(3):333-339. doi: 10.1007/s11684-017-0564-1. Epub 2017 Aug 3. Review. PubMed PMID: 28776307.

• Rosenberg AZ, Kopp JB. Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017 Mar 7;12(3):502-517. doi: 10.2215/CJN.05960616. Epub 2017 Feb 27. Review. Erratum in: *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018 Dec 7;13(12):1889. PubMed PMID: 28242845; PubMed Central PMCID: PMC5338705.

• Chen YM, Liapis H. Focal segmental glomerulosclerosis: molecular genetics and targeted therapies. *BMC Nephrol*. 2015 Jul 9;16:101. doi: 10.1186/s12882-015-0090-9. Review. PubMed PMID: 26156092; PubMed Central PMCID: PMC4496884.

• Bose B, Cattran D; Toronto Glomerulonephritis Registry. Glomerular diseases: FSGS. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014 Mar;9(3):626-32. doi: 10.2215/CJN.05810513. Epub 2013 Aug 29. Review. PubMed PMID: 23990165; PubMed Central PMCID: PMC3944761.

• Snoek R et al. Importance of genetic diagnostics in adult-onset focal segmental glomerulosclerosis. *Nephron* 2019;142:351-358. DOI:

Síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa)

El **síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa)** es una enfermedad no relacionada con la toxina Shiga caracterizada por la tríada **anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia y fallo renal agudo**. Se produce por la activación inapropiada del sistema del complemento que conduce a un **daño generalizado del endotelio**. El 60% de los SHUa son de causa genética. Variantes patogénicas en genes asociados con pérdida de regulación del complemento (*CFH, CFHR1-5, CFI, CD46*) o en aquellos relacionados con un aumento de su función efectora (*CFB* o *C3*) han sido identificadas como predisponentes al desarrollo de la enfermedad, generalmente posterior a la exposición a un factor desencadenante (infecciones no relacionadas con la toxina Shiga, fármacos, neoplasias, post-trasplante, embarazo u otras patologías). Su patrón de herencia puede ser tanto autosómico recesivo como dominante, aunque en estos últimos casos suele presentar baja penetrancia. El estudio de genes asociados con enfermedades de fenotipo solapante es de utilidad para el diagnóstico diferencial.

Características clínicas

- Anemia hemolítica, trombocitopenia y fallo renal producido por microangiopatía trombótica
- Inicio: niñez, adultez

Epidemiología

- Prevalencia: 1:9/100.000

Beneficios y Manejo

- Diagnóstico y consejo genético
- Terapia con plasma
- Eculizumab

Panel expandido de síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa)

[17 genes]

ADAMTS13	CD46	CFH	CFHR3	CFHR4	CFI	DGKE	MMACHC	VTN
C3	CFB	CFHR1	CFHR2	CFHR5	CFP	G6PD	THBD	

*Se incluye el estudio de los haplotipos *CFH, CD46 (MCP), CFHR1-3* y *C3*

• Sansbury FH, Cordell HJ, Bingham C, Bromilow G, Nicholls A, Powell R, Shields B, Smyth L, Warwicker P, Strain L, Wilson V, Goodship JA, Goodship TH, Turnpenny PD. Factors determining penetrance in familial atypical haemolytic uraemic syndrome. *J Med Genet*. 2014 Nov;51(11):756-64. doi: 10.1136/jmedgenet-2014-102498. Epub 2014 Sep 26. PubMed PMID: 25261570.

• Goicoechea de Jorge E, López Lera A, Bayarri-Olmos R, Yébenes H, Lopez-Trascasa M, Rodríguez de Córdoba S. Common and rare genetic variants of complement components in human disease. *Mol Immunol*. 2018 Oct;102:42-57. doi: 10.1016/j.molimm.2018.06.011. Epub 2018 Jun 18. Review. PubMed PMID: 29914697.

• Noris M, Bresin E, Mele C, Remuzzi G. Genetic Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome. 2007 Nov 16 [updated 2016 Jun 9]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A, editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020. PubMed PMID: 20301541.

Síndrome de Alport

El **síndrome de Alport** es una enfermedad genética con un espectro amplio de fenotipos, desde **formas aisladas de hematuria** no progresiva o de progreso lento hasta **formas graves con manifestaciones multisistémicas y fallo renal**. Presenta patrón de herencia **ligado al X** (65%), **autosómico dominante** (20%) y **autosómico recesivo** (15%). El diagnóstico se establece mediante la identificación de variantes patogénicas en genes asociados a la enfermedad y resulta de utilidad para el pronóstico y asesoramiento genético.

Características clínicas

- Hematuria (100% de los casos)
- Proteinuria
- Hipertensión
- Insuficiencia renal, glomerulonefritis, glomeruloesclerosis
- Pérdida auditiva de alta frecuencia, lenticono

Epidemiología

- Prevalencia: 1-9/100.000

Beneficios y Manejo

- Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
- Bloqueadores del receptor de angiotensina
- Intervenciones y trasplante en casos especiales
- Asesoramiento genético

Panel síndrome de Alport

[6 genes]

CD151 COL4A3 COL4A4 COL4A5 COL4A6 MYH9

• Kashtan CE. Alport Syndrome. 2001 Aug 28 [updated 2019 Feb 21]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020. PubMed PMID: 20301386.

• Nozu K, Nakanishi K, Abe Y, Udagawa T, Okada S, Okamoto T, Kaito H, Kanemoto K, Kobayashi A, Tanaka E, Tanaka K, Hama T, Fujimaru R, Miwa S, Yamamura T, Yamamura N, Horinouchi T, Minamikawa S, Nagata M, Iijima K. A review of clinical characteristics and genetic backgrounds in Alport syndrome. Clin Exp Nephrol. 2019 Feb;23(2):158-168. doi: 10.1007/s10157-018-1629-4. Epub 2018 Aug 20. Review. PubMed PMID: 30128941; PubMed Central PMCID: PMC6510800.

• Torra R, Furlano M. New therapeutic options for Alport syndrome. Nephrol Dial Transplant. 2019 Aug 1;34(8):1272-1279. doi: 10.1093/ndt/gfz131. PubMed PMID: 31190059.

Enfermedad de Fabry

La **enfermedad de Fabry** es un **trastorno lisosomal** hereditario causado por **deficiencia** de la enzima α -galactosidasa A (**α -Gal A**). Esto resulta en un **acúmulo** progresivo de globotriosilceramida (**Gb3**). Debido al patrón de **herencia ligado al cromosoma X** los varones manifiestan la **forma clásica** de la enfermedad, con inicio en la infancia o adolescencia, caracterizada por acroparestesias, angioqueratomas, hipo- o hiperhidrosis, opacidad corneal y lenticular, proteinuria, complicaciones cardíacas y cerebrovasculares y nefropatía con fallo renal entre la tercera y quinta década de vida. Las **mujeres** heterocigotas suelen presentar, en cambio, **formas menos severas y síntomas más tardíos que los varones**.

Características clínicas

- Acroparestesias
- Angioqueratomas
- Anhidrosis, hipohidrosis e hiperhidrosis (raro)
- Opacidad corneal y lenticular
- Ictus
- Hipertrofia ventricular
- Insuficiencia renal
- Proteinuria
- Glomeruloesclerosis

Epidemiología

- Prevalencia: 1:5/10.000

Beneficios y Manejo

- Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
- Bloqueadores del receptor de angiotensina
- Hemodiálisis y trasplante renal
- Reemplazo enzimático
- Asesoramiento genético
- Tratamiento farmacológico para acroparestesia

Panel Enfermedad de Fabry

[1 gen]

GLA

• Mehta A, Hughes DA. Fabry Disease. 2002 Aug 5 [updated 2017 Jan 5]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020. PubMed PMID: 20301469.

• Ortiz A, Sanchez-Niño MD. Diagnosis and treatment of Fabry disease. Med Clin (Barc). 2017 Feb 9;148(3):132-138. doi: 10.1016/j.medcli.2016.09.047. Epub 2016 Nov 29. Review. English, Spanish. PubMed PMID: 27912900.

• Del Pino M, Andrés A, Bernabéu AÁ, de Juan-Rivera J, Fernández E, de Dios García Díaz J, Hernández D, Luño J, Fernández IM, Paniagua J, Posada de la Paz M, Rodríguez-Pérez JC, Santamaría R, Torra R, Ambros JT, Vidau P, Torregrosa JV. Fabry Nephropathy: An Evidence-Based Narrative Review. Kidney Blood Press Res. 2018;43(2):406-421. doi: 10.1159/000488121. Epub 2018 Mar 16. Review. PubMed PMID: 29558749.

Enfermedades tubulointersticiales y metabólicas del riñón

Paneles incluidos:

- > Acidosis tubular renal (ATR) [29 genes]
- > Alcalosis metabólica [21 genes]
 - Síndrome de Bartter [10 genes]
 - Síndrome de Gitelman [1 gen]
 - Síndrome de Liddle (Pseudoaldosteronismo) [7 genes]
- > Nefrolitiasis de base genética [50 genes]
 - Hiperoxaluria primaria [3 genes]
 - Cistinuria [2 genes]
- > Hipomagnesemia [12 genes]
- > Raquitismo hipofosfatémico [5 genes]
- > Diabetes insípida nefrogénica [3 genes]
- > Enfermedades quísticas renales [157 genes]
 - Poliquistosis renal [17 genes]
 - Poliquistosis renal autosómica dominante (PKD1, PKD2, GANAB) [3 genes]
 - Poliquistosis renal autosómica dominante (ADPKD) [12 genes]
 - Poliquistosis renal autosómica recesiva (ARPKD) [5 genes]
 - Nefronoptosis [35 genes]
 - Síndrome de Joubert [32 genes]
 - Síndrome de Meckel Gruber [19 genes]
 - Síndrome de Senior-Løken [15 genes]
 - Síndrome de Bardet-Biedl [23 genes]
 - Nefropatía tubulointersticial autosómica dominante (NTAD) [4 genes]

Panel de enfermedades tubulointersticiales y metabólicas del riñón [270 genes]

ADCY10	BMPER	COQ6	FLCN	INVS	NR3C2	PIEZO2	SLC2A2	TMEM67
AGXT	BSND	COQ7	FN1	IQCB1	NOTCH2	PIGN	SLC2A9	TRAF3IP1
AHI1	C5orf42	COQ8A	FOXI1	JAG1	NPHP1	PIGT	SLC34A1	TRIM32
ALG8	C8orf37	COQ9	FXYD2	JAM3	NPHP3	PKD1*	SLC34A3	TRIP11
ALMS1	CA1	CPT1A	GANAB	KAT6B	NPHP4	PKD2	SLC36A2	TRPM6
ALPL	CA2	CRB2	GATA3	KCNJ1	NRIP1	PKHD1	SLC3A1	TRRAP
ANKS6	CASR	CSPP1	GCM2	KIAA0556	NUP107	PMM2	SLC41A1	TSC1
AP2S1	CC2D2A	CTNS	GLA	KIAA0586	OCRL	PRKCSH	SLC4A1	TSC2
APRT	CCDC28B	CUL3	GLI3	KIF14	OFD1	PRPS1	SLC4A2	TTC21B
AQP2	CD96	CYP24A1	GLIS2	KIF7	OPLAH	PTEN	SLC4A4	TTC37
ARL13B	CDC73	DCDC2	GLIS3	KLHL3	PAX2	REN	SLC5A1	TTC8
ARL3	CDKN1C	DDX59	GNA11	KYNU	PCBD1	RMND1	SLC5A2	UMOD
ARL6	CEP104	DGKE	GPC3	LAGE3	PDE6D	RPGRIP1L	SLC6A19	USP8
ARMC9	CEP120	DHCR7	GPHN	LMX1B	PDSS1	SALL1	SLC6A20	VDR
ATP6V0A4	CEP164	DMP1	GREB1L	LRP5	PDSS2	SARS2	SLC7A9	VHL
ATP6V1B1	CEP290	DNAJB11	GRHPR	LZTFL1	PEX1	SCNN1A	SLC9A3R1	VIPAS39
ATP6V1C2	CEP41	DYNC2H1	H19	MAGED2	PEX10	SCNN1B	SNRPB	VPS33B
AVP	CEP55	DYNC2LI1	HGD	MAGI2	PEX11B	SCNN1G	SUFU	WDPCP
AVPR2	CEP83	DZIP1L	HNF1B	MAPKBP1	PEX12	SDCCAG8	TBC1D24	WDR19
B9D1	CLCN5	EGF	HNF4A	MBTPS2	PEX13	SEC61A1	TBX18	WDR34
B9D2	CLCN7	EHHADH	HOGA1	MKKS	PEX14	SEC61B	TCTN1	WDR35
BBS1	CLCNKA	ENPP1	HPRT1	MKS1	PEX16	SEC63	TCTN2	WDR60
BBS10	CLCNKB	ESCO2	HSD17B4	MOCOS	PEX19	SI	TCTN3	WDR72
BBS12	CLDN10	ETFA	IFT122	MOCOS1	PEX2	SIX5	TFAP2A	WNK1
BBS2	CLDN16	ETFB	IFT140	MUC1	PEX26	SLC12A1	TMEM107	WNK4
BBS4	CLDN19	ETFDH	IFT172	NDUFAF3	PEX3	SLC12A3	TMEM138	XDH
BBS5	CNNM2	EYA1	IFT27	NDUFBB	PEX5	SLC12A7	TMEM216	XPINPEP3
BBS7	COL4A1	FAM20A	IFT43	NDUFS2	PEX6	SLC22A12	TMEM231	ZNF365
BBS9	COQ2	FAN1	IFT74	NEK1	PHEX	SLC26A1	TMEM237	ZNF423
BICC1	COQ4	FGF23	INPP5E	NEK8	PIBF1	SLC26A7	TMEM260	CTH

* La presencia de 6 pseudogenes que presentan una homología de casi el 98% con los 33 primeros exones de PKD1, genera regiones duplicadas a lo largo del cromosoma 16p, por lo que el análisis bioinformático de este gen presenta dificultades a partir de los datos generados de la secuenciación de alto rendimiento en este panel. Debido a la alta homología de 6 pseudogenes con los primeros 33 exones de PKD1, existen inconvenientes en el análisis de estas regiones mediante este panel. Para el estudio adecuado de PKD1 recomendamos nuestro servicio de NextGeneDx: Panel de poliquistosis renal autosómica dominante (PKD1, PKD2, GANAB) [3 genes].

Acidosis tubular renal (ATR)

La **acidosis tubular renal** se caracteriza por la presencia de acidosis metabólica con anión GAP normal por **disminución de la reabsorción renal de bicarbonato y/o de la excreción de iones hidrógeno**. Existen también presentaciones en las que el estado ácido-base del paciente es normal en condiciones fisiológicas. En algunas ocasiones puede asociarse con el desarrollo de litiasis renal. Se han descrito cuatro tipos: distal (tipo 1), proximal (tipo 2), mixta (tipo 3) y la acidosis tubular renal con hiperkalemia (tipo 4). Puede presentarse de forma sindrómica con hipoacusia neurosensorial (tipo 1), con anomalías oculares (tipo 2), síndrome de Fanconi (tipo 2), osteopetrosis, calcificaciones cerebrales, nefrocalcinosis, dismorfismo facial, hipoacusia de conducción y déficit cognitivo (tipo 3).

Características clínicas

- Acidosis metabólica con anión GAP normal
- Hipokalemia (excepto en tipo 4)
- Hipercalciuria, nefrocalcinosis, nefrolitiasis (tipo 1 y 3)
- Orina inapropiadamente alcalina (tipo 1)
- Retraso en el crecimiento

Epidemiología

- Prevalencia: Desconocida

Beneficios y Manejo

- Terapia alcalinizante
- Prevención de nefrocalcinosis y nefrolitiasis
- Corrección de alteraciones electrolíticas
- Asesoramiento genético

Panel acidosis tubular renal (ATR)

[29 genes]

<i>ATP6V0A4</i>	<i>CUL3</i>	<i>SLC4A4</i>	<i>CTNS</i>	<i>KLHL3</i>	<i>SLC12A7</i>	<i>VIPAS39</i>	<i>WNK4</i>
<i>ATP6V1B1</i>	<i>HNFA4</i>	<i>CLCN7</i>	<i>EHHADH</i>	<i>KYNU</i>	<i>SLC26A7</i>	<i>VPS33B</i>	
<i>ATP6V1C2</i>	<i>SLC34A1</i>	<i>CLDN16</i>	<i>FN1</i>	<i>NR3C2</i>	<i>SLC2A2</i>	<i>WDR72</i>	
<i>CA2</i>	<i>SLC4A1</i>	<i>COQ6</i>	<i>FOX1</i>	<i>OCRL</i>	<i>SLC4A2</i>	<i>WNK1</i>	

• Alexander RT, Bitzan M. Renal Tubular Acidosis. *Pediatr Clin N Am* 66 (2019) 135- 157. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2018.08.011>
 • Kashoor I, Battle D. Proximal renal tubular acidosis with and without Fanconi syndrome. *Kidney Res Clin Pract* 2019;38(3):267-281. <https://doi.org/10.23876/j.krcp.19.056>

Alcalosis metabólica

La **alcalosis metabólica** supone un **aumento primario en la concentración de bicarbonato** que puede estar causado por diversos factores. Entre las enfermedades genéticas que afectan al metabolismo de los túbulos renales se encuentran algunas que producen alcalosis metabólica, debida a la **pérdida de potasio, fallo en la reabsorción de cloro o pérdida renal de sales**. Algunas de estas alteraciones ácido-base están asociadas a patologías como el síndrome de Bartter, pseudoaldosteronismo (síndrome de Liddle) o el síndrome de Gitelman, entre otros.

Panel alcalosis metabólica

[21 genes]

<i>AP2S1</i>	<i>CLCNKA</i>	<i>GNA11</i>	<i>MAGED2</i>	<i>SCNN1G</i>	<i>WNK4</i>	<i>ENPP1</i>
<i>BSND</i>	<i>CLCNKB</i>	<i>KCNJ1</i>	<i>SCNN1A</i>	<i>SLC12A1</i>	<i>CLCN5</i>	<i>FGF23</i>
<i>CASR</i>	<i>CUL3</i>	<i>KLHL3</i>	<i>SCNN1B</i>	<i>SLC12A3</i>	<i>DMP1</i>	<i>PHEX</i>

Paneles incluidos:

- > Síndrome de Bartter [10 genes]
- > Síndrome de Liddle (pseudoaldosteronismo) [7 genes]
- > Síndrome de Gitelman [1 gen]

• Ben-David Y, Halevy R, Sakran W, Zehavi Y, Spiegel R. The utility of next generation sequencing in the correct diagnosis of congenital hypochloremic hypokalemic metabolic alkalosis. *Eur J Med Genet*. 2019 Oct;62(10):103728. doi: 10.1016/j.ejmg.2019.103728. Epub 2019 Jul 17. PubMed PMID: 31325522.

Síndrome de Bartter

El **síndrome de Bartter** (SB) abarca un conjunto de trastornos renales muy similares que se manifiestan con alteraciones hidroelectrolíticas. El exceso de **pérdida de sales y potasio** conduce a un estado de **alcalosis metabólica hipokalémica** con **poliuria** e **hipercalcemia**. Esto puede dar lugar a nefrocalcinosis, osteopenia, debilidad muscular, calambres y fatiga. En algunos casos puede provocar polihidramnios en el feto y pérdida auditiva en niños. Los defectos genéticos causantes se asocian a genes que codifican canales de cloro, potasio, transportadores iónicos, proteínas asociadas a complejos transportadores de iones, con patrón de herencia recesiva, dominante y ligada al cromosoma X.

Características clínicas

- Poliuria
- Alcalosis metabólica hipokalémica
- Pérdida de sales, potasio
- Deshidratación
- Hipertrofia del apto. yuxtaglomerular, hiperaldosteronismo
- Nefrocalcinosis

Epidemiología

- Prevalencia: 1/1.000.000

Beneficios y Manejo

- Suplementos de cloruro potásico
- Bloqueadores del receptor de aldosterona
- Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
- Bloqueadores de canales de sodio
- Antiinflamatorios no esteroideos

Panel síndrome de Bartter

[10 genes]

AP2S1 CASR CLCNKB GNA11 KCNJ1 MAGED2 SLC12A1 SLC12A3
BSND CLCNKA

• Bokhari SRA, Zulfiqar H, Mansur A. Bartter Syndrome. 2019 Sep 11. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. PubMed PMID: 28723048.
 • Cunha TDS, Heilberg IP. Bartter syndrome: causes, diagnosis, and treatment. Int J Nephrol Renovasc Dis. 2018 Nov 9;11:291-301. doi: 10.2147/IJNRD.S155397. eCollection 2018. Review. PubMed PMID: 30519073; PubMed Central PMCID: PMC6233707.
 • Seyberth HW, Weber S, Kömhoff M. Bartter's and Gitelman's syndrome. Curr Opin Pediatr. 2017 Apr;29(2):179-186. doi: 10.1097/MOP.0000000000000447. Review. PubMed PMID: 27906863.

Síndrome de Liddle (pseudoaldosteronismo)

El síndrome de **Liddle** da nombre a un **pseudoaldosteronismo** autosómico dominante caracterizado por **hipertensión, hipokalemia, alcalosis metabólica** e **inhibición del sistema de la renina-angiotensina-aldosterona**. Este trastorno está causado por defectos en las subunidades que forman el canal de sodio epitelial (ENaC). Este panel también incluye genes relacionados con el desarrollo de **pseudohipoaldosteronismo** tipo II.

Características clínicas

- Hipertensión secundaria
- Alcalosis metabólica hipokalémica
- Mialgia
- Inicio temprano (infancia)

Epidemiología

- Prevalencia desconocida
- Se estima que el 6% de individuos con bioquímica similar podrían tener síndrome de Liddle

Beneficios y Manejo

- Bloqueadores de ENaC (Amilorida/Triamtereno)
- Tiazida
- Asesoramiento genético

Panel síndrome de Liddle (pseudoaldosteronismo)

[7 genes]

SCNN1A SCNN1B SCNN1G WNK1 WNK4 CUL3 KLHL3

• Mubarik A, Aeddula NR. Liddle Syndrome. 2020 Jan 13. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. PubMed PMID: 30725596.
 • Tetti M, Monticone S, Burrello J, Matarazzo P, Veglio F, Pasini B, Jeunemaitre X, Mulatero P. Liddle Syndrome: Review of the Literature and Description of a New Case. Int J Mol Sci. 2018 Mar 11;19(3). pii: E812. doi: 10.3390/ijms19030812. Review. PubMed PMID: 29534496; PubMed Central PMCID: PMC5877673.
 • Yang KQ, Lu CX, Fan P, Zhang Y, Meng X, Dong XQ, Luo F, Liu YX, Zhang HM, Wu HY, Cai J, Zhang X, Zhou XL. Genetic screening of SCNN1B and SCNN1G genes in early-onset hypertensive patients helps to identify Liddle syndrome. Clin Exp Hypertens. 2018;40(2):107-111. doi:

Síndrome de Gitelman

El **síndrome de Gitelman es una tubulopatía genética autosómica recesiva**, caracterizada por la pérdida renal de sales a causa de defectos en el transportador de cloruro de sodio (*SLC12A3*). **Esto produce síntomas como la disminución de la fuerza muscular, fatiga, palpitaciones y riesgo de fallo cardíaco.** El estudio genético temprano resulta clave para establecer el diagnóstico preciso de la enfermedad y dirigir su tratamiento. Existe un 1-3% de pacientes con clínica de síndrome de Gitelman que son portadores monoalélicos de mutaciones en el gen *SLC12A3*, sugiriendo otras formas de herencia o incluso la presencia de mutaciones en más de un gen relacionado con la homeostasis de sodio (síndrome de Bartter, hipomagnesemia).

Características clínicas

- Alcalosis hipokalémica
- Hipomagnesemia
- Hipopotasemia
- Poliuria
- Parestesias
- Debilidad muscular generalizada
- Parálisis muscular episódica
- Inicio en la infancia

Epidemiología

- Prevalencia: 1/40.000
- 1% de portadores de mutaciones heterocigotas

Beneficios y Manejo

- Terapias de reemplazo de potasio y magnesio
- Asesoramiento genético

Panel Síndrome de Gitelman

[1 gen]

SLC12A3

• Urwin S, Willows J, Sayer JA. The challenges of diagnosis and management of Gitelman syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2020 Jan;92(1):3-10. doi: 10.1111/cen.14104. Epub 2019 Oct 6. Review. PubMed PMID: 31578736.
 • Seyberth HW, Weber S, Kömhoff M. Bartter's and Gitelman's syndrome. *Curr Opin Pediatr*. 2017 Apr;29(2):179-186. doi: 10.1097/MOP.0000000000000447. Review. PubMed PMID: 27906863.
 • Parmar MS, Bashir K. Gitelman Syndrome. 2019 Dec 31. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. PubMed PMID: 29083583.

Raquitismo hipofosfatémico

El **raquitismo hipofosfatémico hereditario** es una enfermedad genética poco frecuente que produce un tipo de **raquitismo infantil**. Su etiología es la **pérdida renal de fosfato** por variantes patogénicas que alteran la reabsorción y metabolismo del fosfato. La mineralización ósea se ve afectada secundariamente. Se han identificado defectos en genes con patrón de herencia autosómico recesivo, dominante y ligado al cromosoma X relacionados con esta patología.

Características clínicas

- Hipofosfatemia
- Nefrocalcinosis
- Hipercalciuria
- Osteomalacia
- Raquitismo infantil

Epidemiología

- Prevalencia: 1/250.000

Beneficios y Manejo

- Suplementación con fosfato
- Análogos de vitamina D

Panel raquitismo hipofosfatémico

[5 genes]

DMP1 *CLCN5* *ENPP1* *FGF23* *PHEX*

• Bitzan M, Goodyer PR. Hypophosphatemic Rickets. *Pediatr Clin North Am*. 2019 Feb;66(1):179-207. doi: 10.1016/j.pcl.2018.09.004. Review. PubMed PMID: 30454743
 • Bergwitz C, Miyamoto KI. Hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria: pathophysiology, clinical presentation, diagnosis and therapy. *Pflugers Arch*. 2019 Jan;471(1):149-163. doi: 10.1007/s00424-018-2184-2. Epub 2018 Aug 14. Review. PubMed PMID: 30109410.
 • Lambert AS, Linglart A. Hypocalcaemic and hypophosphatemic rickets. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2018 Aug;32(4):455-476. doi: 10.1016/j.beem.2018.05.009. Epub 2018 Jul 4. Review. PubMed PMID: 30086869.

Hipomagnesemia

La **hipomagnesemia hereditaria** comprende un grupo de **trastornos heterogéneos** recesivos y dominantes en los que la homeostasis del magnesio se ve alterada. Aproximadamente el 95% del magnesio filtrado es reabsorbido en la nefrona; sin embargo, existen defectos en genes que codifican canales de cloro y de potasio, y genes del metabolismo del magnesio que pueden generar un desequilibrio metabólico y la pérdida masiva de este electrolito. Entre los trastornos genéticos que causan hipomagnesemia hereditaria pueden encontrarse la hipomagnesemia familiar con hipercalciuria, el síndrome de Bartter, el síndrome de Gitelman, hipomagnesemia mitocondrial y otros síndromes metabólicos.

Características clínicas

- Hipomagnesemia (<1,8 mg/dL)
- Dolor abdominal
- Acidosis tubular
- Astigmatismo
- Hematuria
- Hipercalciuria
- Poliuria
- Nefrocalcinosis, nefrolitiasis, fallo renal
- Debilidad muscular
- Espasticidad y rigidez

Epidemiología

- Prevalencia estimada: 1/40.000

Beneficios y Manejo

- Suplementos dietéticos de magnesio
- Administración intravenosa de magnesio
- Asesoramiento genético

Panel hipomagnesemia

[12 genes]

<i>CLCN5</i>	<i>CLDN19</i>	<i>EGF</i>	<i>HNF1B</i>	<i>KCNJ1</i>	<i>PCBD1</i>	<i>SARS2</i>	<i>SLC12A3</i>	<i>TRPM6</i>
<i>CLDN16</i>	<i>CNNM2</i>	<i>FXSD2</i>						

• Gragossian A, Friede R. Hypomagnesemia. 2020 Jan 8. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. PubMed PMID: 29763179.

• Viering DHHM, de Baaij JHF, Walsh SB, Kleta R, Bockenhauer D. Genetic causes of hypomagnesemia, a clinical overview. *Pediatr Nephrol.* 2017 Jul;32(7):1123-1135. doi: 10.1007/s00467-016-3416-3. Epub 2016 May 27. Review. PubMed PMID: 27234911; PubMed Central PMCID: PMC5440500.

• Knoers NV. Inherited forms of renal hypomagnesemia: an update. *Pediatr Nephrol.* 2009 Apr;24(4):697-705. doi: 10.1007/s00467-008-0968-x. Epub 2008 Sep 26. Review. PubMed PMID: 18818955.

Nefrolitiasis de base genética

Las **formas monogénicas de nefrolitiasis son poco frecuentes pero suponen un subgrupo significativo entre los pacientes que desarrollan enfermedad renal crónica/terminal**. Muchos de los defectos genéticos causantes afectan el metabolismo de la vitamina D, la reabsorción tubular de calcio, del glicoxilato o de las purinas. Generalmente, presentan inicio temprano y enfermedad renal crónica progresiva, por lo que el diagnóstico genético es importante para determinar el pronóstico y establecer las posibles opciones de tratamiento personalizado. En algunas ocasiones puede asociarse al depósito anormal de fosfato cálcico (nefrocalcinosis) u oxalato cálcico (oxalosis) en el parénquima renal e hipercalciuria.

Características clínicas

- Nefrocalcinosis
- Nefrolitiasis
- Hipercalciuria
- Hipofosfatemia

Epidemiología

- Prevalencia ~1:10.000 (1% de la nefrolitiasis infantil)

Beneficios y Manejo

- Asesoramiento genético
- Hidratación, dieta, modificación del pH urinario
- Farmacoterapia

Panel nefrolitiasis de base genética

[50 genes]

<i>AGXT</i>	<i>CLDN10</i>	<i>GNA11</i>	<i>KCNJ1</i>	<i>SLC12A1</i>	<i>SLC36A2</i>	<i>SLC9A3R1</i>	<i>CTH</i>	<i>GPHN</i>
<i>APRT</i>	<i>CLDN16</i>	<i>GRHPR</i>	<i>MOCOS</i>	<i>SLC22A12</i>	<i>SLC3A1</i>	<i>USP8</i>	<i>CTNS</i>	<i>ZNF365</i>
<i>ATP6V0A4</i>	<i>CLDN19</i>	<i>HGD</i>	<i>OCRL</i>	<i>SLC26A1</i>	<i>SLC4A1</i>	<i>VDR</i>	<i>MOCS1</i>	
<i>ATP6V1B1</i>	<i>CYP24A1</i>	<i>HNF4A</i>	<i>OPLAH</i>	<i>SLC2A9</i>	<i>SLC6A19</i>	<i>XDH</i>	<i>ADCY10</i>	
<i>CASR</i>	<i>FAM20A</i>	<i>HOGA1</i>	<i>PRPS1</i>	<i>SLC34A1</i>	<i>SLC6A20</i>	<i>AP2S1</i>	<i>ALPL</i>	
<i>CLCN5</i>	<i>GCM2</i>	<i>HRPT1</i>	<i>SI</i>	<i>SLC34A3</i>	<i>SLC7A9</i>	<i>CA2</i>	<i>CDC73</i>	

Paneles incluidos:

> Cistinuria [2 genes]

> Hiperoxaluria primaria [3 genes]

• Dickson FJ, Sayer JA. Nephrocalcinosis: A Review of Monogenic Causes and Insights They Provide into This Heterogeneous Condition. *Int J Mol Sci.* 2020 Jan 6;21(1). pii: E369. doi: 10.3390/ijms21010369. Review. PubMed PMID: 31935940; PubMed Central PMCID: PMC6981752.

• Hoppe B, Martin-Higueras C. Inherited conditions resulting in nephrolithiasis. *Curr Opin Pediatr.* 2019 Nov 27. doi: 10.1097/MOP.0000000000000848. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 31789978.

• Vasudevan V, Samson P, Smith AD, Okeke Z. The genetic framework for development of nephrolithiasis. *Asian J Urol.* 2017 Jan;4(1):18-26. doi: 10.1016/j.ajur.2016.11.003. Epub 2016 Nov 28. Review. PubMed PMID: 29264202; PubMed Central PMCID: PMC5730897.

• Stechman MJ, Loh NY, Thakker RV. Genetic causes of hypercalciuric nephrolithiasis. *Pediatr Nephrol.* 2009 Dec;24(12):2321-32. doi: 10.1007/s00467-008-0807-0. Epub 2008 Apr 30. Review. PubMed PMID: 18446382; PubMed Central PMCID: PMC2770137.

Cistinuria

La **istinuria** es una afección autosómica recesiva/dominante en la que se ve disminuida la reabsorción de cistina, ornitina, lisina y arginina en el túbulo proximal del riñón. La cistina, a diferencia de los otros aminoácidos implicados, muestra menor solubilidad y, por lo tanto, una tendencia a la formación de litos. Existen presentaciones sindrómicas: el síndrome de delección de 2p21, el síndrome de hipotonía-cistinuria típico y atípico. La transmisión de la enfermedad puede ser recesiva (fenotipo tipo I o A) o dominante con penetrancia incompleta (fenotipo no-tipo I o B).

Características clínicas

- Litiasis renal generalmente en las primeras 3 décadas de vida
- Cristales hexagonales e incoloros en orina

Epidemiología

- Prevalencia: 1-5:10.000

Beneficios y Manejo

- Diagnóstico etiológico
- Asesoramiento genético
- Hidratación, dieta, alcalinización urinaria, farmacoterapia

Panel cistinuria

[2 genes]

SLC3A1 SLC7A9

- Castro Pereira DJ, Schoolwerth A, Pais VM. Cystinuria: current concepts and future directions. *Clinical Nephrology*, Vol. 83 – No. 3/2015 (138-146). PMID: 25685869 DOI: 10.5414/cn108514
- Barbosa M, Lopes A, Mota C, Martins E, Oliveira J, Alves S, De Bonis P, Mota Mdo C, Dias C, Rodrigues-Santos P, Fortuna AM, Quelhas D, Lacerda L, Bisceglia L, Cardoso ML. Clinical, biochemical and molecular characterization of cystinuria in a cohort of 12 patients. *Clin Genet*. 2012 Jan;81(1):47-55. doi: 10.1111/j.1399-0004.2011.01638.x. Epub 2011 Feb 14. PubMed PMID: 21255007.
- Giugliani R, Ferrari I, Greene LJ. Heterozygous cystinuria and urinary lithiasis. *Am J Med Genet*. 1985 Dec;22(4):703-15. PubMed PMID: 3934971.

Hiperoxaluria primaria

El oxalato se origina principalmente de forma endógena (metabolismo de glicina, hidroxiprolina y glicolato). La **hiperoxaluria primaria** es un trastorno metabólico autosómico recesivo caracterizado por la **excesiva producción de oxalato, con depósito en tejidos (especialmente en el riñón)**. Existen distintos tipos: Tipo I, por deficiencia de la enzima peroxisómica hepática alanin-glicolato aminotransferasa (codificada por *AGXT*); Tipo II, por deficiencia de la enzima citosólica glioxalato/hidroxipiruvato reductasa (*GRHPR*); y Tipo III, por deficiencia de la enzima 4-hidroxi-2-oxoglutarato aldolasa (codificada por *HOGA1*).

Características clínicas

- Litiasis renal recurrente
- Nefrocalcinosis
- Insuficiencia renal terminal precoz
- Depósito masivo de oxalato cálcico en tejidos (oxalosis)

Epidemiología

- Prevalencia: 1-3:1.000.000

Beneficios y Manejo

- Diagnóstico etiológico
- Asesoramiento genético
- Hidratación, piridoxina, inhibidores urinarios de la cristalización, trasplante renal/renohepático

Panel hiperoxaluria

[3 genes]

AGXT GRHPR HOGA1

- Cochat P, Rumsby G. Primary hyperoxaluria. *N Engl J Med*. 2013 Nov 28;369(22):2168. PMID: 23944302 DOI: 10.1056/NEJMra1301564
- Lorenzo V, Torres A, Salido E. Hiperoxaluria primaria. *Nefrología*. 2014 May 21;34(3):398-412. doi: 10.3265/Nefrología.pre2014.Jan.12335. Epub 2014 Apr 30.
- PMID: 24798559 DOI: 10.3265/Nefrología.pre2014.Jan.12335.

Diabetes insípida nefrogénica

La **diabetes insípida nefrogénica (DIN)** se caracteriza por la incapacidad de concentrar la orina, produciendo **poliuria** y **olidipsia**. El 90% de los casos es debido a defectos en el gen **AVPR2**, con patrón de herencia recesivo ligado al cromosoma X; mientras que el 10% restante se debe a defectos en el gen **AQP2**, con patrón de herencia autosómico dominante y recesivo. La deficiencia en la síntesis de hormona antidiurética (**AVP**) supone un diagnóstico diferencial de DIN.

Características clínicas

- Producción de orina >50 mL/kg de peso por 24hs.
- Orina hipotónica (<300 mOsm/kg H₂O)
- Polidipsia
- Hiponatremia
- Inicio en la infancia temprana
- Defectos del desarrollo en los casos no tratados

Epidemiología

- Prevalencia: ~1/100.000 varones (**AVPR2**)

Beneficios y Manejo

- Diuréticos tiazídicos
- Restricción dietética de sodio
- Antiinflamatorios no esteroideos
- Asesoramiento genético

Panel diabetes insípida nefrogénica

[3 genes]

AQP2 AVP AVPR2

• Knoers N. Nephrogenic Diabetes Insipidus. 2000 Feb 12 [updated 2012 Jun 14]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020. PubMed PMID: 20301356.

• Gubbi S, Hannah-Shmouni F, Koch CA, Verbalis JG. Diagnostic Testing for Diabetes Insipidus. 2019 Feb 10. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, Dungan K, Grossman A, Hershman JM, Kaltsas G, Koch C, Kopp P, Korbonits M, McLachlan R, Morley JE, New M, Perreault L, Purnell J, Rebar R, Singer F, Trencle DL, Vinik A, Wilson DP, editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. PubMed PMID: 30779536.

• Christ-Crain M. Diabetes insipidus - new concepts for diagnosis. Neuroendocrinology. 2020 Jan 2. doi: 10.1159/000505548. [Epub ahead of print] Review. PubMed PMID: 31986514.

Enfermedades quísticas renales

Las **enfermedades quísticas del riñón** abarcan todas aquellas patologías genéticas que fenotípicamente presentan quistes en el parénquima renal como manifestación cardinal. Quedan comprendidas la enfermedad renal poliquística autosómica dominante y autosómica recesiva, la nefronoptosis, las nefropatías tubulointersticiales autosómicas dominantes, la enfermedad renal glomerulocística, así como otras enfermedades sindrómicas con afectación renal quística.

Características clínicas

- Múltiples quistes renales (bilaterales)
- Insuficiencia renal
- Poliuria
- Polidipsia

Epidemiología

- Prevalencia: ~1/1.000 (ADPKD)
- ~1/10.000 (ARPKD)
- ~1-9/10.000 (nefronoptosis)

Beneficios y Manejo

- Correlación genotipo-fenotipo para pronosticar la aparición de eventos renales adversos
- Consejo genético

Panel enfermedades quísticas renales

[157 genes]

AHI1	BICC1	DYNC2LI1	JAG1	PIBF1	TMEM237	C8orf37	NRIP1	PMM2
ALG8	BMPER	DZIP1L	KIAA0556	PKD1*	TMEM260	CCDC28B	OFD1	PTEN
ANKS6	C5orf42	ESCO2	KIAA0586	PKD2	TRAF3IP1	CEP55	PAX2	RMND1
ARL13B	CC2D2A	EXOC8	KIF14	PKHD1	TRIM32	COL4A1	PEX10	SALL1
ARL3	CD96	EYA1	KIF7	PRKCSH	TRRAP	CSPP1	PEX11B	SEC61A1
ARL6	CDKN1C	GANAB	LZTFL1	RPGRIPL1	TSC1	ETFA	PEX12	SEC61B
ARMC9	CEP104	GLIS2	MAPKBP1	SDCCAG8	TSC2	ETFB	PEX13	SNRPB
B9D1	CEP120	H19	MKKS	SEC63	TTC21B	ETFDH	PEX14	TBC1D24
B9D2	CEP164	HNF1B	MKS1	SIX5	TTC8	FLCN	PEX16	TBX18
BBIP1	CEP290	IFT122	MUC1	SUFU	UMOD	GLI3	PEX19	TMEM67
BBS1	CEP41	IFT140	NEK1	TCTN1	WDPCP	GLIS3	PEX2	TRIP11
BBS10	CEP83	IFT172	NEK8,	TCTN2	WDR19	GPC3	PEX26	TTC37
BBS12	CRB2	IFT27	NOTCH2	TCTN3	WDR34	GREB1L	PEX3	VHL
BBS2	DCDC2	IFT43	NPHP1	TFAP2A	WDR35	HSD17B4	PEX5	
BBS4	DDX59	IFT74	NPHP3	TMEM107	WDR60	JAM3	PEX6	
BBS5	DHCR7	INPP5E	NPHP4	TMEM138	XPNPEP3	KAT6B	PIEZO2	
BBS7	DNAJB11	INVS	PDE6D	TMEM216	ZNF423	LRP5	PIGN	
BBS9	DYNC2H1	IQCB1	PEX1	TMEM231	ALMS1	MBTPS2	PIGT	

* La presencia de 6 pseudogenes que presentan una homología de casi el 98% con los 33 primeros exones de PKD1 genera regiones duplicadas a lo largo del cromosoma 16p, por lo que el análisis bioinformático de este gen presenta dificultades a partir de los datos generados de la secuenciación de alto rendimiento en este panel. Debido a la alta homología de 6 pseudogenes con los primeros 33 exones de PKD1, existen inconvenientes en el análisis de estas regiones mediante este panel. Para el estudio adecuado de PKD1 recomendamos nuestro servicio de NextGeneDx: Panel de poliquistosis renal autosómica dominante (PKD1, PKD2, GANAB) [3 genes].

Paneles incluidos:

> Poliquistosis renal [17 genes]

> Nefronoptosis [35 genes]

• Habbig S et al. Ciliopathies - from rare inherited cystic kidney diseases to basic cellular function. Habbig and Liebau Molecular and Cellular Pediatrics (2015) 2:8 DOI 10.1186/s40348-015-0-1

• Hildebrandt F et al. Ciliopathies. N Engl J Med. 2011 April 21; 364(16): 1533-1543. doi:10.1056/NEJMra1010172.

• Simms RJ et al. Nephronophthisis. European Journal of Human Genetics (2009) 17, 406-416; doi:10.1038/ejhg.2008.238

• Bissler JJ et al. Glomerulocystic kidney disease. Pediatr Nephrol (2010) 25:2049-2059 DOI 10.1007/s00467-009-1416-2

Poliquistosis renal

La **poliquistosis renal (PKDs)** es una de las **principales causas de enfermedad renal terminal**. Las formas presentes en el **adulto** generalmente tienen un patrón de herencia autosómico dominante (**ADPKD**), mientras que las formas autosómicas recesivas (**ARPKD**) son más **raras y severas**, presentes habitualmente en el periodo **perinatal** o en la **infancia** temprana. La PKD se caracteriza por **nefromegalia y presencia de múltiples quistes renales**, que en el caso de la ADPKD pueden originarse en todas las áreas del riñón aunque afectan usualmente a las regiones distales de la nefrona y conducto colector. Las mutaciones en los genes de la **policistina 1 (PKD1)** y **policistina 2 (PKD2)** explican alrededor del 75% y 15% de las ADPKD, respectivamente. La ARPKD suele manifestar **fibrosis hepática, nefromegalia y quistes** que afectan típicamente a los conductos colectores. Ambas formas genéticas conducen habitualmente a la **enfermedad renal crónica** con pérdida gradual de la función renal e insuficiencia renal. La naturaleza biológica del gen afectado proporciona información importante para el conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad y es esencial para el diagnóstico genético y pronóstico de la enfermedad.

Características clínicas

- Múltiples quistes renales (bilaterales)
- Nefromegalia
- Fibrosis renal (y/o hepática)
- Enfermedad renal crónica
- Insuficiencia renal terminal

Epidemiología

- Prevalencia:
- ~1/1.000 (ADPKD)
- ~1/10.000 (ARPKD)

Beneficios y Manejo

- Trasplante renal
- Antagonistas de la vasopresina (Tolvaptan)
- Inhibidores de AMPc y TORm
- Monitorización y tratamiento de complicaciones (quistes, nefrolitiasis, infecciones renales, hematuria, hipertensión, cáncer)
- Correlación genotipo-fenotipo para pronosticar la aparición de eventos renales adversos

Paneles incluidos:

- > Poliquistosis renal autosómica dominante (*PKD1, PKD2, GANAB*) [3 genes]: Estudio por NextGeneDx
- > Poliquistosis renal [17 genes]
- > Poliquistosis renal autosómica dominante (*ADPKD*) [12 genes]
- > Poliquistosis renal autosómica recesiva (*ARPKD*) [5 genes]

• Bergmann C, Guay-Woodford LM, Harris PC, Horie S, Peters DJM, Torres VE. Polycystic kidney disease. Nat Rev Dis Primers. 2018 Dec 6;4(1):50. doi:10.1038/s41572-018-0047-y. Review. PubMed PMID: 30523303; PubMed Central PMCID: PMC6592047.

• Subramanian S, Ahmad T. Polycystic Kidney Disease Of Childhood. 2019 Jan 6. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. PubMed PMID: 30725822.

• Müller RU, Benzing T. Cystic Kidney Diseases From the Adult Nephrologist's Point of View. Front Pediatr. 2018 Mar 22;6:65. doi: 10.3389/fped.2018.00065. eCollection 2018. Review. PubMed PMID: 29623269; PubMed Central PMCID: PMC5875104.

• Armstrong ME, Thomas CP. Diagnosis of monogenic chronic kidney diseases. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2019 Mar;28(2):183-194. doi: 10.1097/MNH.0000000000000486. Review. PubMed PMID: 30601180.

Panel poliquistosis renal autosómica dominante (*PKD1, PKD2, GANAB*) [3 genes]

<i>PKD1</i>	<i>PKD2</i>	<i>GANAB</i>
-------------	-------------	--------------

Incluye estudio específico de los exones 1-33 de PKD1

Panel poliquistosis renal [17 genes]

<i>PKD1*</i>	<i>ALG8</i>	<i>HNF1B</i>	<i>NOTCH2</i>	<i>ANKS6</i>	<i>DYNC2H1</i>
<i>PKD2</i>	<i>BICC1</i>	<i>JAG1</i>	<i>PRKCSH</i>	<i>CEP83</i>	<i>PKHD1</i>
<i>GANAB</i>	<i>DNAJB11</i>	<i>LRP5</i>	<i>SEC63</i>	<i>DZIP1L</i>	

No incluye estudio específico de los exones 1-33 de PKD1

Panel poliquistosis renal autosómica dominante (*ADPKD*) [12 genes]

<i>PKD1*</i>	<i>ALG8</i>	<i>DNAJB11</i>	<i>HNF1B</i>	<i>LRP5</i>	<i>PRKCSH</i>
<i>PKD2</i>	<i>BICC1</i>	<i>GANAB</i>	<i>JAG1</i>	<i>NOTCH2</i>	<i>SEC63</i>

No incluye estudio específico de los exones 1-33 de PKD1

Panel poliquistosis renal autosómica recesiva (*ARPKD*) [5 genes]

<i>ANKS6</i>	<i>CEP83</i>	<i>DZIP1L</i>	<i>DYNC2H1</i>	<i>PKHD1</i>
--------------	--------------	---------------	----------------	--------------

**Debido a la alta homología de 6 pseudogenes con los primeros 33 exones de PKD1, existen inconvenientes en el análisis de estas regiones mediante este panel. Para el estudio adecuado de PKD1 recomendamos nuestro servicio de NextGeneDx: Panel de poliquistosis renal autosómica dominante (PKD1, PKD2, GANAB) [3 genes].*

Nefronoptosis

La **nefronoptosis (NPHP)** da nombre a un conjunto de nefropatías tubulointersticiales de inicio temprano que se caracterizan por una **capacidad reducida del riñón para concentrar la orina, nefritis tubulointersticial, enfermedad quística renal y progresión a fallo renal** de último estadio antes de la tercera década de vida. El 80% de los individuos afectados por nefronoptosis carece de manifestaciones extrarrenales, aunque un 20% de los casos presenta nefronoptosis asociada a síndromes como el de Bardet-Biedl, Joubert, Senior-Løken, Meckel-Gruber, COACH, entre otros. La mayor parte de las formas genéticas conocidas son **autosómicas recesivas**, con alteración bialélica de genes asociados al centrosoma y función ciliar. Existen tres formas reconocidas de nefronoptosis: infantil, juvenil y adolescente/adulta.

Características clínicas

- Enfermedad renal crónica, fallo renal
- Atrofia tubular
- Fibrosis intersticial
- Desintegración de membrana basal medular
- Quistes corticomedulares o medulares
- Poliuria, polidipsia
- Hipertensión
- Acidosis metabólica
- Anemia

Epidemiología

- Prevalencia: 1-9/100.000

Beneficios y Manejo

- Diálisis
- Trasplante renal
- Tratamiento de la anemia, hipertensión y proteinuria
- Asesoramiento genético

Panel nefronoptosis

[35 genes]

AHI1	CEP290	GLIS2	IQCB1	NPHP1	RPGRIP1L	TMEM138	TRAF3IP1	XPNPEP3
ANKS6	CEP83	IFT140	MAPKBP1	NPHP3	SDCCAG8	TMEM216	TRIP11	ZNF423
CC2D2A	DCDC2	IFT172	MUC1	NPHP4	SUFU	TMEM237	TTC21B	SLC41A1
CEP164	FAN1	INVS	NEK8	OFD1	TCTN1	TMEM67	WDR19	

• Stokman M, Lilien M, Knoers N. Nephronophthisis. 2016 Jun 23. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020. PubMed PMID: 27336129.

• Luo F, Tao YH. Nephronophthisis: A review of genotype-phenotype correlation. Nephrology (Carlton). 2018 Oct;23(10):904-911. doi: 10.1111/nep.13393. Epub 2018 Jun 21. Review. PubMed PMID: 29717526; PubMed Central PMCID: PMC6175366.

• Srivastava S, Molinari E, Raman S, Sayer JA. Many Genes-One Disease? Genetics of Nephronophthisis (NPHP) and NPHP-Associated Disorders. Front Pediatr. 2018 Jan 5;5:287. doi: 10.3389/fped.2017.00287. eCollection 2017. Review. PubMed PMID: 29379777; PubMed Central PMCID: PMC5770800.

• Ayasreh Fierro N et al. Revisión de la nefropatía tubulointersticial autosómica dominante. nefrología 2017;37(3):235-243 <http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2016.10.024>

• Renkema KY, Stokman MF, Giles RH, Knoers NV. Next-generation sequencing for research and diagnostics in kidney disease. Nat Rev Nephrol. 2014 Aug;10(8):433-44. doi: 10.1038/nrneph.2014.95. Epub 2014 Jun 10. Review. PubMed PMID: 24914583.

Síndrome de Meckel Gruber

El **síndrome de Meckel Gruber (MKS)** es un síndrome letal de anomalías congénitas con patrón de herencia autosómico recesivo. Se caracteriza por presentar anomalías de la fosa posterior, riñones quísticos de tamaño aumentado, defectos en el desarrollo hepático y, usualmente, polidactilia postaxial. La displasia quística renal es el rasgo más característico de MKS. La alteración subsecuente de la función renal fetal suele ser causa de oligo- o anhidramnios (complicación habitual de MKS).

Las variantes patogénicas asociadas a este síndrome afectan a genes que codifican proteínas de la cilia primaria, la cual cumple un papel importante durante el desarrollo embriológico. Existe una alta variabilidad fenotípica y una heterogeneidad genética extrema.

Características clínicas

- Anomalías de la fosa posterior
- Quistes renales
- Defectos en el desarrollo hepático, con fibrosis y quistes
- Polidactilia postaxial en ambas manos y pies

Epidemiología

- Incidencia: 1/135.000

Beneficios y Manejo

- Diagnóstico etiológico
- Consejo genético

Panel síndrome de Meckel Gruber

[19 genes]

B9D1	CEP55	CSPP1	NPHP3	TCTN2	TMEM138	TMEM231
B9D2	CEP290	KIF14	RPGRIP1L	TMEM67	TMEM216	WDPCP
CC2D2A	CPLANE1	MKS1	TCTN1	TMEM107		

• Hartill V, Szymanska K, Sharif SM, Whewey G and Johnson CA (2017) Meckel-Gruber Syndrome: An Update on Diagnosis, Clinical Management, and Research Advances. Front. Pediatr. 5:244. doi: 10.3389/fped.2017.00244.

Síndrome de Joubert

El **síndrome de Joubert (JS)** es una ataxia cerebelosa congénita que se caracteriza por una malformación inusual del mesencéfalo medio (signo del molar) y compromiso variable de otros órganos. En un 20-30% de los casos, los pacientes pueden desarrollar nefronoptosis con insuficiencia renal y quistes renales. Presenta un patrón de herencia autosómico recesivo o ligado al X.

Las variantes patogénicas asociadas a este síndrome afectan a genes que codifican proteínas de la cilia primaria, que cumple un papel importante durante el desarrollo embriológico. Existe una alta variabilidad fenotípica y heterogeneidad genética.

Características clínicas

- Hipertonía
- Movimientos oculares anormales
- Cambios ocasionales en el patrón respiratorio
- Polidactilia en 10-15%
- Dismorfismo facial
- Nefronoptosis o displasia quística del riñón
- Defectos de la retina
- Polidactilia

Epidemiología

- Incidencia: 1/80.000

Beneficios y Manejo

- Diagnóstico etiológico
- Consejo genético

Panel síndrome de Joubert

[32 genes]

<i>AHI1</i>	<i>B9D1</i>	<i>CEP120</i>	<i>EXOC8</i>	<i>NPHP1</i>	<i>RGRIP1L</i>	<i>TMEM67</i>	<i>TMEM231</i>	<i>TTC21B</i>
<i>ARL3</i>	<i>CC2D2A</i>	<i>CEP290</i>	<i>INPP5E</i>	<i>OFD1</i>	<i>TCTN1</i>	<i>TMEM107</i>	<i>TMEM237</i>	<i>ZNF423</i>
<i>ARL13B</i>	<i>CEP41</i>	<i>CPLANE1</i>	<i>KIAA0556</i>	<i>PDE6D</i>	<i>TCTN2</i>	<i>TMEM138</i>		
<i>ARMC9</i>	<i>CEP104</i>	<i>CSPP1</i>	<i>KIF7</i>	<i>PIBF1</i>	<i>TCTN3</i>	<i>TMEM216</i>		

• Romani M et al. Joubert syndrome: congenital cerebellar ataxia with the molar tooth. *Lancet Neurol* 2013; 12: 894–905. [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70136-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70136-4).

Síndrome de Bardet-Biedl

El **síndrome de Bardet-Biedl (BBS)** es un trastorno genético raro con patrón de herencia autosómico recesivo. Sus manifestaciones clínicas son heterogéneas. Las principales comprenden: distrofia de conos y bastones, polidactilia, obesidad, anomalías genitales, defectos renales (enfermedad renal quística, malformación del tracto urinario) y dificultades del aprendizaje. Muchos pacientes se presentan fenotípicamente sanos al momento del nacimiento, desarrollando síntomas durante la primera década de vida e incluso posteriormente. Sin embargo, las anomalías renales y la polidactilia son hallazgos habituales de este síndrome antes del nacimiento. Frente a estos hallazgos, la sospecha de BBS puede ser abordada con el estudio genético.

Las variantes patogénicas asociadas a este síndrome afectan a genes que codifican proteínas de la cilia primaria, que cumple un papel importante durante el desarrollo embriológico. Existe una alta variabilidad fenotípica y heterogeneidad genética.

Características clínicas

- Distrofia de conos y bastones
- Polidactilia
- Obesidad
- Anormalidades genitales
- Defectos renales (enfermedad renal quística, malformación del tracto urinario)
- Dificultad del aprendizaje

Epidemiología

- Incidencia: 1/100.000

Beneficios y Manejo

- Diagnóstico etiológico
- Consejo genético

Panel síndrome de Bardet-Biedl

[23 genes]

<i>ARL6</i>	<i>BBS2</i>	<i>BBS7</i>	<i>BBS12</i>	<i>CCDC28B</i>	<i>IFT172</i>	<i>MKS1</i>	<i>TTC8</i>
<i>BBIP1</i>	<i>BBS4</i>	<i>BBS9</i>	<i>CEP290</i>	<i>IFT27</i>	<i>LZTFL1</i>	<i>SDCCAG8</i>	<i>WDPCP</i>
<i>BBS1</i>	<i>BBS5</i>	<i>BBS10</i>	<i>C8orf37</i>	<i>IFT74</i>	<i>MKKS</i>	<i>TRIM32</i>	

• Suspitsin EN et al. Bardet-Biedl Syndrome. *Mol Syndromol* 2016;7:62–71 DOI: 10.1159/000445491
 • Tsang SH et al. Ciliopathy: Bardet-Biedl Syndrome. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1085:171–174. doi: 10.1007/978-3-319-95046-4_33.
 • Mochizuki T et al. New Insights into Cystic Kidney Diseases. *Contrib Nephrol*. Basel, Karger, 2018, vol 195, pp 31–41 (DOI: 10.1159/000486932

Síndrome de Senior-Løken

El **síndrome de Senior-Løken** es una enfermedad autosómica recesiva rara que se caracteriza por presentar distrofia retiniana (retinitis pigmentosa o amaurosis congénita de Leber) y nefronoptosis.

Las variantes patogénicas asociadas a este síndrome afectan a genes que codifican proteínas de la cilia primaria, que cumple un papel importante durante el desarrollo embriológico. Existe una alta variabilidad fenotípica y heterogeneidad genética.

Características clínicas

- Distrofia retiniana (retinitis pigmentosa o amaurosis congénita de Leber)
- Nefronoptosis

Epidemiología

- Incidencia: 1/1.000.000

Beneficios y Manejo

- Diagnóstico etiológico
- Consejo genético

Panel síndrome de Senior-Løken

[15 genes]

CEP164	GLIS2	IQCB1	NPHP1	NPHP4	SDCCAG8	TRAF3IP1	WDR19
CEP290	INVS	NEK8	NPHP3	RPGRIPL	TMEM67	TTC21B	

• Ronquillo CC et al. Senior-Løken syndrome: A syndromic form of retinal dystrophy associated with nephronophthisis. *Vision Res* 2012 Dec 15;75:88-97. doi: 10.1016/j.visres.2012.07.003. Epub 2012 Jul 20.
 • Tsang SH et al. Ciliopathy: Senior-Løken Syndrome. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1085:175-178. doi: 10.1007/978-3-319-95046-4_34.
 • Mochizuki T et al. New Insights into Cystic Kidney Diseases. *Contrib Nephrol*. Basel, Karger, 2018, vol 195, pp 31-41 (DOI: 10.1159/000486932).

Nefropatía tubulointersticial autosómica dominante (NTAD)

La presencia de una historia familiar positiva para enfermedad renal con herencia autosómica dominante, en conjunto con manifestaciones clínicas e histológicas compatibles y la ausencia de evidencia a favor de otra enfermedad renal, deben hacer sospechar del **diagnóstico de nefropatía tubulointersticial autosómica dominante (NTAD)**. También puede ser considerada en casos sin historia familiar ante los hallazgos típicos, dado que puede deberse a variantes patogénicas *de novo*. Clínicamente se caracteriza por presentar un **deterioro progresivo de la función renal, que llega a la insuficiencia renal terminal** entre los 20 y los 80 años de edad, con **sedimento urinario inactivo**, proteinuria ausente o leve, y riñones ecográficamente de tamaño normal o disminuido con quistes renales ocasionales. Existen cuatro tipos de NTAD, según el gen afectado: **MUC1, UMOD, REN** y **HNF1B**. La NTAD-HNF1B puede asociarse con manifestaciones extrarrenales como MODY5, anomalías genitales y atrofia pancreática.

Características clínicas

- Enfermedad renal crónica, fallo renal
- Atrofia tubular
- Fibrosis intersticial
- Laminación y engrosamiento de la membrana basal tubular
- Quistes corticomedulares o medulares
- Poliuria, polidipsia
- Anemia

Epidemiología

- Prevalencia: Desconocida

Beneficios y Manejo

- Diálisis
- Trasplante renal
- Asesoramiento genético

Panel nefropatía tubulointersticial autosómica dominante (NTAD)

[4 genes]

HNF1B	MUC1	REN	UMOD
-------	------	-----	------

• Ayasreh Fierro N et al. Revisión de la nefropatía tubulointersticial autosómica dominante. *nefrología* 2017;37(3):235-243 <http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2016.10.024>.
 • Eckardt KU et al. Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease: diagnosis, classification, and management – A KDIGO consensus report. *Kidney Int*. 2015 Oct;88(4):676-83. doi: 10.1038/ki.2015.28. Epub 2015 Mar 4.

Síndromes polimalformativos con afección renal

Dentro de este panel se incluyen aquellas **enfermedades sindrómicas de inicio pediátrico** con **manifestaciones multisistémicas y alteraciones del sistema genitourinario** como malformaciones renales, hipoplasia/aplasia renal, hidronefrosis, reflujo vesicoureteral, duplicación del sistema colector, quistes renales, nefronoptisis, nefrolitiasis, síndrome nefrótico y aquellas que pueden producir fallo renal. Entre los fenotipos que incluidos en este grupo de enfermedades se destacan los siguientes síndromes:

Reflujo vesicoureteral, Van Maldergem, Townes-Brocks, Simpson-Golabi-Behmel, displasia torácica de costillas cortas, Senior-Loken, disgenesia tubular renal, hipodisplasia/aplasia renal, Peutz-Jeghers, Pallister-Hall, otofaciocervical, Meckel, LADD, Joubert, Galloway-Mowat, Fraser, Cornelia de Lange, CHARGE, branquiooculofacial, Beckwith-Wiedemann, Alagille, Meier-Gorlin, Bardet-Biedl.

Paneles incluidos:

> Anomalías congénitas del riñón y del tracto urinario (CAKUT) [43 genes]

> Disgenesia tubular renal (DTR) [4 genes]

Panel de síndromes polimalformativos con afección renal [220 genes]

ACE	CCNQ	ESCO2	GLIS3	KIAA0753	PBX1	RAI1	SUFU	TSC2
AGT	CD96	ETFA	GPC3	KIF14	PDE6D	RERE	TBC1D24	TTC21B
AGTR1	CDC42	ETFB	GREB1L	KIF7	PEX1	RET	TBX18	TTC37
AHI1	CDKN1C	ETFDH	GRIP1	KMT2D	PEX10	RFWD3	TCTN1	TTC8
ANOS1	CENPF	EXOC8	H19	LAGE3	PEX11B	RMND1	TCTN2	TXNL4A
ARL3	CEP104	EYA1	HAAO	LMX1B	PEX12	RNU4ATAC	TCTN3	UPK3A
ARL6	CEP120	FANCA	HPSE2	LRIG2	PEX13	ROBO2	TFAP2A	VHL
ATN1	CEP290	FANCB	HSD17B4	LRP4	PEX14	RPGRIP1L	THOC6	WDPCP
B3GLCT	CEP41	FANCC	HSPA9	LZTFL1	PEX16	RPL26	TMEM107	WDR19
B9D1	CEP55	FANCD2	IFT122	MAD2L2	PEX19	SALL1	TMEM138	WDR34
B9D2	CHD1L	FANCE	IFT140	MBTPS2	PEX2	SALL4	TMEM216	WDR35
BBS1	CHD7	FANCF	IFT172	MCM5	PEX26	SDCCAG8	TMEM231	WDR60
BBS10	CHRM3	FANCI	IFT27	MKKS	PEX3	SEMA3E	TMEM237	WDR73
BBS12	CIT	FAT4	IFT43	MKS1	PEX5	SF3B4	TMEM260	WNT3
BBS2	CLCN7	FGF10	IFT74	NAA10	PEX6	SIX1	TMEM67	WNT4
BBS4	CRKL	FGF20	IFT80	NCAPG2	PHGDH	SIX2	TNXB	XRCC2
BBS5	CSPP1	FGFR2	INPP5E	NEK1	PIBF1	SIX5	TP53RK	XRCC4
BBS7	CTU2	FGFR3	INTU	NFIA	PIEZO2	SLIT2	TP63	ZIC3
BBS9	DACT1	FLCN	IQCB1	NIPBL	PIGN	SNRPB	TPRKB	ZMPSTE24
BMP4	DCHS1	FOXP1	ITGA8	NOTCH2	PIGT	SON	TRAF3IP1	ZNF148
BMPER	DDX59	FRAS1	JAG1	NPHP3	PMM2	SOX11	TRAP1	
C5orf42	DHCR7	FREM1	JAM3	NRIP1	PORCN	SOX17	TRIM32	
C8orf37	DSTYK	FREM2	KAT6B	NSDHL	PTEN	SRGAP1	TRIP11	
CC2D2A	DYNC2H1	GEMIN4	KCTD1	OFD1	PUF60	STK11	TRRAP	
CCDC28B	DYNC2LI1	GLI3	KIAA0586	OSGEP	RAD21	STRA6	TSC1	

Anomalías congénitas del riñón y del tracto urinario (CAKUT)

Las anomalías congénitas del riñón y del tracto urinario abarcan un grupo amplio de trastornos a distintos niveles: fallo en el desarrollo de la nefrona, anomalías en la migración embriológica del riñón, alteraciones en el desarrollo del sistema colector. La dilatación del tracto urinario es la afección más frecuente (ca. 28%). Muchas CAKUT se presentan asociadas a síndromes con defectos multiorgánicos, pero la mayoría ocurren en pacientes no sindrómicos. **Hasta un 18% de los pacientes con CAKUT presenta causas monogénicas**, las cuales suelen mostrar un patrón de herencia autosómico dominante.

El diagnóstico puede ser desafiante debido a la heterogeneidad genética y fenotípica junto con penetrancia incompleta de CAKUT.

Características clínicas

- Displasia renal
- Hipoplasia renal
- Agenesia renal
- Disgenesia tubular renal
- Enfermedades quísticas
- Ectopia renal
- Defecto de fusión
- Alteraciones de la unión pieloureteral, del uréter, de la vejiga y de la uretra

Epidemiología

- Prevalencia: 3-6/1.000 (ADPKD)

Beneficios y Manejo

- Correlación genotipo-fenotipo para pronosticar la aparición de eventos renales adversos
- Asesoramiento genético

Panel Anomalías congénitas del riñón y del tracto urinario (CAKUT)

[43 genes]

ACE	CHD1L	FREM1	HPSE2	PAX2	SIX1	TBX18	WNT4	PBX1
AGT	CHRM3	FREM2	ITGA8	REN	SIX2	TNXB	CRKL	SLIT2
AGTR1	DSTYK	GATA3	LRIG2	RET	SIX5	TRAP1	FOXP1	ZMPSTE24
ANOS1	EYA1	GRIP1	MUC1	ROBO2	SOX17	UMOD	FRAS1	
BMP4	FGF20	HNF1B	NOTCH2	SALL1	SRGAP1	UPK3A	NRIP1	

• Cabezalí Barbancho D et al. Anomalías congénitas del riñón y del tracto urinario. An Pediatr Contin. 2013;11(6):325-32.
 • Ahn YH et al. Targeted exome sequencing provided comprehensive genetic diagnosis of genetic diagnosis of congenital anomalies of the kidney and the urinary tract. J. Clin. Med. 2020, 9, 751; doi:10.3390/jcm9030751
 • Showmaker KC et al. Whole genome sequencing and novel candidate genes for CAKUT and altered nephrogenesis in the HSRA rat. Physiol Genomics. 2020 Jan 1;52(1):56-70. doi: 10.1152/physiolgenomics.00112.2019. Epub 2019 Dec 16.

Disgenesia tubular renal (DTR)

La **disgenesia tubular renal (DTR)** es una enfermedad grave que presenta **letalidad intrauterina** o durante el **período neonatal**, debida a la **ausencia o falta de diferenciación de los túbulos proximales del riñón**. Consecuentemente, durante el desarrollo fetal se produce **oligohidramnios** o **anhidramnios**, provocando **secuencia de Potter**, **artrogriposis e hipoplasia pulmonar**. La DTR puede ser adquirida durante el desarrollo fetal por la ingesta de drogas o puede tener causa genética debida a defectos en los genes del sistema renina-angiotensina-aldosterona, con herencia autosómica recesiva. Existen tan sólo algunos casos reportados en la literatura científica en los que los individuos sobrevivieron gracias a trasplante renal, diálisis peritoneal y terapia con vasopresina. En la mayoría de estos casos los individuos portaban variantes en heterocigosis compuesta. El estudio genético resulta de gran ayuda para identificar el grado de patogenicidad de las mutaciones, la letalidad de la enfermedad y el consejo genético.

Características clínicas

- Secuencia de Potter
- Oligohidramnios
- Disgenesia tubular renal
- Hipoplasia pulmonar

Epidemiología

- Prevalencia: Desconocida

Beneficios y Manejo

- Consejo genético
- Diagnóstico temprano
- Trasplante renal, diálisis, terapia con vasopresina

Panel disgenesia tubular renal (DTR)

[4 genes]

ACE	AGT	AGTR1	REN
-----	-----	-------	-----

• Ma GC, Chen YC, Wu WJ, Chang SP, Chang TY, Lin WH, Chen M. Prenatal Diagnosis of Autosomal Recessive Renal Tubular Dysgenesis with Anhydramnios Caused by a Mutation in the AGT Gene. Diagnostics (Basel). 2019 Nov 11;9(4). pii: E185. doi: 10.3390/diagnostics9040185. PubMed PMID: 31718018; PubMed Central PMCID: PMC6963964.
 • Kim SY, Kang HG, Kim EK, Choi JH, Choi Y, Cheong HI. Survival over 2 years of autosomal-recessive renal tubular dysgenesis. Clin Kidney J. 2012 Feb;5(1):56-8. doi: 10.1093/ndtplus/sfr153. Epub 2012 Jan 28. PubMed PMID: 26069751; PubMed Central PMCID: PMC4400456.
 • Das Bhowmik A, Dalal A, Tandon A, Aggarwal S. Exome sequencing identifies novel ACE splice-site variant in a fetus with renal tubular dysgenesis. J Obstet Gynaecol Res. 2018 Dec;44(12):2181-2185. doi: 10.1111/jog.13771. Epub 2018 Jul 29. PubMed PMID: 30058238.

Otras pruebas genéticas

Secuenciación de genes

Secuenciación masiva (NGS) NextGenDx®

Secuenciación exomas

Análisis mediante MLPA

SNP arrays

CGH arrays

Segregación de variantes/Casos familiares

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

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.

Paneles de secuenciación

Tiempo de respuesta: 35 días

Tiempo de respuesta: 35 días

Referencia	Estudio
S-202008466	Panel global de nefropatías [466 genes]
Paneles de enfermedades glomerulares:	
S-202008446	Enfermedades glomerulares de base genética [124 genes]
S-202008458	Síndrome nefrótico [77 genes]
S-202008461	Glomerulonefritis de base genética [38 genes]
S-202008459	Glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS) [24 genes]
S-202008468	Síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa) [17 genes]
S-202008451	Síndrome de Alport [6 genes]
S-201500463	Síndrome de Fabry [1 gen]
Enfermedades tubulointersticiales y metabólicas del riñón:	
S-202008456	Enfermedades tubulointersticiales y metabólicas del riñón [270 genes]
S-202008439	Acidosis tubular renal (ATR) [29 genes]
S-202008440	Alcalosis metabólica [21 genes]
S-202008453	Síndrome de Bartter [10 genes]
S-202008454	Síndrome de Gitelman [1 gen]
S-202008455	Síndrome de Liddle [7 genes]
S-202008463	Nefrolitiasis de base genética [50 genes]
S-201906671	Hiperoxaluria primaria [3 genes]
S-202008442	Cistinuria [2 genes]
S-202008462	Hipomagnesemia [12 genes]
S-202008450	Raquitismo hipofosfatémico [5 genes]
S-202008443	Diabetes insípida nefrogénica [3 genes]
Enfermedades quísticas renales:	
S-202008447	Enfermedades quísticas renales [157 genes]
S-202008445	Poliquistosis renal [17 genes]
S-202008448	Poliquistosis renal autosómica dominante (<i>PKD1, PKD2, GANAB</i>) [3 genes]*
S-202008467	Poliquistosis renal autosómica dominante (ADPKD) [12 genes]**
S-202008449	Poliquistosis renal autosómica recesiva (ARPKD) [5 genes]**
S-202008464	Nefronoptosis [35 genes]
S-202008706	Síndrome de Joubert [32 genes]
S-202008705	Síndrome de Meckel Gruber [19 genes]
S-202008457	Síndrome de Senior-Løken [15 genes]
S-202008452	Síndrome de Bardet-Biedl [23 genes]

Referencia	Estudio
S-202008465	Nefropatía tubulointersticial autosómica dominante (NTAD) [4 genes]
Síndromes polimalformativos con afectación renal:	
S-202008460	Síndromes polimalformativos con afectación renal [220 genes]
S-202008441	Anomalías congénitas del riñón y del tracto urinario (CAKUT) [43 genes]
S-202008444	Disgenesia tubular renal (DTR) [4 genes]

Otras pruebas genéticas

Consultar precio y tiempo de respuesta con equipo en 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

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**

Accreditaciones y aseguramiento de la calidad

El sistema de gestión y garantía de la calidad del **grupo Health in Code** combina los más rigurosos estándares de sistemas de gestión (**ISO 9001:2015**) con la excelencia en el desempeño y competencia técnica de un laboratorio puntero de diagnóstico clínico (centro sanitario autorizado) (**ISO 15189:2013**, y **CLIA-88**) y una gestión medioambiental eficiente y respetuosa (**ISO 14001:2015**).

Nuestros laboratorios de diagnóstico genético se encuentran acreditados conforme a la norma UNE-EN ISO 15189 por la Entidad Nacional de Acreditación (ENAC) y la Agencia de Cooperación Internacional de Acreditación de Laboratorios (ILAC). Esta acreditación supone el más alto estándar de calidad aplicable a laboratorios clínicos a nivel internacional.

El alcance de acreditación UNE-EN ISO 15189 de los laboratorios Health in Code combina el estado del arte de secuenciación paralela masiva (paneles custom NGS, exoma clínico dirigido y completo) con las técnicas de referencia (*gold standard*) en genética: secuenciación Sanger, MLPA, dPCR y CGH arrays, constituyendo un laboratorio pionero en la obtención de un alcance flexible extensible a todos nuestros servicios de diagnóstico genético.

Cabe destacar que desarrollos analíticos propios de nuestro laboratorio, como la determinación de variaciones en el número de copias o variantes estructurales (CNV) mediante la técnica de profundidad de coberturas de NGS y la secuenciación de ADNmt mediante la amplificación del genoma mitocondrial completo y NGS, han sido acreditados conforme a la norma ISO 15189 de forma pionera en España.

Contamos para ello con softwares de desarrollo propio aplicados al diagnóstico y análisis genético certificados conforme a la normativa ISO 13485:2016 y con marcado CE-IVDD.

Adicionalmente, Health in Code ha recibido la prestigiosa certificación CLIA (Clinical Laboratory Improvement Amendments) otorgada por los Centers for Medicare & Medical Services (CMS) del Gobierno Federal de EE. UU., que le autoriza a realizar ensayos genéticos de alta complejidad (CLIA ID number 99D2153048), encontrándose dentro del selecto grupo de 66 laboratorios clínicos que a nivel mundial pueden procesar muestras de EE. UU. fuera de sus territorios.

Además, en Health in Code somos miembros de la red EMQN (European Molecular Genetics Quality Network, Reino Unido) y del GenQA (Genomics Quality Assessment, Reino Unido), participando periódicamente en rigurosos ensayos intercomparativos (EQA Schemes) y obteniendo resultados altamente satisfactorios que avalan nuestra calidad tanto en la ejecución técnica como en la interpretación clínica.

Nuestro aseguramiento de la calidad ha sido reconocido y evaluado positivamente por el College of American Pathologists (CAP, EE. UU.) para la detección de variantes mediante secuenciación NGS (CAP # 8280234-01).

Los servicios de Health in Code están adaptados a la legislación española de protección de datos de carácter personal (Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, LOPD) y, por ende, a la normativa europea en protección de datos, en particular con lo contemplado en el Reglamento UE 2016/679, del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril.



+34 881 600 003 | atencionalcliente@healthincode.com | www.healthincode.com

Para más información póngase en contacto con su delegado comercial

