



ENFERMEDADES RESPIRATORIAS DE BASE GENÉTICA

PORTFOLIO 2021

healthincode

Servicios

Paneles de secuenciación

Enfermedades respiratorias de base genética [427 genes]

Susceptibilidad a infecciones respiratorias PAG 06

Panel global de susceptibilidad a infecciones respiratorias [350 genes]

Panel de susceptibilidad a infecciones respiratorias [51 genes]

Panel básico de fibrosis quística [1 gen]

Panel ampliado de fibrosis quística [8 genes]

Panel de bronquiectasias (BQ) [48 genes]

Panel específico de discinesia ciliar primaria (DCP) [43 genes]

Panel de inmunodeficiencias primarias (IDP) [301 genes].

Consultar en healthincode.com

Enfermedades quísticas pulmonares PAG 14

Panel global de enfermedades quísticas pulmonares [10 genes]

Déficit alfa-1 antitripsina (DAAT) [1 gen]

Enfermedades pulmonares intersticiales PAG 17

Panel de enfermedad pulmonar intersticial y defectos en la función del surfactante [68 genes]

Panel de fibrosis pulmonar idiopática (FPI) y fibrosis pulmonar familiar (FPF) [23 genes]

Panel de síndrome de hermansky-pudlak (SHP) [21 genes]

Panel de proteinosis alveolar (PA) [9 genes]

Panel de enfermedades pulmonares intersticiales infantiles y del lactante [21 genes]

Panel de dificultad respiratoria neonatal (SDRN) [15 genes]

Panel de disqueratosis congénita (DC) [16 genes]

Hipertensión arterial pulmonar PAG 24

Panel de hipertensión arterial pulmonar [25 genes]

Insuficiencia respiratoria asociada a enfermedades neurológicas PAG 27

Consultar en healthincode.com

Panel general de enfermedades musculares de causa genética (EMCG) [330 genes]

Panel general de neuropatías hereditarias [150 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

Kit neumología

ENFERMEDADES RESPIRATORIAS DE BASE GENÉTICA [427 genes]

Panel global de susceptibilidad a infecciones respiratorias [350 genes]		Panel global de enfermedades quísticas pulmonares [10 genes]	Panel global de enfermedad pulmonar intersticial y defectos en la función del surfactante [68 genes]	Panel de hipertensión arterial pulmonar (HAP) [25 genes]
Panel de susceptibilidad a infecciones respiratorias [51 genes]	Panel de inmunodeficiencias primarias (IDP) [301 genes]	Panel específico de deficiencia de alfa-1 antitripsina (DAAT) [1 gen]	Panel de fibrosis pulmonar idiopática y fibrosis pulmonar familiar (FPI-FPF) [23 genes]	
Panel básico de fibrosis quística (FQ) [1 gen]			Panel de proteinosis alveolar (PA) [9 genes]	
Panel ampliado de fibrosis quística (FQ) [8 genes]			Panel de enfermedades pulmonares intersticiales infantiles y del lactante [21 genes]	
Panel de bronquiectasias (BQ) [48 genes]			Panel de síndrome de Hermansky-Pudlak (SHP) [21 genes]	
Panel específico de discinesia ciliar primaria (DCP) [43 genes]			Panel de dificultad respiratoria neonatal (SDRN) [15 genes]	
			Panel de disqueratosis congénita (DC) [16 genes]	

Las enfermedades respiratorias de base genética comprenden un heterogéneo grupo de entidades que pueden debutar a cualquier edad, con manifestaciones pulmonares aisladas o asociadas a afectación de otros órganos. A menudo los fenotipos se solapan y el diagnóstico resulta complejo, con una gran variabilidad debida a la presencia de genes moduladores y al importante papel del ambiente en la fisiología de la vía aérea y pulmonar.

Caminamos hacia una medicina personalizada, donde el estudio genético tiene un papel importante en el proceso diagnóstico y en el consejo genético. Los avances tecnológicos han permitido determinar un origen hereditario en entidades con etiología previamente desconocida. En algunos casos, el genotipo aporta información relevante sobre el pronóstico y la elección de intervenciones terapéuticas.

Los paneles de pneumoHIC abordan el estudio de aquellas enfermedades respiratorias en las que existe evidencia de fisiopatología de base genética tras una extensa revisión de la literatura. Se han diseñado con una orientación eminentemente clínica, con el objetivo de facilitar al profesional la búsqueda del panel que mejor se ajuste al fenotipo de su paciente.

Relación de genes incluidos*:

ABCA3	C21orf59	CSF2RB	DNAJB13	FLNA	ITGA3	MUC5B	PIH1D3	SFTPC	TERT
ACD	CAV1	CTC1	DNAL1	FOXF1	KCNA5	NAF1	RASA1	SFTPD	TGFB1
ACVRL1	CCDC103	DKC1	DPP9	FOXRED1	KCNK3	NF1	RPGR	SLC26A9	TINF2
AKAP13	CCDC114	DNAAF1	DRC1	GAR1	KLF2	NFU1	RSPH1	SLC34A2	TMEM173
AP3B1	CCDC151	DNAAF2	DSP	GAS8	LIG4	NHP2	RSPH3	SLC7A7	TOLLIP
AP3D1	CCDC39	DNAAF3	DTNBP1	GDF2	LIPT1	NKX2-1	RSPH4A	SMAD1	TOPBP1
AQP1	CCDC40	DNAAF4	EDN1	GPR143	LPCAT1	NME8	RSPH9	SMAD4	TSC1
ARMC4	CCDC65	DNAAF5	EFEMP2	GRHL2	LRBA	NOP10	RTEL1	SMAD9	TSC2
ATP11A	CCNO	DNAH1	EIF2AK4	HPS1	LRRC56	NOTCH3	SCNN1A	SMPD1	TTC25
ATP13A3	CENPF	DNAH11	ELMOD2	HPS3	LRRC6	NPC1	SCNN1B	SOX17	TYR
BLOC1S3	CFTR	DNAH5	ELN	HPS4	LTBP4	NPC2	SCNN1G	SPAG1	TYRP1
BLOC1S6	CHPT1	DNAH8	ENG	HPS5	LYST	OCA2	SERPINA1	STAT3	USB1
BMPR1B	COL3A1	DNAH9	FAM13A	HPS6	MARS	OFD1	SFTPA1	STN1	WRAP53
BMPR2	COPA	DNAI1	FBLN5	HYDIN	MBL2	PARN	SFTPA2	TBX4	ZMYND10
C11orf70	CSF2RA	DNAI2	FLCN	INVS	MCIDAS	PCYT1B	SFTPB	TERC	

* 149 genes, asociados al desarrollo de enfermedades pulmonares primarias de base genética. Algunos de los servicios incluyen el estudio de genes asociados a enfermedades del sistema inmune (inmunodeficiencias primarias, 301 genes, consultar en healthincode.com).

Susceptibilidad a infecciones respiratorias

Las infecciones recurrentes de la vía aérea (**sinusitis, bronquitis, neumonías**) se producen como consecuencia de alteraciones en los mecanismos encargados de mantener la integridad y la capacidad defensiva del aparato respiratorio frente a los gérmenes. Los síntomas pueden ir desde infecciones agudas severas a cuadros crónicos que requieren tratamientos antibióticos prolongados. Entre las causas de origen genético se encuentran los cambios en la composición de las secreciones respiratorias por **alteración en los canales de cloro** (fibrosis quística) y **sodio**, defectos del aclaramiento mucociliar (como en la discinesia ciliar primaria), alteración en los mecanismos de regeneración tisular (**deficiencia de alfa-1 antitripsina**) y alteraciones en el sistema inmunológico (**inmunodeficiencias primarias**), entre otras.

Los paneles presentados abordan las entidades de base genética relacionadas con una susceptibilidad aumentada a las infecciones respiratorias, en ocasiones asociadas a bronquiectasias.

Paneles incluidos:

> Panel global de susceptibilidad a infecciones respiratorias [350 genes]

> Panel de susceptibilidad a infecciones respiratorias [51 genes] > Panel de inmunodeficiencias primarias (IDP) [301 genes]

> Panel básico de fibrosis quística (FQ) [1 gen] > Panel ampliado de fibrosis quística (FQ) [8 genes]

> Panel de bronquiectasias (BQ) [48 genes] > Panel específico de discinesia ciliar primaria (DCP) [43 genes]

El panel global de susceptibilidad a infecciones respiratorias [350 genes] y el panel de inmunodeficiencias primarias, se realizan en coordinación con nuestro equipo de inmunología (immunoHiC). Comprenden una ampliación de estudio, incluyendo una secuenciación adicional.

Panel global de susceptibilidad a infecciones respiratorias

[350 genes*]

> Panel de susceptibilidad a infecciones respiratorias [51 genes]

> Panel de inmunodeficiencias primarias (IDP) [301 genes]

El panel global comprende dos estudios complementarios:

- El estudio de susceptibilidad a infecciones respiratorias, causado por defectos parenquimales, estructurales, y funcionales respiratorios de base genética (comprendidos en el panel de susceptibilidad a infecciones respiratorias [51 genes]).
- El estudio de inmunodeficiencias primarias, patologías del sistema inmune que generan una susceptibilidad incrementada a infecciones, y causadas por defectos en genes que controlan la respuesta inmune (comprendidos en el panel de inmunodeficiencias primarias [301 genes]).

Los estudios diagnósticos solicitados con el panel global se realizarán coordinadamente con el equipo de inmunología (immunoHiC).

**El número total de genes estudiados incluye 2 genes compartidos en ambos paneles.*

Panel de susceptibilidad a infecciones respiratorias

[51 genes]

ARMC4	CCDC151	DNAAF1	DNAH11	DNAJB13	LRRC56	PIH1D3	SERPINA1	TGFB1
CCDC39	CCNO	DNAAF2	DNAH5	DNAL1	LRRC6	RPGR	SCNN1A	TTC25
CCDC40	CENPF	DNAAF3	DNAH8	DRC1	MBL2	RSPH1	SCNN1B	ZMYND10
CCDC65	C21orf59	DNAAF4	DNAH9	GAS8	MCIDAS	RSPH3	SCNN1G	
CCDC103	C11orf70	DNAAF5	DNAI1	HYDIN	NME8	RSPH4A	SLC26A9	
CCDC114	CFTR	DNAH1	DNAI2	INVS	OFD1	RSPH9	SPAG1	

El panel propuesto aborda el estudio de los genes relacionados con un aumento de la **frecuencia** y **gravedad** de las infecciones de la vía aérea, con o sin desarrollo de bronquiectasias, tanto en **niños** como en **adultos** y orientado a pacientes con sospecha de etiología de base genética.

Panel inmunodeficiencias primarias (IDP)*

[301 genes]

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) comprenden un grupo heterogéneo de más de 300 trastornos hereditarios distintos, cada uno de ellos causado por un defecto genético diferente. Nuestro panel diagnóstico incluye aquellos genes que se han asociado con un defecto de la respuesta inmune adaptativa o innata. Este defecto puede causarse por una deficiencia específica o combinada de linfocitos, un defecto fagocitario, de la barrera de defensa del huésped, o por una deficiencia del sistema del complemento. Las manifestaciones clínicas son muy variables, aunque la mayoría de las personas afectadas comparten una mayor susceptibilidad y vulnerabilidad a infecciones que afectan a varios sistemas corporales. La prevalencia estimada de IDP es de aproximadamente 1 en 1.200 recién nacidos. La complejidad y solapamiento fenotípico en las IDP hacen que el test genético sea esencial para el diagnóstico y la comprensión de la enfermedad, y por tanto, para un mejor tratamiento del paciente.

*El estudio mediante este panel se realizará coordinadamente con el equipo de inmunología (immunoHiC).

Panel de inmunodeficiencias primarias [301 genes]

> Deficiencias primarias de anticuerpos [41 genes]	> Inmunodeficiencias combinadas [37 genes]	> Inmunodeficiencias combinadas severas [19 genes]
> Síndromes con inmunodeficiencias combinadas [74 genes]	> Defectos de inmunidad intrínseca e innata [67 genes]	> Defectos congénitos fagocitarios [44 genes]
> Deficiencias del sistema del complemento [38 genes]		

· Bush A, Floto RA. Pathophysiology, causes and genetics of paediatric and adult bronchiectasis. *Respirology*. 2019 Feb 25.
 · Wei-Jie Guan. et al. Next Generation sequencing for identifying genetic mutations in adults with bronchiectasis. *J Thorac Dis* 2018; 10(5):2618-2630
 · Michael Knowles, MD. et al. Primary Ciliary Dyskinesia. *Clin Chest Med*. 2016 September; 37(3): 449–461.
 · Isabelle Fajac. et al. Could a defective epithelial sodium channel lead to bronchiectasis. *Respiratory Research* 2008, 9:46
 · Normativa sobre la valoración y el diagnóstico de las bronquiectasias en el adulto. Spanish Guidelines on the Evaluation and Diagnosis of Bronchiectasis in Adults. *Arch Bronconeumol*. 2018 Feb; 54(2):79-87

· Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, et al. The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Inmunodeficiencias primarias. *J Clin Immunol*. 2018;38(1):129-143. doi:10.1007/s10875-017-0465-8
 · Bousfiha AA, Jeddane L, Ailal F, et al. Primary immunodeficiency diseases worldwide: More common than generally thought. *J Clin Immunol*. 2013;33(1):1-7. doi:10.1007/s10875-012-9751-7
 · Christine M, Warrington R. Primary immunodeficiency. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2011;7(S1):1-8. doi:10.1186/1710-1492-7-S1-S11
 · de Vries, E., Alvarez Cardona, A., Abdul Latiff, A. H., Badolato, R., Brodzski, N., Cant, A. J., ... Warnatz, K. (2012). Patient-centred screening for primary immunodeficiency, a multi-stage diagnostic protocol designed for non-immunologists: 2011 update. *Clinical and Experimental Immunology*. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2011.04461.x>
 · Kobrynski L, Powell RW, Bowen S. Prevalencia and Morbidity of Primary Immunodeficiency Diseases, United States 2001–2007. *J Clin Immunol*. 2014;34(8):954-961. doi:10.1007/s10875-014-0102-8

Fibrosis quística (FQ)

La fibrosis quística es **la enfermedad de herencia autosómica recesiva letal más frecuente en la raza caucásica**. Presenta una incidencia de 1:3200 en población caucásica, 1:10.000 en población latina y 1:10.500 en población afroamericana. Se debe a defectos en el gen **CFTR**, regulador del transporte de iones a través de la membrana celular. Como consecuencia, las secreciones se vuelven anormalmente espesas y filantes, obstruyendo los conductos en distintos órganos. Los síntomas típicos incluyen manifestaciones pulmonares con infecciones recurrentes, bronquiectasias y deterioro de la función pulmonar, manifestaciones digestivas (pancreatitis recurrente, insuficiencia pancreática, obstrucción intestinal, malnutrición), retraso en el crecimiento e infertilidad masculina.]

El diagnóstico de FQ requiere que se cumplan los **dos** criterios diagnósticos internacionalmente aceptados:

- Síntomas concordantes con FQ en uno o más órganos o resultado positivo en pruebas de cribado neonatal o hermano diagnosticado de fibrosis quística.
- Disfunción del gen **CFTR** evidenciada por una elevación de la concentración de cloro en sudor > 60mmol/L o alteración en el potencial nasal transmembrana o presencia de dos mutaciones relacionadas con FQ en cada uno de los alelos del gen.

Además de su papel en el proceso diagnóstico, en el estudio de los familiares y en el consejo genético prenatal, el estudio de las mutaciones en el gen **CFTR** es obligado para tomar decisiones terapéuticas, ya que los nuevos agentes moduladores de la función de **CFTR** están indicados en pacientes con variantes concretas.

· Farrell PM, Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis. Foundation's Pediatric. 2017 Feb; 181S:S4-S15.e1.
 · Acuña Quiros et al. Tratado de fibrosis quística. Sociedad Española de Fibrosis Quística-Ramos
 · M.D. Extensive sequence analysis of CFTR, SCNN1A, SCNN1B, SCNN1G and SERPINA1. Suggests an oligogenic basis for cystic fibrosis-like phenotypes. Clin Genet. 2014 Jul;86(1):91-5.
 · Anita Balázs and Marcus A. Mal. Role of the SLC26A9 Chloride Channel as Disease Modifier and Potential. Therapeutic Target in Cystic Fibrosis. Front. Pharmacol.9:1112
 · O'Neal WK, Knowles MR. Cystic Fibrosis Disease Modifiers: Complex Genetics Defines the Phenotypic Diversity in a Monogenic Disease. Annu Rev Genomics Hum Genet. 2018 Aug 31; 19:201-222.

Panel básico de fibrosis quística

[1 gen]

CFTR

Se han descrito más de 1500 variantes relacionadas con la enfermedad en cualquier región del gen. Para desarrollar la enfermedad, debe haber una mutación en cada uno de los alelos paterno y materno. Dos tercios de los casos se deben a un grupo pequeño de mutaciones, pero el resto presenta una enorme heterogeneidad alélica en función del área geográfica y del grupo étnico. El estudio comprensivo de variantes no se incluye en los paneles que se realizan rutinariamente. Dado que los defectos pueden ocurrir en cualquier región de **CFTR**, es necesario realizar la **secuenciación completa del gen**, incluyendo regiones intrónicas, promotoras y realizar el estudio de duplicaciones y deleciones (CNV). Además, con respecto a planificación familiar, el estudio genético de **CFTR** debe abordar la secuenciación completa del gen para minimizar el riesgo de resultados falso-negativos y poder evaluar la heredabilidad de FQ y la posible afectación de los descendientes.

Nuestro panel básico de FQ realiza la secuenciación completa del gen **CFTR** siguiendo las recomendaciones actuales.

Panel ampliado de fibrosis quística

[8 genes]

CFTR

SCNN1A

SCNN1B

SCNN1G

SERPINA1

SLC26A9

MBL2

TGFB1

En la FQ, los síntomas son variables de un paciente a otro, incluso en casos con mutaciones idénticas. Esta variabilidad es debida a la influencia de factores ambientales y a la acción de **genes moduladores**. Estos genes influyen en la expresión fenotípica de la enfermedad, en la composición y viscosidad de las secreciones, en la susceptibilidad a determinadas infecciones, en el deterioro de la función pulmonar y en la **respuesta a fármacos**.

Nuestro panel ampliado incluye genes moduladores y también otros genes asociados a fenotipos solapantes.

Bronquiectasias (BQ)

Las bronquiectasias son **dilataciones irreversibles de la luz bronquial** que se producen como consecuencia de un círculo vicioso complejo, compuesto por lesión del sistema mucociliar, inflamación, infección y reparación de la vía aérea, siendo en un 25-45 % de causa idiopática. Clínicamente suelen presentarse con **tos y expectoración crónica**, agudizaciones recurrentes por sobreinfección, y deterioro progresivo de la función pulmonar con necesidad de tratamientos antibióticos repetidos. Identificar el **origen genético** de estos trastornos tiene implicaciones no solo desde el punto de vista del consejo familiar, sino también de cara al manejo terapéutico específico.

Los principales trastornos genéticos asociados al desarrollo de bronquiectasias son la **fibrosis quística**, la **discinesia ciliar primaria**, el **déficit de alfa-1 antitripsina** y las **inmunodeficiencias primarias**. Además, diversos estudios han demostrado que la presencia de mutaciones en los canales de sodio sensibles a amilorida (**ENaC**) o de una mutación en CFTR asociada a una mutación en *trans* en dichos canales supone un factor de riesgo asociado a bronquiectasias. El panel de bronquiectasias engloba los principales genes asociados a las patologías descritas. Este panel incluye genes cuyos defectos están asociados al desarrollo de BQ de etiología no-inmune. En aquellos casos en los que exista sospecha clínica de inmunodeficiencia como etiología primaria, sugerimos nuestro panel global de susceptibilidad a infecciones respiratorias.

Panel de bronquiectasias

[48 genes]

ARMC4	CCDC151	DNAAF1	DNAH5	DNAJB13	LRRC56	RPGR	SCNN1A
CCDC39	CCNO	DNAAF2	DNAH8	DNAL1	LRRC6	RSPH1	SCNN1B
CCDC40	CENPF	DNAAF3	DNAH9	DRC1	MCIDAS	RSPH3	SCNN1G
CCDC65	C21orf59	DNAAF4	DNAH11	GAS8	NME8	RSPH4A	SPAG1
CCDC103	C11orf70	DNAAF5	DNAI1	HYDIN	OFD1	RSPH9	TTC25
CCDC114	CFTR	DNAH1	DNAI2	INVS	PIH1D3	SERPINA1	ZMYND10

Discinesia ciliar primaria (DCP)

La **discinesia ciliar primaria (DCP)** es un trastorno de herencia **autosómica recesiva**, genéticamente heterogéneo, caracterizado por la presencia de **rinorrea y broncorrea purulenta desde el nacimiento o primeros meses de vida**, infecciones recidivantes de la vía aérea superior e inferior, otitis media e **infertilidad**. En un 40-50 % de los casos se asocia a **situs inversus**. Presenta una prevalencia aproximada de 1/10.000-20.000 individuos. Es secundario a una estructura y función anómalas de los cilios presentes en el epitelio de las vías respiratorias y reproductivas, lo que conduce a un aclaramiento mucociliar defectuoso con obstrucción por secreciones anormalmente espesas, favoreciendo la colonización bacteriana y la sobreinfección. En raras ocasiones, se ha descrito herencia ligada al cromosoma X o autosómica dominante. En los últimos años se han reportado **mutaciones en más de 30 genes** diferentes responsables del **70 %** de los casos de DCP, lo que está suponiendo una **enorme revolución en el diagnóstico** de la enfermedad.

Panel específico de discinesia ciliar primaria

[43 genes]

ARMC4	CCDC114	C11orf70	DNAAF5	DNAH9	DRC1	MCIDAS	RPGR	SPAG1
CCDC39	CCDC151	DNAAF1	DNAH1	DNAI1	GAS8	LRRC6	RSPH1	TTC25
CCDC40	CCNO	DNAAF2	DNAH11	DNAI2	HYDIN	NME8	RSPH3	ZMYND10
CCDC65	CENPF	DNAAF3	DNAH5	DNAJB13	INVS	OFD1	RSPH4A	
CCDC103	C21orf59	DNAAF4	DNAH8	DNAL1	LRRC56	PIH1D3	RSPH9	

Enfermedades quísticas pulmonares

Las enfermedades quísticas pulmonares constituyen un heterogéneo grupo de enfermedades de difícil diagnóstico, caracterizadas radiológicamente por la presencia de espacios aéreos rodeados de pared fina en el parénquima pulmonar. Estas alteraciones producen **pérdida de capacidad funcional, insuficiencia respiratoria** y con frecuencia **neumotórax**. Algunas de estas entidades tienen una etiopatogenia de base **genética**. Entre estas últimas están la **linfangioleiomiomatosis** asociada a esclerosis tuberosa (LAM), el **síndrome de Birt-Hogg-Dubé**, la **neurofibromatosis tipo 1**, el **síndrome de Ehlers-Danlos tipo IV** y la **cutis laxa**.

Se incluye en este grupo de patologías el estudio de la **deficiencia de alfa-1 antitripsina** porque, si bien la afectación radiológica aparece en forma de enfisema y no de quistes, puede haber condiciones en las que se plantee el diagnóstico diferencial con alguna de las entidades descritas.

Paneles incluidos:

> Panel global de enfermedades quísticas pulmonares [10 genes]

> Panel específico de deficiencia de alfa-1 antitripsina (DAAT) [1 gen]

- Emilio Ansótegui Barrera, Nuria Mancheño Franch, Francisco Vera-Sempere y José Padilla Alarcón. Linfangioleiomiomatosis. Arch Bronconeumol. 2011;47(2):85-93
 - Miravittles M, Dirksen A, Ferrarotti I, Koblizek V, Lange P, Mahadeva R, McElvaney NG, Parr D, Piitulainen E, Roche N, Stolk J, Thabut G, Turner A, Vogelmeier C, Stockley RA. European Respiratory Society statement: diagnosis and treatment of pulmonary disease in α (1)-antitrypsin deficiency. Eur Respir J. 2017 Nov 30;50(5).
 - A.A. Dal Sasso, L.C. Belém, G. Zanetti, C.A. Souza, D.L. Escuissato, K.L. Irion, et al. Birt-Hogg-Dubé syndrome. State-of-the-art review with emphasis on pulmonary involvement. Respir Med, 109 (2015), pp. 289-29
 - F.M. von Ranke, G. Zanetti, J.L. Silva, C.A. Neto, M.C. Godoy, C.A. Souza, et al. Tuberous sclerosis complex: State-of-the-art review with a focus on pulmonary involvement. Lung (2015)
 - Gupta N., Vassallo R, Wikenheiser-Brokamp KA., McCormack FX. Diffuse Cystic Lung Disease. Part I. Am J Respir Crit Care Med. 2015 Jun

Panel global de enfermedades quísticas pulmonares

[10 genes]

SERPINA1	TSC2	ELN	LTBP4	COL3A1
TSC1	EFEMP2	FBLN5	FLCN	NF1

Linfangioleiomiomatosis (LAM):

Enfermedad quística casi exclusiva de mujeres, que en su forma genética presenta herencia **autosómica dominante**, asociada al **complejo esclerosis tuberosa (TSC-LAM)**. Mutaciones en los genes **TSC1** o **TSC2** provocan una pérdida de función reguladora del crecimiento celular de la vía mTOR, implicada en la formación de tumores. Se produce una infiltración del tejido pulmonar por células musculares lisas que se diseminan por vía linfática y sanguínea. Aparece aproximadamente en el 80 % de las mujeres con esclerosis tuberosa mayores de 40 años. La evolución de la enfermedad conduce a la presencia de **insuficiencia respiratoria** y con frecuencia se asocia a manifestaciones extrapulmonares con formación de **tumores benignos** de localización cerebral, cutánea, renal y cardíaca y, con menor frecuencia, tumores malignos.

Cutis laxa (CL):

En su forma hereditaria, se produce por mutaciones en los genes **ELN, FBLN5, EFEMP2** y **LTBP4** relacionados con la síntesis de la matriz proteica de los tejidos. Tiene una prevalencia estimada de 1/1.000.000 recién nacidos vivos. Presenta formas de herencia **autosómica dominante (ADCL)** y **autosómica recesiva (ARCL)**, siendo estas últimas las formas más graves; además de la afectación pulmonar en forma de quistes y enfisema, se asocia a **lesiones cutáneas** con piel abundante arrugada y flácida, **alteraciones del desarrollo y malformaciones** vasculares, digestivas, genitourinarias y esqueléticas, que en ocasiones pueden ser graves.

Neurofibromatosis tipo 1 (NF1), síndrome de Birt-Hogg-Dubé (FLCM) y síndrome de Ehlers-Danlos tipo IV (COL3A1):

Todos ellos de herencia **autosómica dominante**, son también trastornos hereditarios de diagnóstico difícil y que se pueden asociar a defectos del tejido pulmonar con la formación de quistes, bullas o enfisema y presentación clínica en forma de neumotórax, disnea e insuficiencia respiratoria.

Deficiencia de alfa-1 antitripsina (DAAT)

La **deficiencia de alfa-1 antitripsina** es una enfermedad de herencia **autosómica codominante** producida por mutaciones en el gen **SERPINA1**. La DAAT afecta a 1/1500-3000 individuos con ascendencia europea y se considera una enfermedad con importante infradiagnóstico. La disminución o disfunción de la proteína resultante, cuya función fundamental es la inhibición enzimática de las proteasas producidas por las células inflamatorias, se traduce en daño tisular. La manifestación clínica más frecuente es la lesión pulmonar (**enfisema, bronquiectasias, EPOC**), seguida de la afectación hepática (hepatitis crónica, cirrosis hepática y hepatocarcinoma) y con menor frecuencia **vasculitis**, paniculitis, enfermedad inflamatoria intestinal, aneurismas intracraneales y abdominales, displasia fibromuscular y glomerulonefritis.

Se han descrito por lo menos **150 alelos** asociados a DAAT, localizados a lo largo de todo el gen. En la práctica clínica, el riesgo de presentar enfermedades se asocia a los fenotipos ZZ en un 96 %, mientras que el 4 % restante se asocia a variantes deficientes raras, denominadas genéricamente M-like y S-like, y a los rarísimos fenotipos nulos. Hasta un 60% de individuos ZZ puede desarrollar obstrucción crónica al flujo aéreo y el factor de riesgo asociado más importante es el grado de tabaquismo.

Panel específico de deficiencia de alfa-1 antitripsina

[1 gen]

SERPINA1

Enfermedad pulmonar intersticial

La enfermedad pulmonar intersticial (EPI) abarca un grupo heterogéneo de enfermedades que se caracterizan por presentar distintos grados de **inflamación y fibrosis en el tejido pulmonar**, habitualmente irreversibles y progresivos. Las formas del lactante y el niño tienen características diferentes a las observadas en adultos, tanto en la presentación clínica como en el pronóstico. En algunas de estas entidades se ha identificado un origen genético.

Defectos en genes diversos se han relacionado con el desarrollo de estas enfermedades, especialmente los relacionados con el metabolismo del surfactante y los relacionados con los mecanismos de reparación del ADN.

Paneles incluidos:

> Panel global de enfermedad pulmonar intersticial y defectos en la función del surfactante [68 genes]

> Panel de fibrosis pulmonar idiopática y fibrosis pulmonar familiar (FPI-FPF) [23 genes]

> Panel de síndrome de Hermansky-Pudlak (SHP) [21 genes]

> Panel de proteinosis alveolar (PA) [9 genes]

> Panel de enfermedades pulmonares intersticiales infantiles y del lactante [21 genes]

> Panel de dificultad respiratoria neonatal (SDRN) [15 genes]

> Panel de disqueratosis congénita (DC) [16 genes]

- R. Sousa, P. Caetano Mota, N. Melo, H.N. Bastos, E. Padrão, J.M. Pereira, R. Cunha, C. Souto Moura, S. Guimarães, A. Morais. Heterozygous TERT gene mutation associated with familial idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiratory Medicine Case Reports* 26 (2019) 118–122
- I. Lave, Petrovski, et al. An Exome Sequencing Study to Assess the Role of Rare Genetic Variation in Pulmonary Fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, Volume 196, Number 1 | July 1 2017
- Newton CA, Molyneaux PL and Oldham JM (2018) Clinical Genetics in Interstitial Lung Disease. *Front. Med.* 5:116.
- Sarah G. Chu, MD1 Souheil El-Chemaly, MD, MPH1 Ivan O. Rosas, MD1. Genetics and Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Semin Respir Crit Care Med* 2016;37:321–330
- Christin S. Kuo, MD1 and Lisa R. Young, Interstitial lung disease in children. *Curr Opin Pediatr.* 2014 June; 26(3): 320–327
- Lawrence M. Noguee Interstitial lung disease in newborns. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2017 August; 22(4): 227–233

Panel global de enfermedad pulmonar intersticial y defectos en la función del surfactante [68 genes]

ABCA3	COPA	ELMOD2	HPS3	MARS	NPC2	SFTPB	TBX4	TYR
ACD	CSF2RA	FAM13A	HPS4	MUC5B	OCA2	SFTPC	TERC	TYRP1
AKAP13	CSF2RB	FLNA	HPS5	NAF1	PARN	SFTPD	TERT	USB1
AP3B1	CTC1	FLCN	HPS6	NF1	PCYT1B	SLC34A2	TINF2	WRAP53
ATP11A	DKC1	FOXF1	ITGA3	NHP2	RTEL1	SLC7A7	TMEM173	
BLOC1S3	DPP9	GAR1	LIG4	NKX2-1	SERPINA1	SMPD1	TOLLIP	
BLOC1S6	DSP	GRHL2	LPCAT1	NOP10	SFTPA1	STAT3	TSC1	
CHPT1	DTNBP1	HPS1	LRBA	NPC1	SFTPA2	STN1	TSC2	

El panel aborda el estudio genético de la enfermedad pulmonar intersticial con una perspectiva global. Se incluyen genes relacionados con las entidades más frecuentes, debidas a alteraciones en la síntesis y procesamiento del surfactante y a disfunción de la actividad telomerasa, junto con otros genes relacionados con enfermedades menos frecuentes que pueden presentar fenotipos complejos, en ocasiones asociados a fibrosis pulmonar.

Fibrosis pulmonar idiopática y fibrosis pulmonar familiar (FPI-FPF)

La **fibrosis pulmonar idiopática** (FPI) aparece en la edad adulta y presenta una alta mortalidad con un curso clínico impredecible. En los últimos años se han publicado numerosos estudios que abordan el papel de determinados genes candidatos en su patogenia y pronóstico. Se han descrito mutaciones en genes relacionados con el metabolismo del surfactante y en genes relacionados con el mantenimiento-protección de los **telómeros** con influencia en la supervivencia, el deterioro de la función pulmonar y la respuesta al tratamiento farmacológico.

La **fibrosis pulmonar familiar** (FPF), de herencia **autosómica dominante**, comparte características radiológicas y anatomopatológicas similares a la FPI (patrón histológico de neumopatía intersticial usual) y supone al menos un **4 % de los casos diagnosticados como FPI**. Aparece de forma más precoz, en adultos jóvenes. Se han identificado varios genes como causa de esta enfermedad, fundamentalmente relacionados con el complejo telomerasa y con el metabolismo del surfactante.

La fibrosis pulmonar es una complicación que aparece también en otras enfermedades genéticas multisistémicas incluidas en el grupo de las telomeropatías, como la disqueratosis congénita.

La aplicación de la genética en el estudio de la enfermedad pulmonar intersticial ha abierto una puerta a la comprensión de este grupo heterogéneo de enfermedades que comparten mecanismos patogénicos, al estudio de nuevas dianas terapéuticas y a la utilización del perfil genético como **marcador pronóstico y de respuesta al tratamiento**.

Panel de fibrosis pulmonar idiopática y fibrosis pulmonar familiar [23 genes]

ABCA3	DKC1	ELMOD2	MUC5B	RTEL1	SFTPA2	STN1	TINF2
ATP11A	DPP9	FAM13A	NAF1	SERPINA 1	SFTPB	TERC	TOLLIP
CTC1	DSP	ITGA3	PARN	SFTPA1	SFTPC	TERT	

Síndrome de Hermansky-Pudlak (SHP)

Síndrome de herencia **autosómica recesiva** caracterizado por la presencia de **albinismo oculocutáneo**, **diátesis hemorrágica** y alteración en diferentes órganos. Tiene una prevalencia de 1-2/1.000.000 individuos. Se reconocen 10 tipos de SHP secundarios a mutaciones en genes que codifican para proteínas relacionadas con la biogénesis intracelular de los lisosomas. El SHP de tipo 1, 2 y 4 se asocia a la presencia de **fibrosis pulmonar** similar a la fibrosis pulmonar idiopática. En los demás tipos se ha descrito asociación a afectación pulmonar con menor frecuencia y gravedad.

Panel de síndrome de Hermansky-Pudlak [21 genes]

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

Proteinosis alveolar (PA)

La proteinosis alveolar se caracteriza por el **acúmulo de material lipoproteico en el interior de los alveolos**, con infiltrados pulmonares e insuficiencia respiratoria. En los casos de origen hereditario, se han identificado mutaciones en diversos genes. La **forma congénita** está asociada a mutaciones en los genes relacionados con el metabolismo del **surfactante** (*SFTPB*, *SFTPC*, *ABCA3*, *NKX2-1*, *MARS* y *SLC7A7*), mientras que en las formas **infantiles no neonatales** y en las formas hereditarias en el **adulto** se han descrito mutaciones en los genes reguladores del **factor estimulador del crecimiento gránulo-monocítico** (*CSF2RA*, *CSF2RB*).

Panel de proteinosis alveolar [9 genes]

ABCA3	CSF2RA	CSF2RB	FOXF1	MARS	NKX2-1	SFTPB	SFTPC	SLC7A7
-------	--------	--------	-------	------	--------	-------	-------	--------

Enfermedades pulmonares intersticiales infantiles y del lactante

La enfermedad pulmonar intersticial pediátrica es una **entidad rara**, con síntomas, manejo y pronóstico diferentes de la del adulto. En algunos casos se asocian a defectos genéticos, especialmente en las formas de presentación neonatal y en la primera infancia. La mayoría de las mutaciones se identifican en genes relacionados con el metabolismo del **surfactante**. Se incluyen en este panel otros genes relacionados con la forma infantil de proteinosis alveolar y con otros procesos menos frecuentes.

La EPI pediátrica constituye un **reto diagnóstico debido al solapamiento clínico, radiológico e histológico, por lo que el estudio genético es una importante herramienta diagnóstica.**

Panel de enfermedades pulmonares intersticiales infantiles y del lactante [21 genes]

ABCA3	CSF2RA	FOXF1	MARS	SFTPA2	SFTPD	STAT3
ATP11A	CSF2RB	ITGA3	NKX2-1	SFTPB	SLC34A2	TBX4
COPA	FLNA	LRBA	SFTPA1	SFTPC	SLC7A7	TMEM173

Dificultad respiratoria neonatal (SDRN)

Ocurre **inmediatamente tras el nacimiento** debido a una transición respiratoria anormal en la adaptación de la vida fetal a la vida neonatal. En ese momento, se requieren una serie de rápidos cambios fisiológicos para reemplazar el fluido alveolar por aire, instaurar la respiración espontánea regular y adaptar el flujo vascular. Dentro de las **causas hereditarias del SDRN** en recién nacidos a término, **la más frecuente es la alteración en los genes relacionados con el metabolismo del surfactante.**

Panel de dificultad respiratoria neonatal

[15 genes]

<i>ABCA3</i>	<i>CHPT1</i>	<i>CSF2RB</i>	<i>ITGA3</i>	<i>NKX2-1</i>	<i>SFTPA1</i>	<i>SFTPB</i>	<i>SFTPD</i>
<i>ATP11A</i>	<i>CSF2RA</i>	<i>FOXF1</i>	<i>LPCAT1</i>	<i>PCYT1B</i>	<i>SFTPA2</i>	<i>SFTPC</i>	

Disqueratosis congénita (DC)

Raro síndrome de herencia **autosómica recesiva, dominante o ligada al cromosoma X** con una incidencia menor de 1/ 1.000.000. Presenta una gran variabilidad clínica tanto en la gravedad de los síntomas como en la edad de aparición. La forma clásica presenta **anomalías mucocutáneas, distrofia ungueal y leucoplaquia oral** asociada a **insuficiencia de la médula ósea** y predisposición al desarrollo de tumores. En ocasiones, la afectación cutánea puede no ser evidente y la afectación visceral constituye la manifestación clínica predominante (**fibrosis pulmonar, cirrosis hepática, anemia aplásica, etc.**). La causa del trastorno está en la incapacidad de mantener la longitud e integridad de los telómeros, lo que lo encuadra dentro del grupo de las **telomeropatías**. El acortamiento de los mismos es una característica típica de esta enfermedad, aunque no está presente en todos los casos. Se asocia a mutaciones en genes pertenecientes al complejo telomerasa, al complejo telosoma/shelterina y al complejo CST. Más recientemente, se han descrito mutaciones en los genes *USB1*, *LIG4* y *GRHL2*.

Panel de disqueratosis congénita

[16 genes]

<i>ACD</i>	<i>DKC1</i>	<i>GRHL2</i>	<i>NHP2</i>	<i>PARN</i>	<i>STN1</i>	<i>TERT</i>	<i>USB1</i>
<i>CTC1</i>	<i>GAR1</i>	<i>LIG4</i>	<i>NOP10</i>	<i>RTEL1</i>	<i>TERC</i>	<i>TINF2</i>	<i>WRAP53</i>

Hipertensión arterial pulmonar

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una enfermedad rara (con una prevalencia estimada de entre 5 y 52 casos por millón de habitantes) definida por el aumento anormal de la presión arterial pulmonar, que puede ser de origen idiopático (sin causa conocida), hereditario o asociado a otras entidades. Es una enfermedad progresiva que suele asociarse a un mal pronóstico.

En los últimos años se han realizado **importantes avances** en la utilidad de la **genética** en el manejo de los pacientes, lo que ha permitido reducir el número de casos diagnosticados como idiopáticos. Entre las **formas hereditarias** de hipertensión arterial pulmonar (HAP), aproximadamente el 70 % de los casos son debidos a mutaciones en el gen *BMPR2*, en las que se describe un patrón de herencia **autosómico dominante** y penetrancia incompleta. Existen también enfermedades con un patrón de herencia **autosómico recesivo** asociadas a HAP, como la enfermedad pulmonar venooclusiva/hemangiomatosis capilar pulmonar (PVOD/PCH), asociada a mutaciones bialélicas en el gen *EIF2AK4*. Recientemente, se han descrito variantes patogénicas asociadas a HAP en otros genes, que han sido incluidos en el panel.

Indicación de estudio genético:

- La Guía **ESC/ERS 2015 sobre diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar recomienda el estudio y consejo genético para los adultos y niños con HAP (esporádica o familiar) o PVOD/PCH, así como para los familiares con riesgo de ser portadores.**
- Realizar un diagnóstico adecuado permite en algunos casos establecer una estratificación de riesgo y/o reclasificar la enfermedad, brindando así un manejo y seguimiento más adecuados al paciente. Por ejemplo, los pacientes portadores de mutaciones patogénicas en el gen *BMPR2* o *ACVRL1* presentan un peor pronóstico que los no portadores.
- Realizar un *screening* genético familiar cuando se identifica una mutación causal patogénica en el caso índice permite detectar a familiares portadores en riesgo de desarrollar la enfermedad y evitar seguimientos innecesarios a los no portadores. Se debe tener en cuenta la variabilidad clínica y penetrancia incompleta de la enfermedad: los portadores deben tener un adecuado seguimiento clínico, aunque no en todos los casos desarrollarán la enfermedad.

Rendimiento de estudio: 55%

El rendimiento del estudio genético en la HAP mediante la utilización de paneles de secuenciación masiva no ha sido completamente estudiado. En líneas generales, oscila alrededor del 55 %, siendo mayor en los casos de HAP familiar o asociada a otros trastornos (THH), en donde puede llegar a más del 80 %.

Panel de hipertensión arterial pulmonar

[25 genes]

<i>BMPR2</i>	<i>EIF2AK4</i>	<i>KCNK3</i>	<i>SMAD9</i>	<i>FOXF1</i>	<i>SMAD4</i>	<i>LIPT1</i>	<i>ATP13A3</i>	<i>EDN1</i>
<i>ACVRL1</i>	<i>ENG</i>	<i>NOTCH3</i>	<i>TBX4</i>	<i>KCNA5</i>	<i>TOPBP1</i>	<i>FOXRED1</i>	<i>SOX17</i>	
<i>CAV1</i>	<i>GDF2</i>	<i>RASA1</i>	<i>BMPR1B</i>	<i>SMAD1</i>	<i>NFU1</i>	<i>AQP1</i>	<i>KLF2</i>	

- *BMPR2*, principal gen relacionado con la HAP, responsable del 75 % de los casos de HAP familiar y del 25 % de los casos idiopáticos.
- Genes relacionados con la HAP relacionada con otros trastornos, como la telangiectasia hemorrágica hereditaria (*ACVRL1*, *ENG*), displasia alveolo-capilar con mal alineamiento de las venas pulmonares (*FOXF1*) o enfermedad pulmonar venooclusiva/hemangiomatosis capilar pulmonar (*EIF2AK4*).
- Otros genes secundarios que han sido recientemente relacionados con la enfermedad, al igual que genes candidatos que surgen de una revisión sistemática de la literatura.

• Aepc C, Society I, UK SG, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J. 2015; 46:903-975.
 • Frost A, Badesch D, Gibbs JSR, et al. Diagnosis of pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2019; 53: 1801904.
 • Morrell NW, Aldred MA, Chung WK, et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2019; 53: 1801899.

Insuficiencia respiratoria asociada a enfermedades neurológicas

Distintas enfermedades neurológicas **hereditarias**, tanto de presentación en **niños** como en **adultos**, pueden manifestar insuficiencia respiratoria, bien por asociación a malformaciones pulmonares, a enfermedad pulmonar intersticial o, con mayor frecuencia, a trastornos ventilatorios secundarios a **afectación miopática o neuromuscular**.

La manifestación respiratoria en estos casos es secundaria a un trastorno neurológico primario, por lo que remitimos para su estudio al área de neuropatías hereditarias (www.healthincode.com).

CONSULTAR EN HEALTHINCODE.COM

- > Panel general de enfermedades musculares de causa genética (EMCG) [330 genes]
- > Panel general de neuropatías hereditarias [150 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

Kit neumología

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.

Kit neumología

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.

Paneles NGS

Tiempo de respuesta: 5 semanas

Referencia	Estudio
S-202009913	Enfermedades respiratorias de base genética [427 genes]
Susceptibilidad a infecciones respiratorias:	
S-202009643	Panel global de susceptibilidad a infecciones respiratorias [350 genes]
S-202008278	Panel de susceptibilidad a infecciones respiratorias [51 genes]
S-201906649	Panel básico de fibrosis quística [1 gen]
S-202008279	Panel ampliado de fibrosis quística [8 genes]
S-202008280	Panel de bronquiectasias (BQ) [48 genes]
S-201907649	Panel específico de discinesia ciliar primaria (DCP) [43 genes]
S-201906730	Panel de inmunodeficiencias primarias (IDP) [301 genes]. <i>Consultar en healthincode.com</i>
Enfermedades quísticas pulmonares:	
S-202008281	Panel global de enfermedades quísticas pulmonares [10 genes]
S-202008282	Déficit alfa-1 antitripsina (DAAT) [1 gen]
Enfermedades pulmonares intersticiales:	
S-202008283	Panel de enfermedad pulmonar intersticial y defectos en la función del surfactante [68 genes]
S-202007929	Panel de fibrosis pulmonar idiopática (FPI) y fibrosis pulmonar familiar (FPF) [23 genes]
S-202008287	Panel de síndrome de hermansky-pudlak (SHP) [21 genes]
S-202008285	Panel de proteinosis alveolar (PA) [9 genes]
S-202008286	Panel de enfermedades pulmonares intersticiales infantiles y del lactante [21 genes]
S-202008284	Panel de dificultad respiratoria neonatal (SDRN) [15 genes]
S-202008261	Panel de disqueratosis congénita (DC) [16 genes]
Hipertensión arterial pulmonar:	
S-202007949	Panel de hipertensión arterial pulmonar [25 genes]
Insuficiencia respiratoria asociada a enfermedades neurológicas. <i>Consultar en healthincode.com</i>	
S-201703626	Panel general de enfermedades musculares de causa genética (EMCG) [330 genes]
S-202008657	Panel general de neuropatías hereditarias [150 genes]

Kit neumología

Referencia	Nombre del Kit	Descripción	RXNS
S-202009931	Imegen-CFTR	Análisis genético molecular del gen <i>CFTR</i> . Secuenciación Sanger	12

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 postest

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

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

Para más información póngase en contacto con su delegado comercial

