



## Informació clínica

La telangiectàsia hemorràgica hereditària (THH), també coneguda com la malaltia d'Osler-Weber-Rendu, és un trastorn genètic que causa una alteració en els vasos sanguinis que pot ocasionar hemorràgies excessives. En concret, afecta el desenvolupament dels vasos sanguinis donant lloc a connexions anòmales conegudes com a malformacions arteriovenoses, les quals es formen entre les artèries i les venes. Els òrgans més afectats inclouen els llavis, el nas, la llengua i els dits de les mans. Tot i així, també es poden desenvolupar als pulmons, el cervell i el fetge. La manifestació més destacada d'aquesta condició sovint és la presència d'hemorràgies nasals espontànies i sense causa aparent, a vegades succeint de manera diària.

L'estudi genètic d'aquestes patologies proporciona informació crucial per establir un diagnòstic precís i una classificació acurada. Addicionalment, permet dur a terme un assessorament genètic, millorar el pronòstic i maneig d'aquests pacients i contribuir a la investigació i al desenvolupament de teràpies.

### Indicació d'estudi

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

### Utilitat diagnòstica

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

### Mètode

Seqüenciació de l'exoma complet (*Whole Exome Sequencing*; WES) per a la identificació de variants patogèniques. L'estudi de la WES es basa en la captura de DNA fragmentat, provinent de sang total, a partir de la hibridació de sondes específiques. Aquesta prova permet la seqüenciació de tot l'exoma humà, que comprèn les regions genòmiques codificants (exons) per a proteïnes i les regions intròniques flanquejants de tots els gens. A continuació, s'utilitza un panell de gens virtual seleccionat en funció de la patologia d'estudi (veure apartat panell de gens) per limitar i acotar l'anàlisi genètic a aquells gens relacionats amb el fenotip del pacient.

Especialment en l'estudi de fenotips complexos o en el cas d'una difícil valoració de les variants identificades es recomana l'anàlisi de trios (pacient i dos familiars directes). Aquesta estratègia pot simplificar i reforçar les anàlisis, oferint informació sobre l'herència de la malaltia.

Per últim, la/es mutació/ns candidates detectades per NGS es recomproven per seqüenciació tradicional de Sanger, per tal d'arribar a un resultat inequívoc. Probablement serà necessari el disseny de primers específics per analitzar la regió concreta on es troba la variant.

En el cas de no identificar cap mutació candidata a ser causant (o potencialment causant) de la patologia s'informarà i discutirà amb l'equip mèdic sol·licitant la possibilitat de realitzar estudis complementaris.

## Panell de gens

L'estudi genètic de la THH i altres vasculopaties similars analitza 16 gens. El gens del panell s'han seleccionat acuradament a partir de la literatura científica, les bases de dades de mutacions i l'experiència pròpia. És important destacar que aquest panell s'actualitza periòdicament en funció dels coneixements vigents permetent modificar la selecció de gens candidats i reanalitzar els resultats. Tanmateix, sota petició del facultatiu responsable, es poden analitzar altres gens que no es contemplen al panell virtual i que poden estar relacionats amb característiques clíniques determinades. Això és possible gràcies a la seqüenciació completa de l'exoma.

### Panell Telangiectasia hemorràgica hereditària i altres vasculopaties

<i>ACVRL1</i>	<i>ATM</i>	<i>BMPR2</i>	<i>GUCY1A1</i>	<i>SMAD1</i>	<i>SOX18</i>
<i>ADA2</i>	<i>ATR</i>	<i>ENG</i>	<i>MRE11</i>	<i>SMAD4</i>	<i>TEK</i>
<i>ARHGEF17</i>	<i>BMP10</i>	<i>GDF2</i>	<i>RNF213</i>		

## Limitacions

Aquesta prova no detecta:

- Variants estructurals com inversions complexes
- Conversions genètiques
- Translocacions equilibrades
- Expansions repetitives de nucleòtids
- Variants en regions intròniques profundes.

És possible que aquesta prova no detecti de manera fiable:

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

## Valors de referència

No aplica

## Algoritme diagnòstic

No aplica

## Temps de resposta

8 setmanes

## Informació de l'espècimen

LRD2829

Estudi Exoma Complet

**Mostra:** Sang total

**Tub:** Tub EDTA K3 5-10 ml si es tracta d'una mostra de sang

**Volum mínim imprescindible:** 3 ml

**Estabilitat:**

- A temperatura ambient: 4 dies
- En refrigeració: 10 dies

**Instruccions de transport:** Preferiblement a temperatura ambient

**Motiu de rebuig:** Mostra coagulada i/o incorrectament identificada

**Altres tipus de mostres acceptades:**

- DNA purificat: mínim 300 ng (30 ng/ $\mu$ L). El volum recomanat és un mínim de 60  $\mu$ l
- Mucosa bucal: contactar amb el laboratori per consultar especificacions de recollida de la mostra

## Informació administrativa

**Codi BST:** LRD2829

**Descripció de la prova:** Estudi Exoma Complet

**Sinònims:** Seqüenciació de l'exoma complet, WES, estudi molecular de malalties amb base genètica.

**Secció:** Coagulopaties Congènites

**Tarifa BST:** Consultar les tarifes actualitzades clicant [aquí](#).

Al full de petició d'estudi molecular s'ha de marcar la casella **Altres**, especificar que es vol estudiar l'exoma complet i omplir (adjuntar) les dades fenotípiques de les que es disposi.

## Referències

- Centers for Disease Control and Prevention website. Blood disorders: facts about hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT). [www.cdc.gov/ncbddd/hht/](http://www.cdc.gov/ncbddd/hht/). Updated April 28, 2023. Accessed May 1, 2023.
- Cappell MS, Lebwohl O. Hereditary hemorrhagic telangiectasia. In: Lebwohl MG, Heymann WR, Coulson IH, Murrell DF, eds. *Treatment of Skin Disease*. 6th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2022:chap 102.
- Protocolo Nextera Flex for Enrichment Reference Guide (1000000048041) de Illumina.

## Base de dades de mutacions

- Human Gene Mutation Database: <http://www.hgmd.cf.ac.uk>
- Leiden Open Variation Database: <https://databases.lovd.nl/shared/genes>
- Genome Aggregation Database: <https://gnomad.broadinstitute.org>
- 1000 Genomes Database: <https://www.internationalgenome.org>

LRD2829

Estudi Exoma Complet

## **Qualitat**

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