



Informació clínica

Les RASopaties són un grup de malalties genètiques causades per mutacions en gens que codifiquen per proteïnes de la via RAS/MAPK. Aquest grup de patologies, a part de la síndrome de Noonan també inclou: la neurofibromatosi tipus 1, la síndrome de Costello, la síndrome de Legius, el trastorn semblant a la síndrome de Noonan amb cabell anàgen feble, la síndrome de Noonan amb pigues múltiples (també conegut com a síndrome de Leopard), la síndrome cardiofaciocutània, la síndrome de malformació capil·lar-arteriovenosa i la fibromatosis gingival hereditària. Molts d'aquests trastorns genètics comparteixen característiques clíniques en comú, com ara fàcies anormal, estatura baixa, diferents graus de deteriorament cognitiu, anomalies cardiovasculars, anomalies esquelètiques i una predisposició a desenvolupar neoplàsies benignes i malignes. Tanmateix, s'ha descrit que pacients amb RASopaties poden presentar diferents trastorns de la coagulació i relacionats amb les plaquetes, donant lloc a un augment del risc de sagnat i hematomes.

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 síndrome de Noonan i altres RASopaties analitza 27 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 Síndromes de RASopaties

<i>A2ML1</i>	<i>KAT6B</i>	<i>MAP3K8</i>	<i>PTPN11</i>	<i>RIT1</i>	<i>SOS2</i>
<i>ALPK3</i>	<i>KRAS</i>	<i>NF1</i>	<i>RAF1</i>	<i>RRAS</i>	<i>SPRED1</i>
<i>BRAF</i>	<i>LZTR1</i>	<i>NRAS</i>	<i>RASA1</i>	<i>SHOC2</i>	<i>SPRY1</i>
<i>CBL</i>	<i>MAP2K1</i>	<i>PPP1CB</i>	<i>RASA2</i>	<i>SOS1</i>	<i>SYNGAP1</i>
<i>HRAS</i>	<i>MAP2K2</i>	<i>MRAS</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
- Supressions o duplicacions d'exons únics
- Variants dins de regions pseudogèniques/segments duplicats.

Valors de referència

No aplica

Algoritme diagnòstic

LRD2829

Estudi Exoma Complet

No aplica

Temps de resposta

8 setmanes

Informació de l'espècimen

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/ μ L). El volum recomanat és un mínim de 60 μ 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

- Longo JF, Carroll SL. The RASopathies: Biology, genetics and therapeutic options. Adv Cancer Res. 2022;153:305-341. doi: 10.1016/bs.acr.2021.07.007. Epub 2021 Aug 7. PMID: 35101235.
- Di Candia F, Marchetti V, Cirillo F, Di Minno A, Rosano C, Pagano S, Siano MA, Falco M, Assunto A, Boccia G, Magliacane G, Pinna V, De Luca A, Tartaglia M, Di Minno G, Strisciuglio P, Melis D. RASopathies and hemostatic abnormalities: key role of platelet dysfunction. Orphanet J Rare Dis. 2021 Dec 2;16(1):499. doi: 10.1186/s13023-021-02122-7. PMID: 34857025; PMCID: PMC8638204.

LRD2829

Estudi Exoma Complet

- *Human Molecular Genetics*, Volume 25, Issue R2, 1 October 2016, Pages R123–R132, <https://doi.org/10.1093/hmg/ddw191>
- Aoki Y, Niihori T, Inoue S, Matsubara Y. Recent advances in RASopathies. *J Hum Genet.* 2016 Jan;61(1):33-9. doi: 10.1038/jhg.2015.114. Epub 2015 Oct 8. PMID: 26446362.
- 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>

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).