



## Informació clínica

Els trastorns congènits de la glicosilació (CDG, de l'anglès *Congenital Disorders of Glycosylation*) són un grup genètic i clínicament heterogeni que inclou més de 100 patologies causades per mutacions en gens que codifiquen per enzims implicats en el procés de glicosilació. Aquest procés consisteix en l'addició de blocs de sucre, anomenats glicans, a les proteïnes i lípids de les cèl·lules de tot el cos. A grans trets, actualment els CDG es classifiquen en quatre categories: (I) Glicosilació de proteïnes lligada a N, (II) Glicosilació de proteïnes lligada a O, (III) Glicosilació múltiple combinada lligada a N i O, i (IV) Defecte de biosíntesi d'unió a lípids i glicosilfosfatidilinositol (GPI). Típicament es presenten amb manifestacions multisistèmiques, més freqüentment retard del desenvolupament, fracàs de creixement, hipotonia, anomalies neurològiques, hepatopatia i coagulopatia.

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 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 dels CDG analitza 141 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 es possible gràcies a la seqüenciació completa de l'exoma.

### Trastorns congènits de la glicosilació

<i>ALDOB</i>	<i>B4GAT1</i>	<i>EOGT</i>	<i>MAGT1</i>	<i>PIGT</i>	<i>SLC35C1</i>
<i>ALDOC</i>	<i>C1GALT1C1</i>	<i>EXT1</i>	<i>MAN1B1</i>	<i>PIGV</i>	<i>SLC35D1</i>
<i>ALG1</i>	<i>CCDC115</i>	<i>EXT2</i>	<i>MAN2B2</i>	<i>PIGW</i>	<i>SLC37A4</i>
<i>ALG11</i>	<i>CHST14</i>	<i>FCSK</i>	<i>MBTPS1</i>	<i>PMM1</i>	<i>SLC39A8</i>
<i>ALG12</i>	<i>CHST3</i>	<i>FKRP</i>	<i>MGAT1</i>	<i>PMM2</i>	<i>SRD5A3</i>
<i>ALG13</i>	<i>CHST6</i>	<i>FKTN</i>	<i>MGAT2</i>	<i>POFUT1</i>	<i>SSR3</i>
<i>ALG14</i>	<i>CHST8</i>	<i>FUT8</i>	<i>MOGS</i>	<i>POGLUT1</i>	<i>SSR4</i>
<i>ALG2</i>	<i>CHSY1</i>	<i>G6PC3</i>	<i>MPDU1</i>	<i>POMGNT1</i>	<i>ST3GAL3</i>
<i>ALG3</i>	<i>COG1</i>	<i>GALE</i>	<i>MPI</i>	<i>POMGNT2</i>	<i>ST3GAL5</i>
<i>ALG5</i>	<i>COG2</i>	<i>GALK1</i>	<i>MPV17</i>	<i>POMK</i>	<i>STT3A</i>
<i>ALG6</i>	<i>COG4</i>	<i>GALNT2</i>	<i>NGLY1</i>	<i>POMT1</i>	<i>STT3B</i>
<i>ALG8</i>	<i>COG5</i>	<i>GALNT3</i>	<i>NUS1</i>	<i>POMT2</i>	<i>STXBP1</i>
<i>ALG9</i>	<i>COG6</i>	<i>GALT</i>	<i>PAPSS2</i>	<i>PRKCSH</i>	<i>SYP</i>
<i>ARCN1</i>	<i>COG7</i>	<i>GET4</i>	<i>PGAP2</i>	<i>RFT1</i>	<i>TF</i>
<i>ARV1</i>	<i>COG8</i>	<i>GFM1</i>	<i>PGAP3</i>	<i>RXYLT1</i>	<i>TMEM165</i>
<i>ATP6AP1</i>	<i>CRPPA</i>	<i>GFPT1c</i>	<i>PGM1</i>	<i>SEC23A</i>	<i>TMEM199</i>
<i>ATP6V0A2</i>	<i>DDOST</i>	<i>GMPPA</i>	<i>PGM2</i>	<i>SEC23B</i>	<i>TRAPPC11</i>
<i>B3GALNT2</i>	<i>DHDDS</i>	<i>GMPPB</i>	<i>PGM3</i>	<i>SEC63</i>	<i>TRAPPC9</i>
<i>B3GALT6</i>	<i>DOLK</i>	<i>GNE</i>	<i>PIGA</i>	<i>SLC10A7</i>	<i>TRIP11</i>
<i>B3GAT3</i>	<i>DPAGT1</i>	<i>GNPTAB</i>	<i>PIGL</i>	<i>SLC26A2</i>	<i>TSTA3</i>
<i>B3GLCT</i>	<i>DPM1</i>	<i>GOLIM4</i>	<i>PIGM</i>	<i>SLC35A1</i>	<i>TUSC3</i>

<i>B4GALNT1</i>	<i>DPM2</i>	<i>GORASP2</i>	<i>PIGN</i>	<i>SLC35A2</i>	<i>VMA21</i>
<i>B4GALT1</i>	<i>DPM3</i>	<i>LARGE1</i>	<i>PIGO</i>	<i>SLC35A3</i>	<i>XYLT1</i>
<i>B4GALT7</i>	<i>DSE</i>	<i>LFNG</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

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/ $\mu$ 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

LRD2829

Estudi Exoma Complet

## 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

- <https://www.mayoclinic.org/es/departments-centers/clinical-genomics/overview/specialty-groups/cdg-clinic>
- Francisco R, Brasil S, Poejo J, Jaeken J, Pascoal C, Videira PA, Dos Reis Ferreira V. Congenital disorders of glycosylation (CDG): state of the art in 2022. Orphanet J Rare Dis. 2023 Oct 19;18(1):329. doi: 10.1186/s13023-023-02879-z. PMID: 37858231; PMCID: PMC10585812.
- 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).