# Catálogo de pruebas genéticas en hematología

## Exoma y paneles multigénicos

Propuesta de paneles por secuenciación con genes principales y diagnósticos diferenciales seleccionados. Se recomienda valoración previa por Genética Médica para definir el estudio apropiado. Las consideraciones técnicas y de interpretación se presentan al final.

| Código | Nombre de la prueba | Genes propuestos |
|---|---|---|
| | **PANELES DE ENFERMEDADES HEMATOLÓGICAS DE CAUSA GENÉTICA** | |
| PIH001 | **Panel integral de hematología**<br>170 genes.<br>Abordaje genómico integral diseñado para el estudio simultáneo de todas las líneas hematopoyéticas y vasculares. Evalúa de forma conjunta anemias hereditarias y defectos eritroides, aplasias medulares y síndromes de inestabilidad genómica (Fanconi, Diamond-Blackfan, biología telomérica), predisposición germinal a neoplasias hematológicas, trombofilias e hipercoagulabilidad, microangiopatías trombóticas (aHUS/PTT), diátesis hemorrágicas y trombocitopenias congénitas, así como neutropenias graves y citopenias asociadas a inmunodeficiencia o trastornos mitocondriales.<br>**Indicaciones:** Citopenias refractarias o pancitopenias de origen inexplicable en pediatría o adultos, sospecha de enfermedad hematológica hereditaria compleja con afectación multilinaje, presentación sindrómica atípica, historia familiar sólida de trastornos hematológicos heterogéneos, o casos con resultados inconclusos en paneles modulares previos. | *ACD, **ADAMTS13**, ACTN1, **ALAS2**, ANK1, **ANKRD26**, AP3B1, ATM, ATR, **ATRX**, **BLM**, BPGM, **BRCA1**, **BRCA2**, BRIP1, C3, CBL, CD46, CDAN1, CDIN1, **CEBPA**, **CFB**, CFH, CFI, CFHR1, CFHR3, CFHR5, **CSF3R**, CXCR4, **CYB5R3**, **DDX41**, DGKE, DKC1, DNAJC21, EFL1, EGLN1, ELANE, EPAS1, EPB41, EPB42, **EPO**, EPOR, ERCC4, ERCC6L2, **ETV6**, F10, F11, F12, F13A1, F13B, **F2**, **F5**, F7, **F8**, **F9**, FANCA, FANCB, FANCC, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, FANCI, FANCL, FANCM, FGA, FGB, FGG, FLNA, G6PC3, **G6PD**, **GATA1**, **GATA2**, GFI1, GLRX5, GPI, GP1BA, GP1BB, GP9, HAX1, **HBA1**, **HBA2**, **HBB**, HIF3A, HK1, HSPA9, ITGA2B, ITGB3, JAGN1, KCNN4, KIF23, LYST, MECOM, **MT-ND1**, **MT-ND5**, **MT-TL1**, **MYH9**, NBN, NDUFB11, NF1, NT5C3A, **PALB2**, PARN, PAX5, PFKM, PGK1, PIEZO1, PKLR, **PLG**, POLG, **POT1**, PRF1, **PROC**, **PROS1**, PTPN11, PUS1, RAB27A, RAD51, RAD51C, REV7, RFWD3, **RHAG**, RPL11, RPL35A, RPL5, RPS10, RPS17, RPS19, RPS24, RPS26, RPS29, RPS7, RRM2B, **RTEL1**, **RUNX1**, **SAMD9**, **SAMD9L**, SBDS, **SERPINC1**, **SH2D1A**, **SLC2A1**, **SLC25A38**, SLC37A4, SLC4A1, SLX4, SPTA1, SPTB, SRP54, STX11, STXBP2, **TAZ**, **TCIRG1**, **TERC**, **TERT**, **THBD**, TINF2, TMPRSS6, TPI1, **TP53**, TSR2, UBE2T, UNC13D, VHL, **VPS13B**, **VPS45**, **VWF**, **WAS**, **XIAP**, XRCC2, YARS2.* |
| PAH001 | **Panel de anemias hereditarias, trastornos del eritrocito y esferocitosis hereditaria**<br>49 genes.<br>Evalúa hemoglobinopatías, talasemias, esferocitosis y membranopatías hereditarias, enzimopatías eritrocitarias, anemias sideroblásticas, diseritropoyesis congénitas, aplasias puras de serie roja (Diamond-Blackfan) y defectos mitocondriales del eritrocito.<br>**Indicaciones:** Anemia hemolítica congénita, ictericia neonatal prolongada o esplenomegalia inexplicable, esferocitos en sangre periférica con prueba de Coombs directa negativa, microcitosis refractaria a hierro, **anemia macrocítica arregenerativa o eritroblastopenia congénita (sospecha de Diamond-Blackfan)**, sospecha de citopatía mitocondrial con afectación hematológica o sospecha de hemoglobinopatía estructural. | *__ALAS2__, ANK1, __ATRX__, CDAN1, CDIN1, EPB41, EPB42, __G6PD__, __GATA1__, GLRX5, GPI, __HBA1__, __HBA2__, __HBB__, HK1, HSPA9, KCNN4, KIF23, __MT-ND1__, __MT-ND5__, __MT-TL1__, NDUFB11, NT5C3A, PFKM, PGK1, PIEZO1, PKLR, PUS1, __RHAG__, RPL11, RPL35A, RPL5, RPS10, RPS17, RPS19, RPS24, RPS26, RPS29, RPS7, SEC23B, __SLC2A1__, __SLC25A38__, SLC4A1, SPTA1, SPTB, TMPRSS6, TPI1, TSR2, YARS2.* |
| PEH001 | **Panel de eritrocitosis hereditaria**<br>11 genes.<br>Evalúa eritrocitosis persistente de inicio temprano o familiar, alteraciones de la afinidad por el oxígeno y metahemoglobinemias congénitas.<br>**Indicaciones:** Policitemia o eritrocitosis persistente sin causa secundaria aparente, historia familiar de hematocrito elevado, o cianosis central con saturación normal y methemoglobinemia<br>**Nota clínica:** Antes del estudio genético se recomienda descartar causas secundarias de eritrocitosis. | *BPGM, __CYB5R3__, EGLN1, EPAS1, EPOR, __EPO__, HIF3A, __HBA1__, __HBA2__, __HBB__, VHL.* |
| PFM001 | **Panel de falla medular hereditaria y síndromes de inestabilidad cromosómica**<br>55 genes.<br>Evalúa aplasia medular, pancitopenia inexplicada persistente, anemia hiporregenerativa temprana y síndromes de inestabilidad genómica (Fanconi, Diamond-Blackfan, biología telomérica y ataxia-telangiectasia).<br>**Indicaciones:** Pancitopenia o falla medular de inicio temprano, malformaciones congénitas asociadas (esqueléticas, radiales, cutáneas o renales), talla baja, retraso del desarrollo o historia familiar de aplasia medular o cánceres hematológicos tempranos. | *ACD, ATM, ATR, __BLM__, __BRCA1__, __BRCA2__, BRIP1, DKC1, DNAJC21, EFL1, ERCC4, ERCC6L2, FANCA, FANCB, FANCC, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, FANCI, FANCL, FANCM, __GATA1__, GATA2, MECOM, NBN, __PALB2__, PARN, POLG, RAD51, RAD51C, REV7, RFWD3, RPL11, RPL35A, RPL5, RPS10, RPS17, RPS19, RPS24, RPS26, RPS29, RPS7, RRM2B, RTEL1, __SAMD9__, __SAMD9L__, SBDS, SLX4, __TERC__, __TERT__, TINF2, TSR2, UBE2T, XRCC2.* |

| Código | Nombre de la prueba | Genes propuestos |
|---|---|---|
| PPG001 | **Panel de predisposición germinal a neoplasias hematológicas**<br>17 genes.<br>Evalúa predisposición hereditaria a síndromes mielodisplásicos (SMD), leucemias agudas familiares y neoplasias hematológicas múltiples de inicio a edad inusual y trastornos de la biología telomérica con transformación mieloide.<br>**Indicaciones:** Leucemia aguda o síndrome mielodisplásico familiar, presentación a edad inusual, trombocitopenia hereditaria previa a SMD, o antecedentes de múltiples neoplasias en la familia. | ***ANKRD26***, *CBL*, ***CEBPA***, ***DDX41***, *ETV6*, ***GATA2***, *NF1*, *PAX5*, ***POT1***, *PTPN11*, ***RTEL1***, ***RUNX1***, ***SAMD9***, ***SAMD9L***, ***TERC***, ***TERT***, ***TP53***. |
| PTHM001 | **Panel de trombofilia hereditaria y microangiopatías trombóticas hereditarias**<br>20 genes.<br>Evalúa causas genéticas de tromboembolismo venoso (TEV) y de microangiopatías trombóticas, incluyendo Púrpura Trombocitopénica Trombótica (PTT) congénita y Síndrome Urémico Hemolítico atípico (aHUS).<br>**Indicaciones:** Tromboembolismo venoso recurrente o en menores de 50 años, trombosis en sitios inusuales (mesentérica, cerebral), historia familiar sólida de trombofilia, o presentación con microangiopatía trombótica (anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia y falla renal) de inicio temprano o recurrente sin causa lúpica, infecciosa o autoinmune evidente. | ***ADAMTS13***, *C3*, *CD46*, ***CFB***, ***CFH***, ***CFI***, *CFHR1*, *CFHR3*, *CFHR5*, *DGKE*, ***F2***, ***F5***, *FGA*, *FGB*, *FGG*, ***PLG,*** *PROC*, *PROS1*, ***SERPINC1***, ***THBD.*** |
| PTHH001 | **Panel de trastornos hereditarios de la hemostasia y diátesis hemorrágicas y trombocitopenias congénitas**<br>22 genes.<br>Evalúa coagulopatías congénitas graves, deficiencias de factores de la coagulación, trastornos hereditarios de la función plaquetaria (plaquetopatías) y síndromes de trombocitopenia hereditaria con riesgo mieloide<br>**Indicaciones:** Sangrado mucocutáneo desproporcionado, hematomas recurrentes, hemartrosis espontáneas, sangrado postquirúrgico severo, antecedentes familiares de hemofilia o von Willebrand, o estudio de trombocitopenia congénita / macrothrombocitopenia familiar. | *CTN1*, ***ANKRD26***, ***ETV6***, *F10*, *F11*, *F12*, *F13A1*, *F13B*, ***F2***, ***F5***, *F7*, ***F8***, ***F9***, *FLNA*, *GP1BA*, *GP1BB*, *GP9*, *ITGA2B*, *ITGB3*, ***MYH9***, ***RUNX1***, ***VWF***. |
| PNCC001 | **Panel de neutropenias congénitas y citopenias asociadas a inmunodeficiencia**<br>28 genes.<br>Evalúa neutropenia congénita severa o cíclica, infecciones recurrentes, citopenias sindrómicas con hipopigmentación y sospecha de linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH) familiar y síndromes linfoproliferativos asociados.<br>**Indicaciones:** Neutropenia crónica severa desde la infancia, infecciones piógenas recurrentes, antecedentes familiares de citopenias, sospecha de HLH familiar, episodios de fallo hepático fulminante tras infección por VEB, o presentación con citopenias sindrómicas y dismorfias. | *AK2*, *AP3B1*, ***CSF3R***, *CXCR4*, *DNAJC21*, *EFL1*, *ELANE*, *G6PC3*, *GATA2*, *GFI1*, *HAX1*, *JAGN1*, *LYST*, *PRF1*, *RAB27A*, ***SH2D1A***, *SBDS*, *SLC37A4*, *SRP54*, *STX11*, *STXBP2*, ***TAZ***, ***TCIRG1***, *UNC13D*, ***VPS13B***, ***VPS45***, ***WAS***, ***XIAP***.<br>**Nota:** Para la evaluación integral de errores innatos de la inmunidad, inmunodeficiencias humorales complejas, autoinmunidad sistémica o perfiles amplios de autoinflamación, se sugiere consultar de forma complementaria el **Panel integrado de inmunología** y los módulos especializados en el catálogo de **Inmunología** |

## Consideraciones técnicas y de interpretación

**Nota:** Los genes resaltados en **negritas** dentro de los listados requieren atención técnica o interpretación clínica específica que se describe a continuación.

- **Convenciones y alcance.** Las listas incluyen genes principales y de diagnóstico diferencial seleccionados. Los genes resaltados en negritas requieren atención técnica o interpretación clínica específica. La interpretación depende del fenotipo, la herencia y el mecanismo de enfermedad. Una variante de significado incierto (VUS) no confirma un diagnóstico y un resultado negativo no excluye una causa genética

- **Cobertura y CNV.** El análisis de secuenciación y los algoritmos bioinformáticos aplicados permiten la detección de variantes de un solo nucleótido (SNV), indels y la inferencia de variaciones en el número de copias (CNV) a través de la evaluación de la profundidad de lectura (read-depth) o lecturas discordantes. Si bien esto permite identificar deleciones o duplicaciones de exones o genes completos, la resolución exacta de los puntos de quiebre (breakpoints) o de CNVs muy pequeños puede requerir validación técnica ortogonal (ej. microarreglo o MLPA). Esto es crítico en genes como *FANCA, HBA1/HBA2*, *HBB* y otros componentes de inestabilidad genómica.

- **Regiones complejas y globinas.** En *HBA1* y *HBA2* es necesario verificar la discriminación cuidadosa de secuencias homólogas, duplicaciones, triplicaciones y regiones reguladoras. **Nota técnica crítica:** Las deleciones $\alpha$-talásicas frecuentes (--SEA, --MED, $-\alpha^{3.7}$, $-\alpha^{4.2}$, etc.) y los reordenamientos extensos requieren metodologías específicas de CNV, gap-PCR o MLPA, ya que los pipelines convencionales de NGS por sí solos pueden arrojar falsos negativos o limitaciones de mapeo. En *HBB* se debe verificar la cobertura del promotor y de variantes de empalme pertinentes. En *SBDS* se requiere verificar la discriminación del pseudogén activo.

- **Falla medular, inestabilidad genómica y biología telomérica.** Ante sospecha clínica de anemia de Fanconi con exoma negativo, se debe valorar el estudio de fragilidad cromosómica con DEB/MMC en linfocitos o fibroblastos. *TERC* requiere cobertura específica al tratarse de un gen no codificante de ARN. Asimismo, considerar la medición de longitud telomérica por flow-FISH cuando el fenotipo lo oriente.

- **Enfermedades mitocondriales y mtDNA en hematología** Las deficiencias mitocondriales nucleares (como POLG o RRM2B) y las variantes puntuales en los genes codificados en el ADN mitocondrial (*MT-ND1, MT-ND5, MT-TL1*) se asocian a citopenias, membranopatías y anemias sideroblásticas. Sin embargo, ante sospecha clínica de síndrome de Pearson (anemia sideroblástica infantil con disfunción pancreática) o deleciones extensas, el diagnóstico requiere la búsqueda de grandes reordenamientos o deleciones únicas del mtDNA mediante algoritmos bioinformáticos específicos o análisis de mitogenoma completo.

- **Predisposición germinal y origen somático.** En los paneles de predisposición a neoplasias hematológicas y síndromes mielodisplásicos, un hallazgo en sangre periférica o médula ósea (particularmente en genes como *TP53*, *RUNX1*, *SAMD9* o *SAMD9L*) puede corresponder a una variante somática clonal (hematopoyesis clonal de potencial indeterminado - CHIP, o clonalidad maligna subyacente). Para confirmar de manera fehaciente el carácter germinal hereditario, es indispensable realizar el estudio confirmatorio en fibroblastos cutáneos cultivados u otro tejido no hematopoyético.

- **Trombofilia y variantes no codificantes.** En trombofilia hereditaria, se debe verificar la cobertura explícita de las variantes F5 Leiden (c.1691G>A) y F2 G20210A (localizada en la región 3' UTR), interpretando los hallazgos en conjunto con los perfiles funcionales correspondientes.

**Póngase en contacto con nosotros llamando al número 55-9191-2016 o visite *www.g3nomics360.com* para obtener más información sobre nuestros estudios y servicios.**

**Mtro. Javier Lozolla | j.lozolla@g3nomics360.com**