

Diagnóstico del síndrome aHUS Análisis genético mediante secuenciación masiva (NGS) de genes del complemento

Foro de diálogo en Hematología
ASEBIO, 19 de marzo de 2013

Hemolítico Urémico Atípico (aHUS)

- Características de la enfermedad:
 - Anemia hemolítica
 - Trombocitopenia
 - Fallo renal causado por trombosis plaquetaria en la microcirculación del riñón y de otros órganos
- Tipos:
 - Típico: causado por agentes infecciosos del tipo E.Coli
 - Atípico: puede ser genético, adquirido o idiopático (de causa desconocida) La edad de inicio puede variar entre la infancia y la edad adulta. Aproximadamente el 60% de aHUS debido a causa genética progresan hacia un enfermedad renal terminal
- Diagnóstico / Análisis:
 - Se considera “genético” cuando dos o mas miembros de la misma familia están afectados por la enfermedad con al menos 6 meses de diferencia y se ha excluido la exposición a agentes infecciosos desencadenantes o cuando la mutación causante de la enfermedad es identificada en uno de los 9 genes en los cuales se han asociado con aHUS, independientemente de la historia familiar.

Genes

- CFH (complement factor H) - 30% de aHUS
- CD46 (MCP) (membrane cofactor protein) - 12%
- CFI (complement factor I) - 5%-10%
- CFB (complement factor B) - 1-4%
- C3 (third component of complement C3) - 5%
- THBD (thrombomodulin) - 3-5%

Herencia autosómica dominante o recesiva

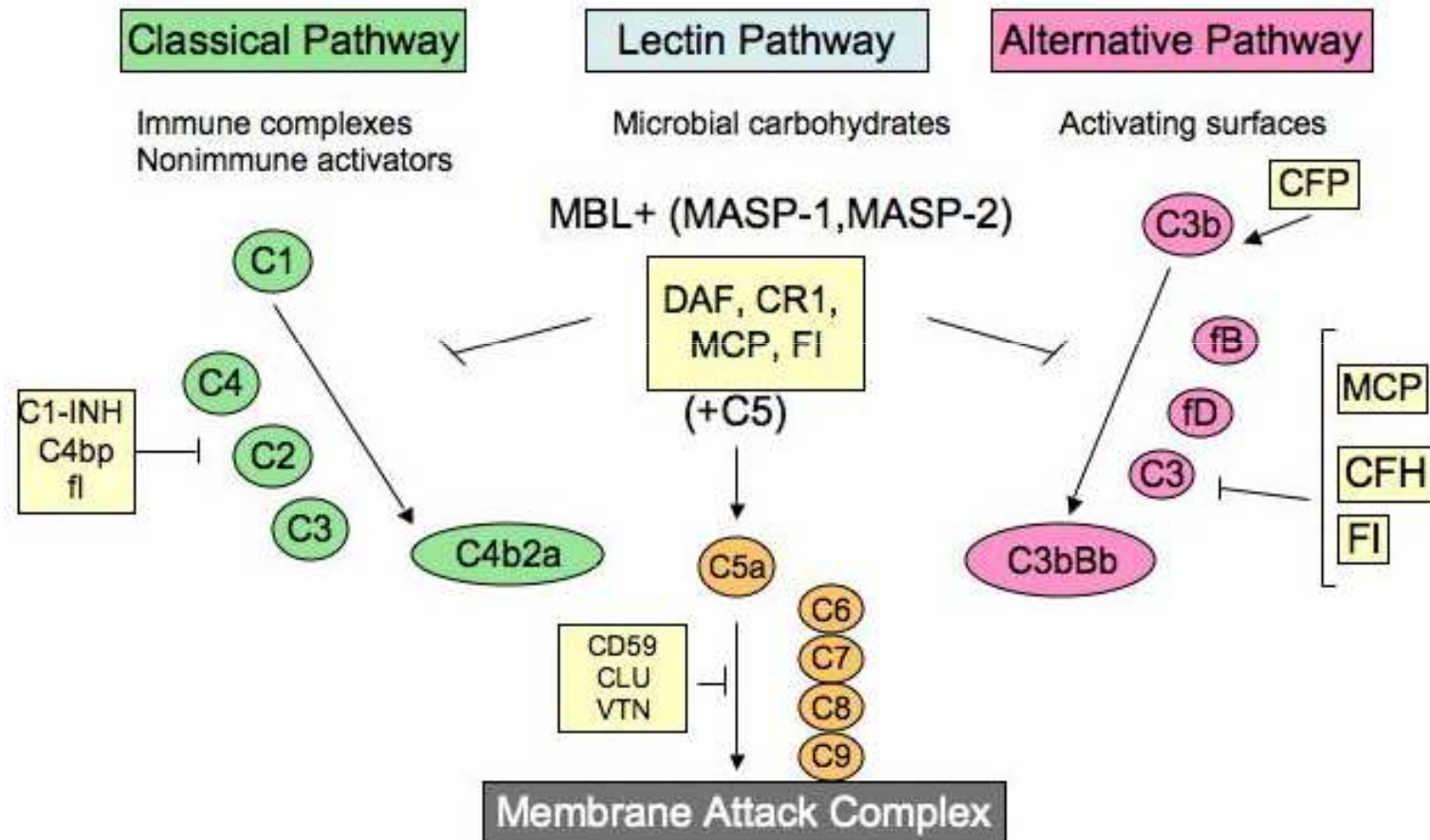
Polimorfismos: CNVs (Copy Number Variations)

- Δ CFHR3-CRHR1
 - homocigosis en 3% población caucásica
 - 3 veces mas común en aHUS

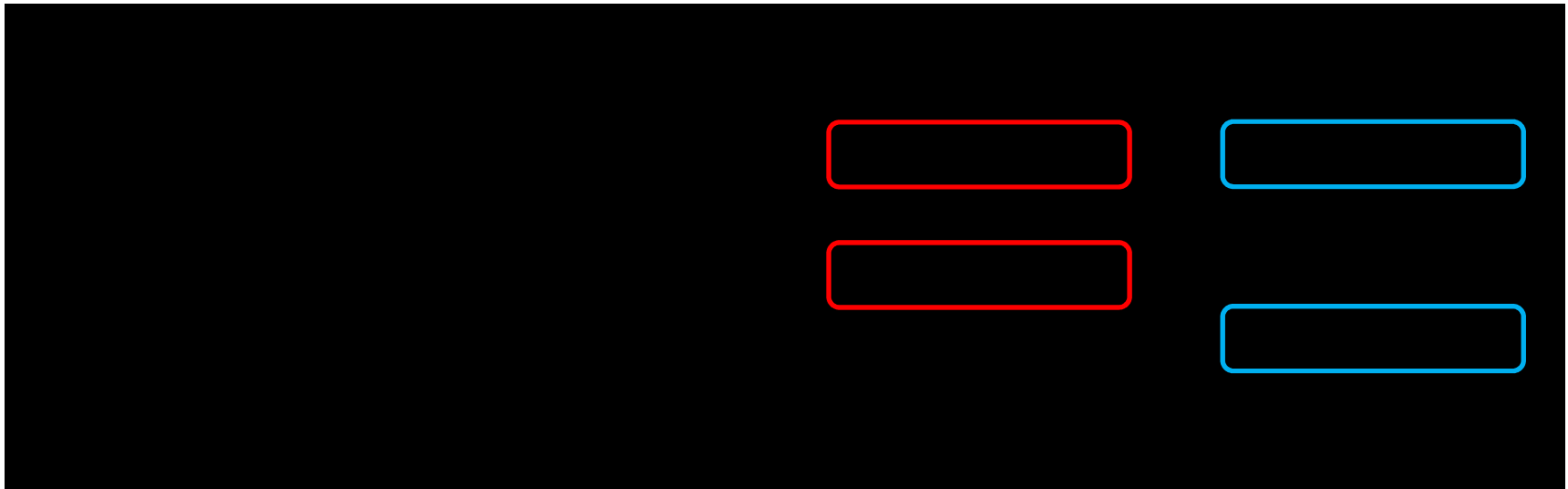
- Δ CFHR1-CFHR4
 - segunda delección mas común

- 5-10% de aHUS

Vías de actuación aHUS



Clínica asociada a cada gen



Trombocitopenia trombótica púrpura (TTP)

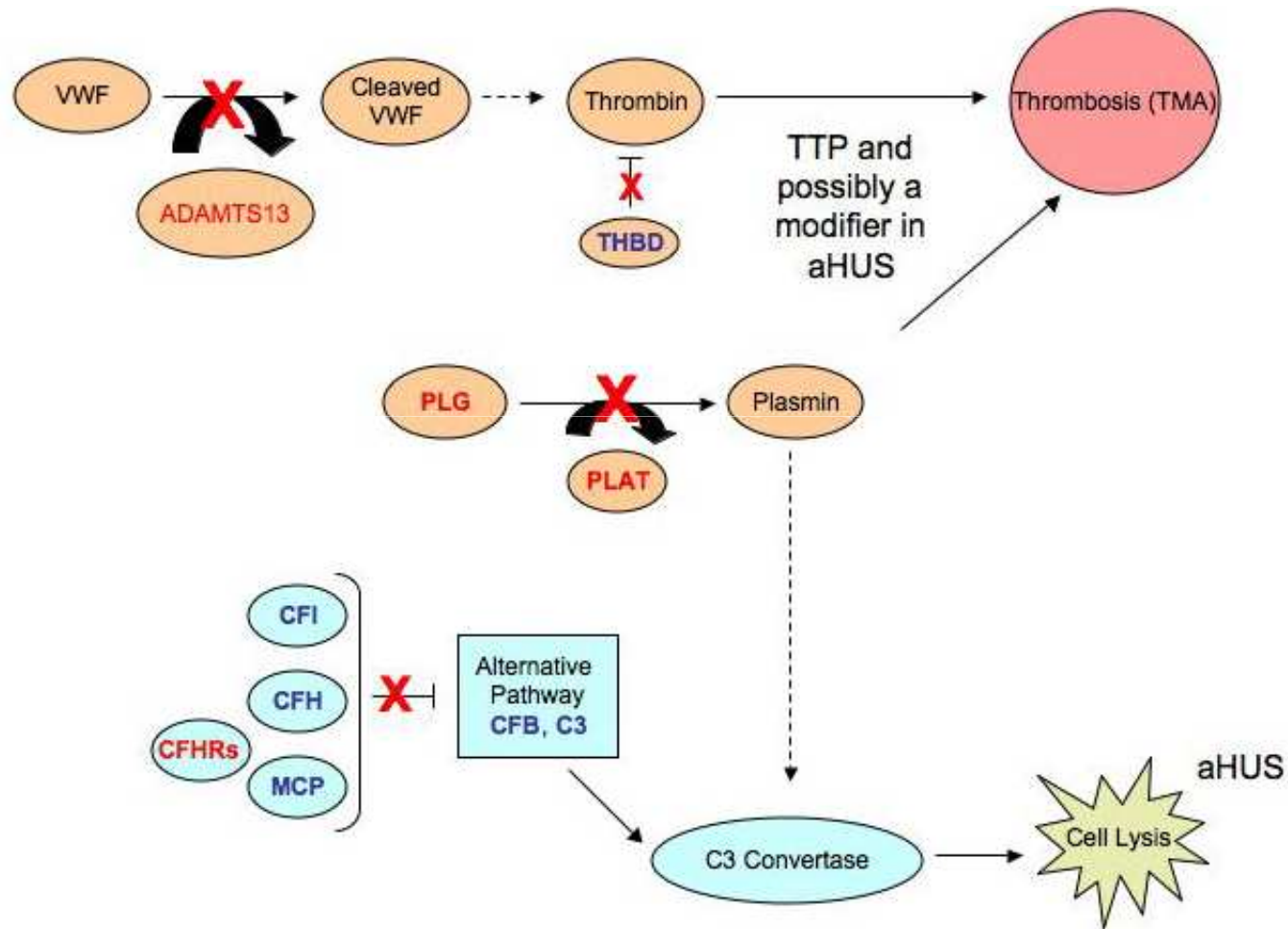
- Características de la enfermedad:
 - Trombocitopenia (manchas violáceas)
 - Hemolisis prematura – Anemia hemolítica
 - Los coágulos afectan principalmente al cerebro, riñón y corazón, provocando incluso problemas neurológicos (cambios de personalidad, dolor de cabeza, confusión, habla entrecortada), fiebre, función renal anormal, dolor abdominal, y problemas cardiacos.
- Tipos:
 - Adquirida. Inicio en la adolescencia o edad adulta. Síntomas en episodios únicos.
 - Familiar o congénita. Es mucho más rara. Inicio en la infancia. Signos y síntomas frecuentemente son recurrentes.
- Diagnóstico / Análisis:
 - Disminución de niveles de proteína ADAMST13
 - Mutaciones en *ADAMTS13*

Gen

- *ADAMTS13*

Herencia autosómica recesiva

Vías de actuación TTP



Telangiectasia hemorrágica hereditaria (HHT)

- Características de la enfermedad:
 - Malformaciones arteriovenosas
 - Hemolisis prematura – Anemia hemolítica
 - Los coágulos afectan principalmente al cerebro, riñón y corazón, provocando incluso problemas neurológicos (cambios de personalidad, dolor de cabeza, confusión, habla entrecortada), fiebre, función renal anormal, dolor abdominal, y problemas cardiacos.
- Diagnóstico / Análisis:
 - Clínico: Epistaxia, telangiectasias cutáneas o en mucosas, malformaciones arteriovenosas viscerales, historia familiar
 - Genética: Mutaciones puntuales y deleciones en ENG, ACVRL1 (ALK1) o SMAD4 – 75% de HHT

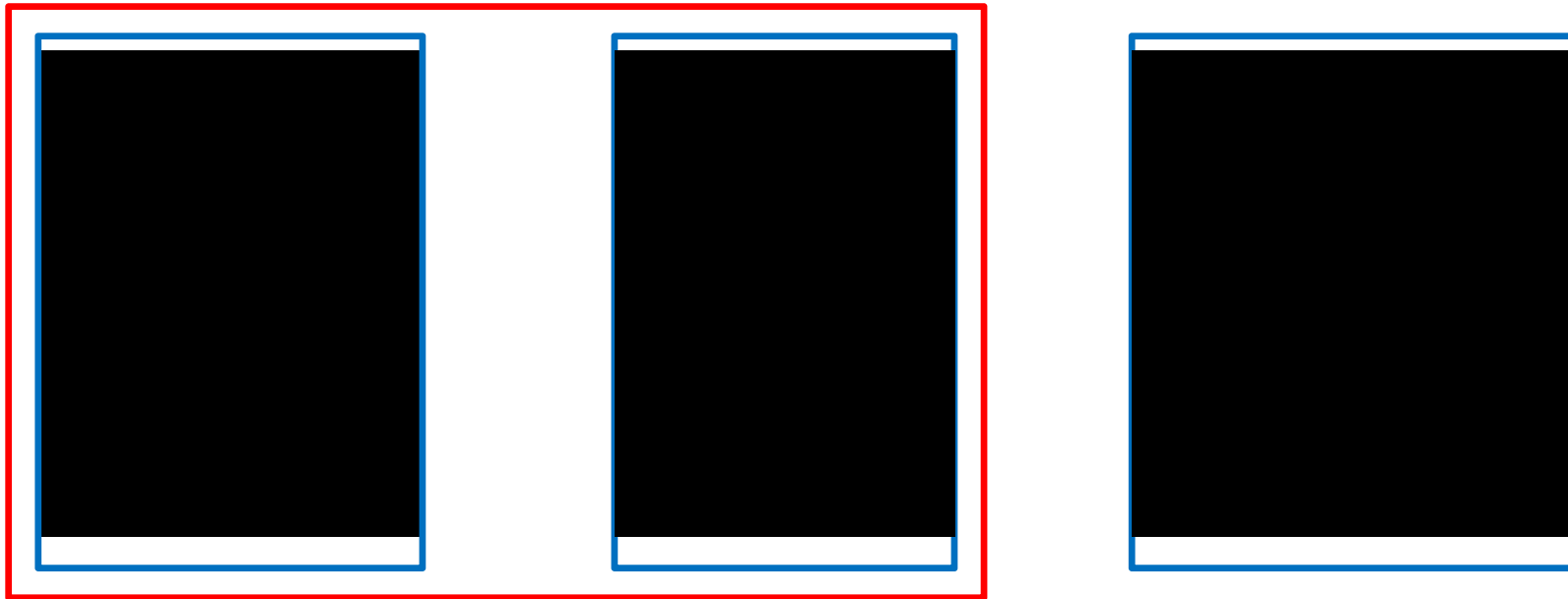
Genes

- *ENG* (endoglina)
- *ACVRL1* (*ALK1*) (ankirina)
- *SMAD4* (*MADH4*)

Herencia autosómica dominante

Plataformas actuales

Detección de mutaciones



Next Generation Sequencing (NGS): secuenciación masiva (10 genes)

