



Estudios dirigidos y familiares

Ana Bustamante Aragonés
&
Maria José Trujillo Tiebas

Servicio de Genética
Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz

14 Noviembre 2018



CONSULTA DE GENÉTICA

Historia Clínica

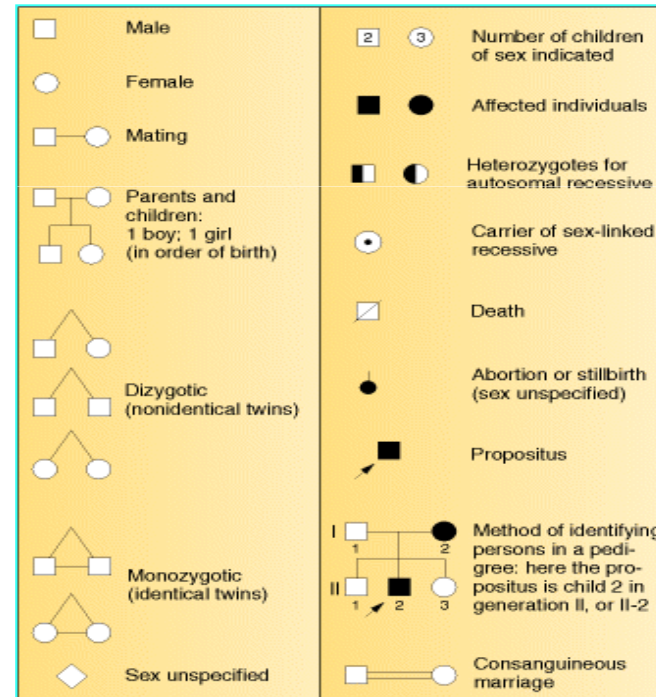
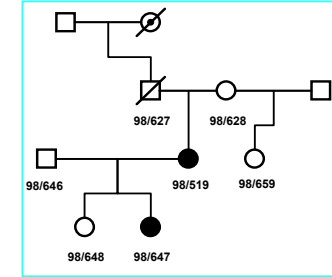
- Datos clínicos

Antecedentes familiares

- Árbol genealógico
- Edad de los padres
- Consanguinidad
- Origen geográfico

Distintos modelos de herencia

- Autosómico Dominante
- Autosómico Recesivo
- Ligada al cromosoma X
- Herencia mitocondrial
- Distintos riesgos en la descendencia
- Distintos abordajes técnicos
- Distintos ASESORAMIENTOS GENÉTICOS



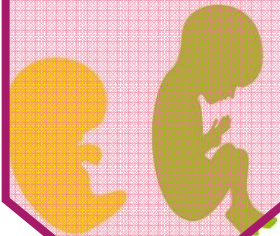
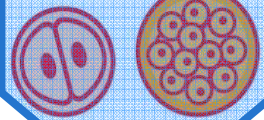


MOMENTO DE ESTUDIO

Preimplantacional

Prenatal

Postnatal





TIPOS DE PRUEBAS Y ESTRATEGIAS DIAGNÓSTICAS

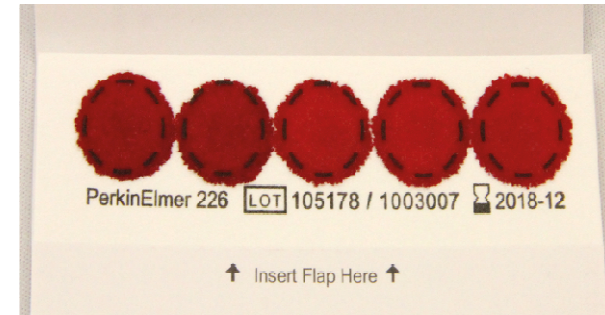
Pruebas de Genética Clínica:

- **Pre-implantacional** Estudio de embriones
- **Prenatal** Conviene realizar estudio previo a los padres
- **Prenatal NO invasivo diagnóstico** ADN fetal en sangre materna
- **Postnatal**: De confirmación diagnóstica
- **Postnatal**: De portadores.
- **Posnatal**: Predictivo En menores legales sólo si beneficio del paciente

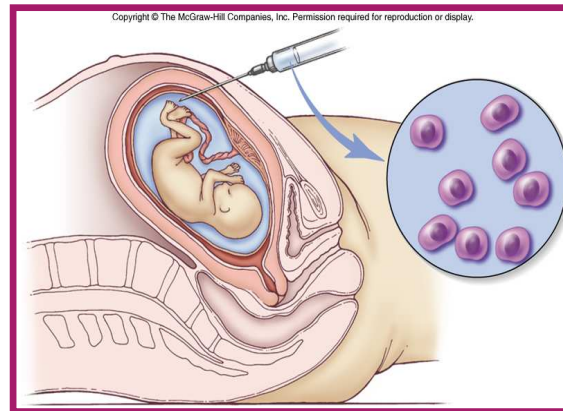
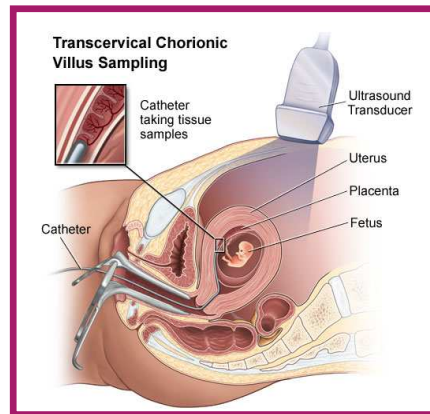


TIPO DE MUESTRA

Postnatal



Prenatal

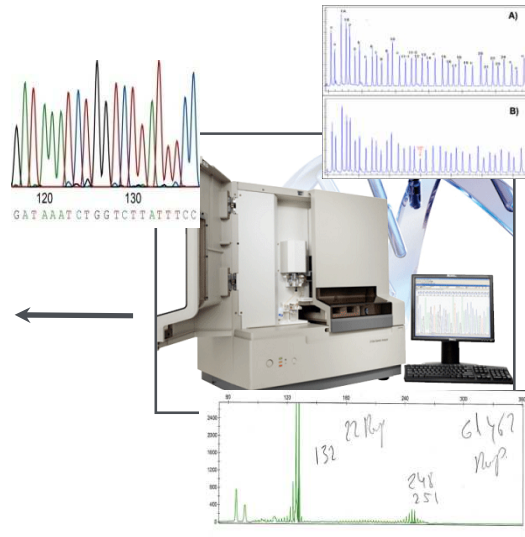
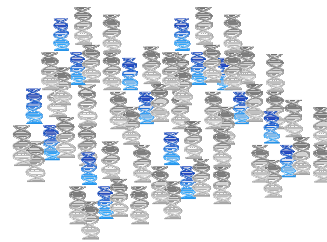
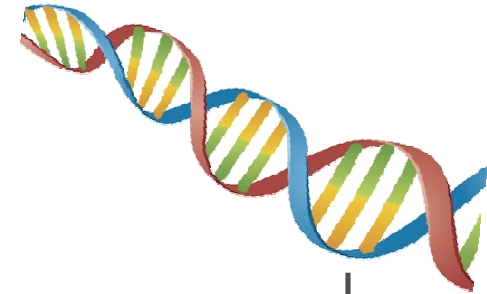


Preimplantacional





METODOLOGÍA GENERAL





TIPOS DE PRUEBAS Y ESTRATEGIAS DIAGNÓSTICAS

Pruebas de Genética Clínica:

- **Pre-implantacional** Estudio de embriones
- **Prenatal** Conviene realizar estudio previo a los padres
- **Prenatal NO invasivo diagnóstico** ADN fetal en sangre materna
- **Postnatal**: De confirmación diagnóstica
- **Postnatal**: De portadores.
- **Posnatal**: Predictivo En menores legales sólo si beneficio del paciente

Estrategia:

- Estudio indirecto
- Estudio directo



ESTUDIO DIRECTO



ESTUDIO INDIRECTO



Marcadores STR

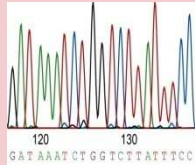
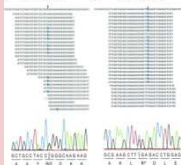
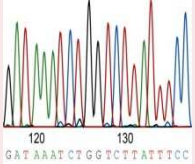
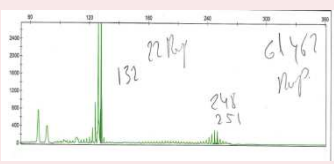
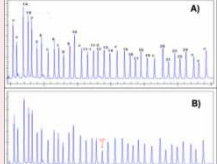
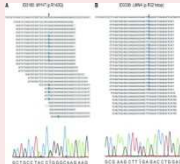
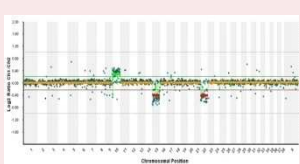
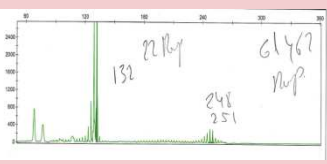
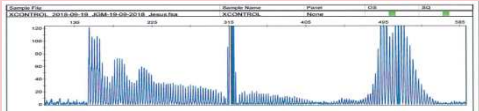
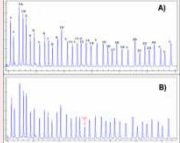

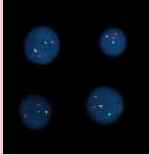
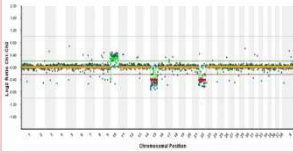


Hospital General de Villalba

Comunidad de Madrid

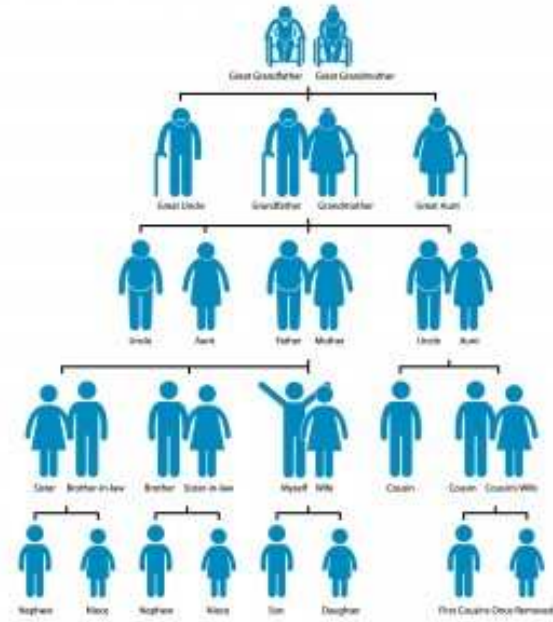


TÉCNICAS SEGÚN LA ALTERACIÓN GENÉTICA ESTUDIO DIRECTO

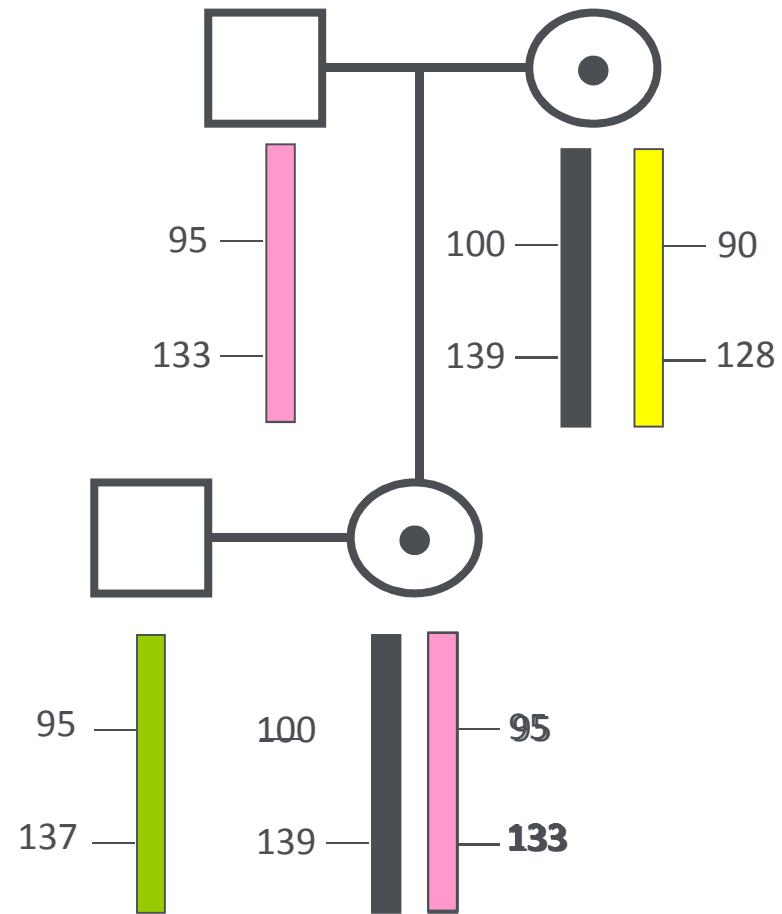
TIPO DE ALTERACIÓN GENÓMICA	TÉCNICA DE ELECCIÓN
Cambio puntual	 
Delección/ Duplicación/ Inserción	    
Mutación Dinámica (Expansión)	 
Errores de Imprinting	
Alteraciones cromosómicas	  



ESTUDIO INDIRECTO (familiar)



Marcadores STR



Estudio familiar de Haplotipos



Hospital General de Villalba

Comunidad de Madrid



DIAGNÓSTICO GENÉTICO POSTNATAL



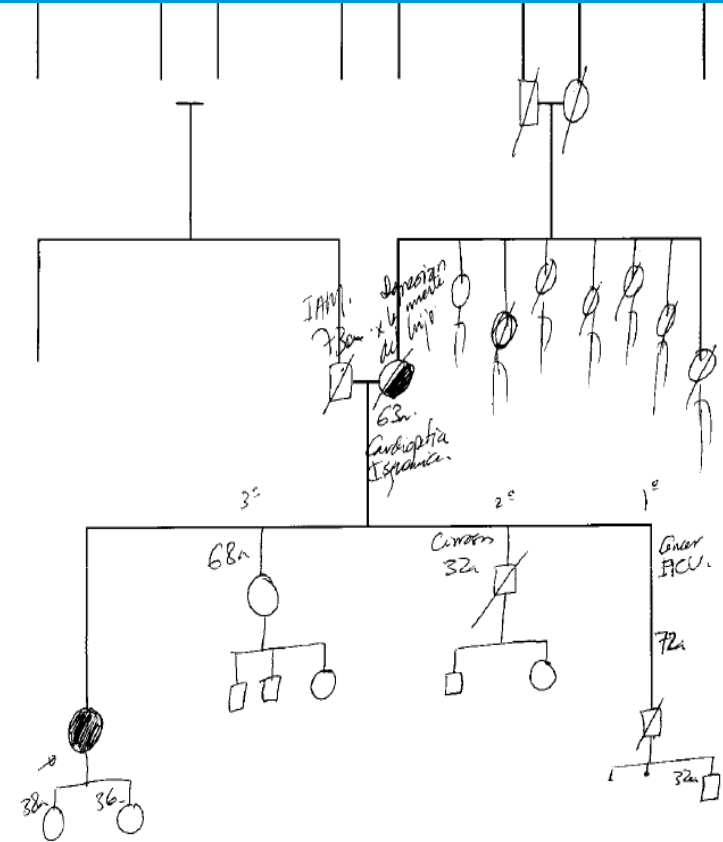


CASO CLÍNICO

- Mujer de 63 años
- Sin antecedentes familiares de interés
- En seguimiento por Neurología
- Desde hace al menos dos años la paciente presenta movimientos anormales en el cuerpo que le cuesta controlar (describe tics, inquietud psicomotora, movimientos de extremidades y tronco) y que han ido empeorando de manera progresivo
- Refiere pérdida de 10 Kg en 8 meses
- Cuadro de inestabilidad, disartria, pérdida de memoria reciente

Se solicita:

- Estudio de **Huntington**, si es negativo **FRATAX** y si negativo estudio de **SCA**.





ENFERMEDAD DE HUNTINGTON

- Enfermedad neurodegenerativa
- Herencia autosómica dominante
- Carácter progresivo e irreversible
- Signos característicos:

Corea

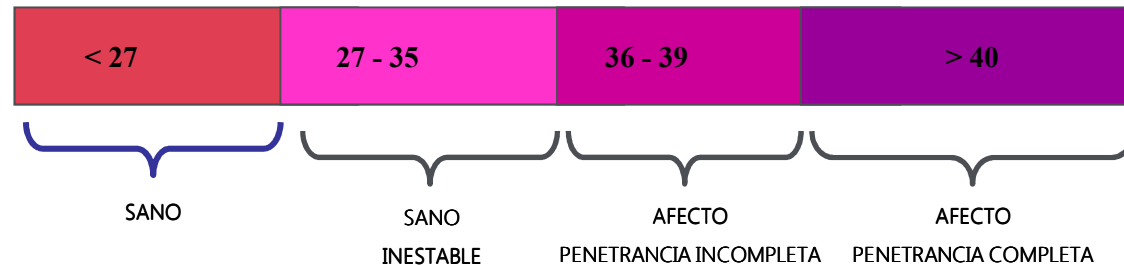
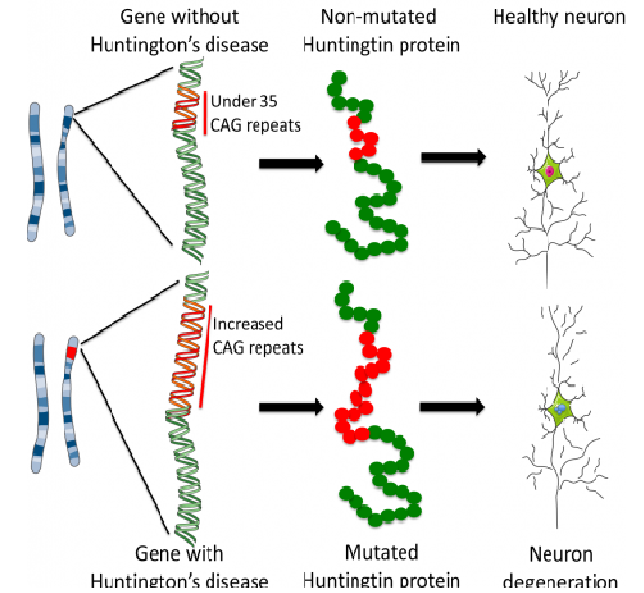
Rigidez

Demencia progresiva

- Anticipación genética/Inestabilidad: **Mutación Dinámica**
- Edad de comienzo muy variable (10-60 años) existiendo casos juveniles
- 5/100.000

Gen *IT15* (4p16.3)

Repeticiones CAG



Rango de repeticiones en el gen *IT15*:

- Sano: <27 repeticiones
- Sano (alelos inestables): 27-35 repeticiones
- Afecto (Penetrancia incompleta*): 36-39 repeticiones
- Afecto (Penetrancia completa): desde 40 repeticiones

40% probabilidad de ser asintomático a los 65 años

30% probabilidad de ser asintomático a los 75 años

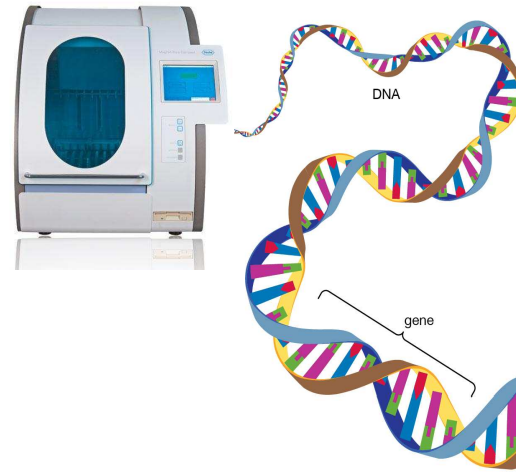


Hospital General de Villaalba

Comunidad de Madrid



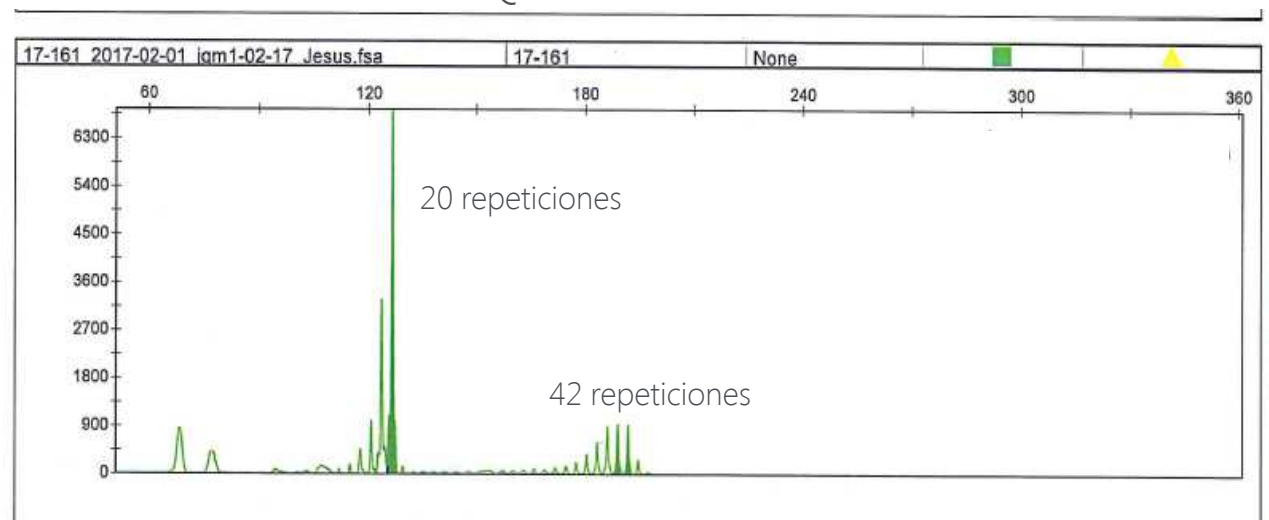
DIAGNÓSTICO GENÉTICO ENF. HUNTINGTON



QF-PCR

Rango de repeticiones en el gen *IT15*:

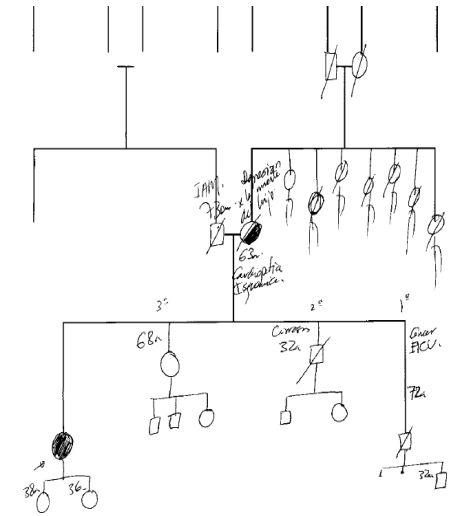
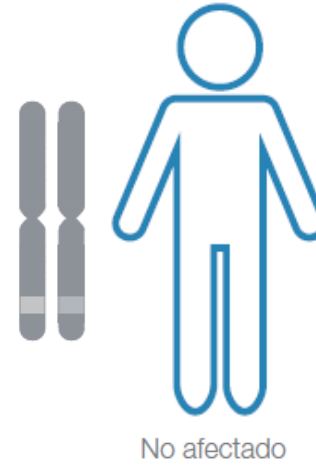
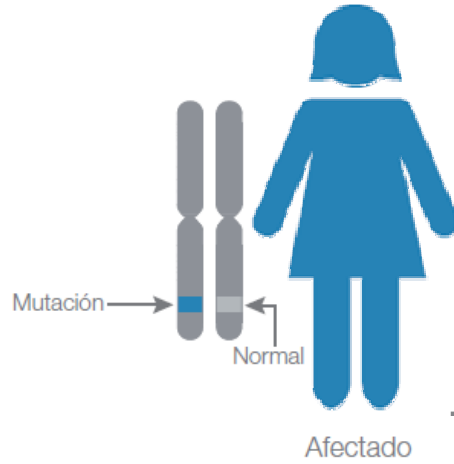
- Sano: <27 repeticiones
- Sano (alelos inestables): 27-35 repeticiones
- Afecto (Penetrancia incompleta*): 36-39 repeticiones
- Afecto (Penetrancia completa): desde 40 repeticiones



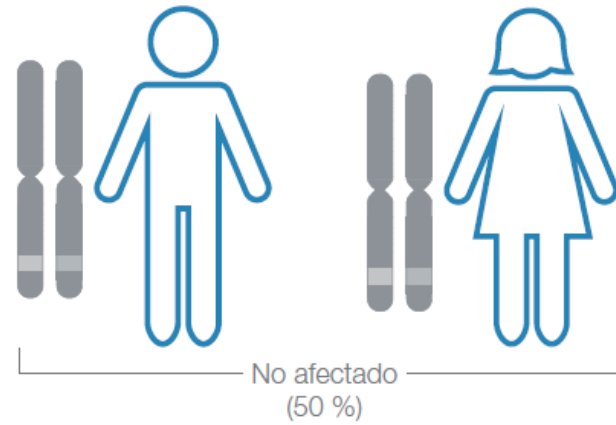
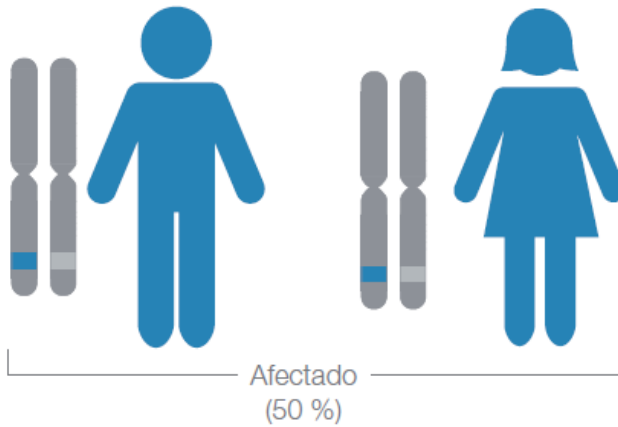


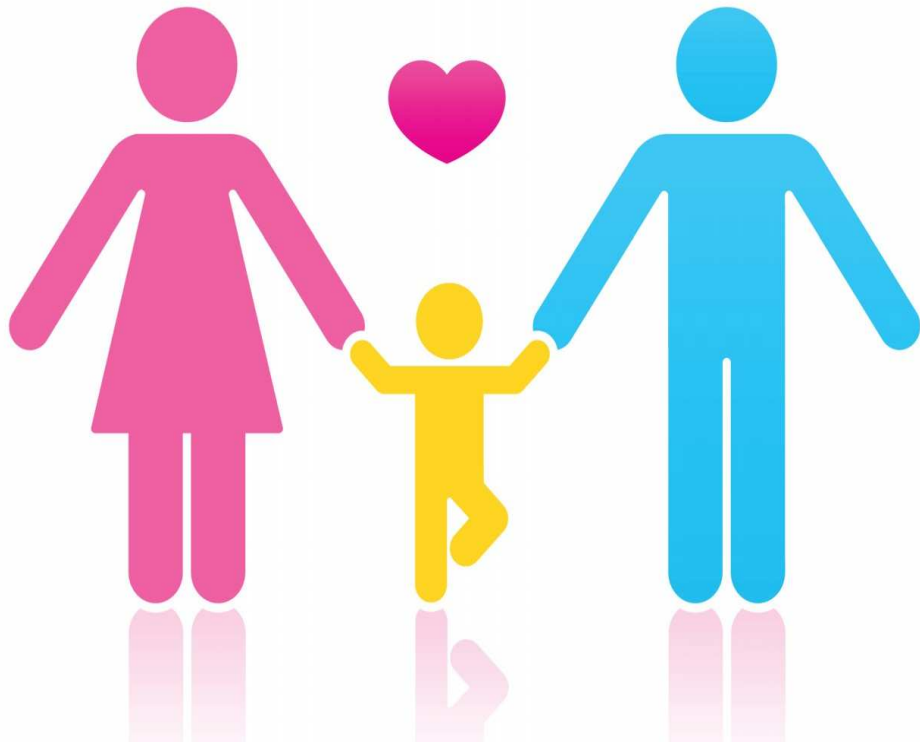
TIPO DE HERENCIA-IMPLICACIÓN EN LA FAMILIA

Progenitores



Hijos





Consulta de Asesoramiento Genético Reproductivo



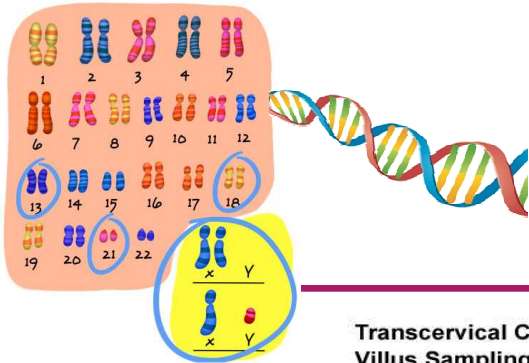
CONSULTA DE ASESORAMIENTO GENÉTICO REPRODUCTIVO

- Árbol Genealógico
- Valoración de la patología
- Riesgo para la descendencia
- Información sobre las diferentes opciones reproductivas a nivel clínico y administrativo
 - DP
 - DGP
 - DPNI
 - Donación de Gametos
- Tasas de éxito y riesgos de las diferentes opciones disponibles





DIAGNÓSTICO GENÉTICO PRENATAL CONVENCIONAL (INVASIVO)

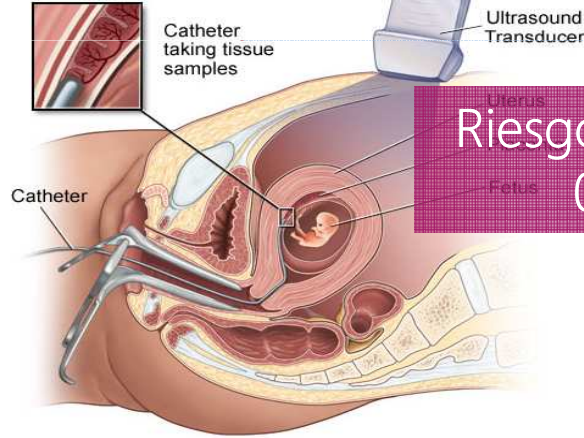


Estudio Genético

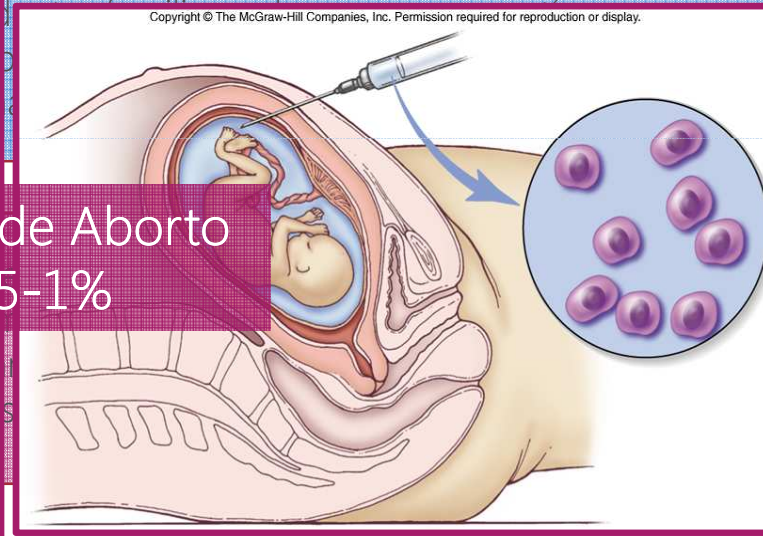
Estudio de cromosopatía:

- Índice de Riesgo Combinado (IRC) alterado
- Hallazgos ecográficos

Transcervical Chorionic Villus Sampling

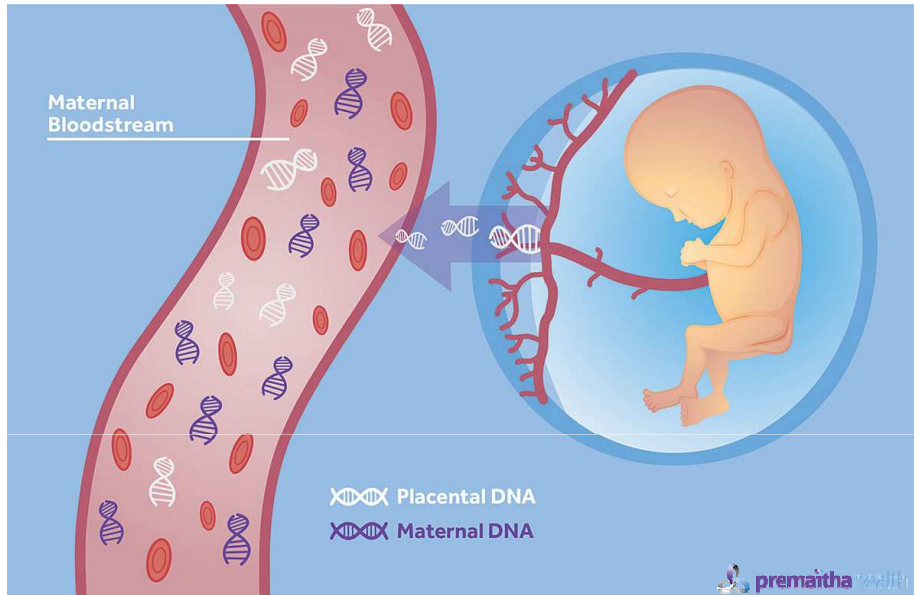


Riesgo de Aborto
0,5-1%





DIAGNÓSTICO GENÉTICO PRENATAL **NO INVASIVO**

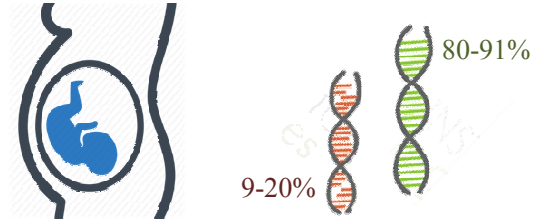


NIPT (Non Invasive Prenatal Testing)- CRIBADO de Aneuploidias frecuentes
NIPD (Non Invasive Prenatal Diagnosis)- DIAGNÓSTICO Prenatal NO Invasivo (DPNI)

Sangre Materna



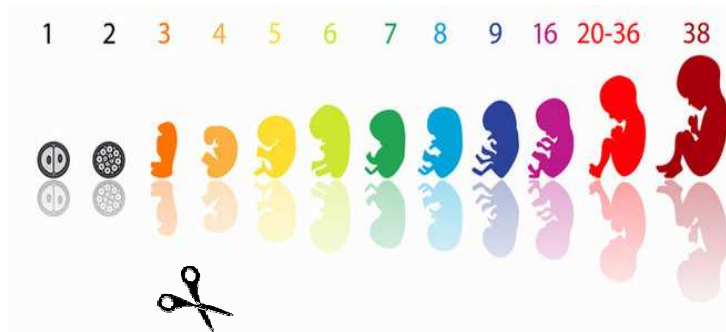
CARACTERÍSTICA DEL ADNf CIRCULANTE EN SANGRE MATERNA



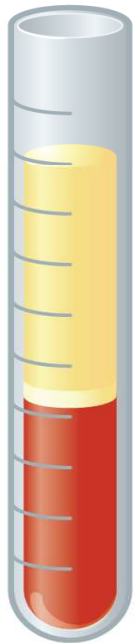
Mezcla de ADNs
(10% ADNf)



Secuencias de origen
paterno o *de novo*



Aumenta el % de ADNf
con la edad gestacional



ADN fragmentado



INDICACIONES GENERALES PARA DPNI EN SANGRE MATERNA

Determinación SEXO FETAL

Determinación factor RHD/KELL FETAL

DIAGNÓSTICO DE ENF. MONOGENICAS

- ✓ Portadores de enf. Genética ligada al sexo
- ✓ Gestantes RhD(-) o Kell2
- ✓ Portadores de enf. monogénica
- ✓ Confirmación de gestaciones post DGP





DETERMINACIÓN DEL SEXO FETAL

Enf. LIGADAS AL SEXO

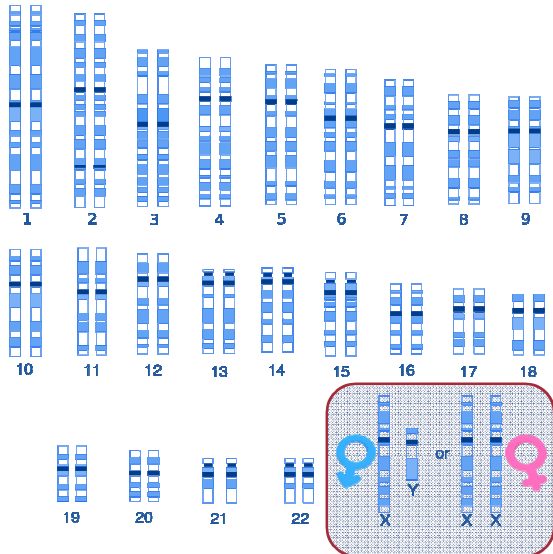
Haemophilia (2008), 1-6

DOI: 10.1111/j.1365-2516.2008.01670.x

Foetal sex determination in maternal blood from the seventh week of gestation and its role in diagnosing haemophilia in the foetuses of female carriers

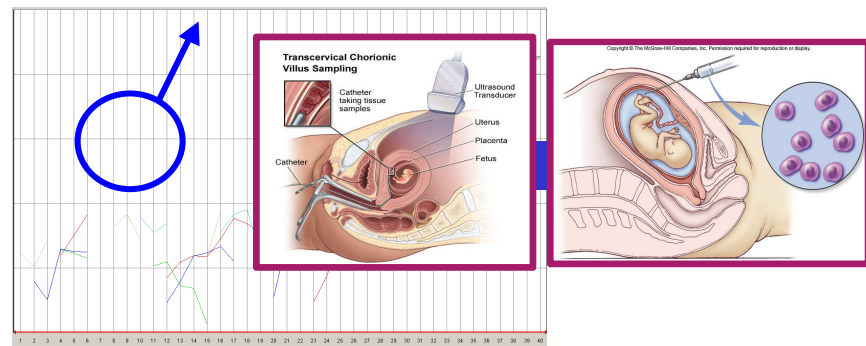
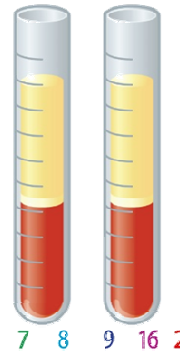
A. BUSTAMANTE-ARAGONES,* M. RODRIGUEZ DE ALBA,* C. GONZALEZ-GONZALEZ,* M. J. TRUJILLO-TIEBAS,* D. DIEGO-ALVAREZ,* E. VALLESPIN,* J. PLAZA,† C. AYUSO* and C. RAMOS*

*Department of Genetics, Fundacion Jimenez Diaz-Capio, CIBERER, Madrid, Spain; and †Department of Obstetrics and Gynaecology, Fundacion Jimenez Diaz-Capio, Madrid, Spain



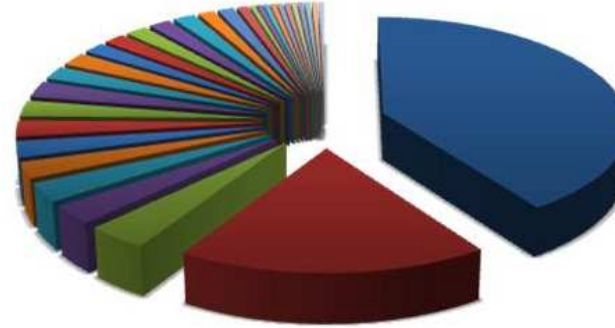
Autosomas

Cromosomas sexuales





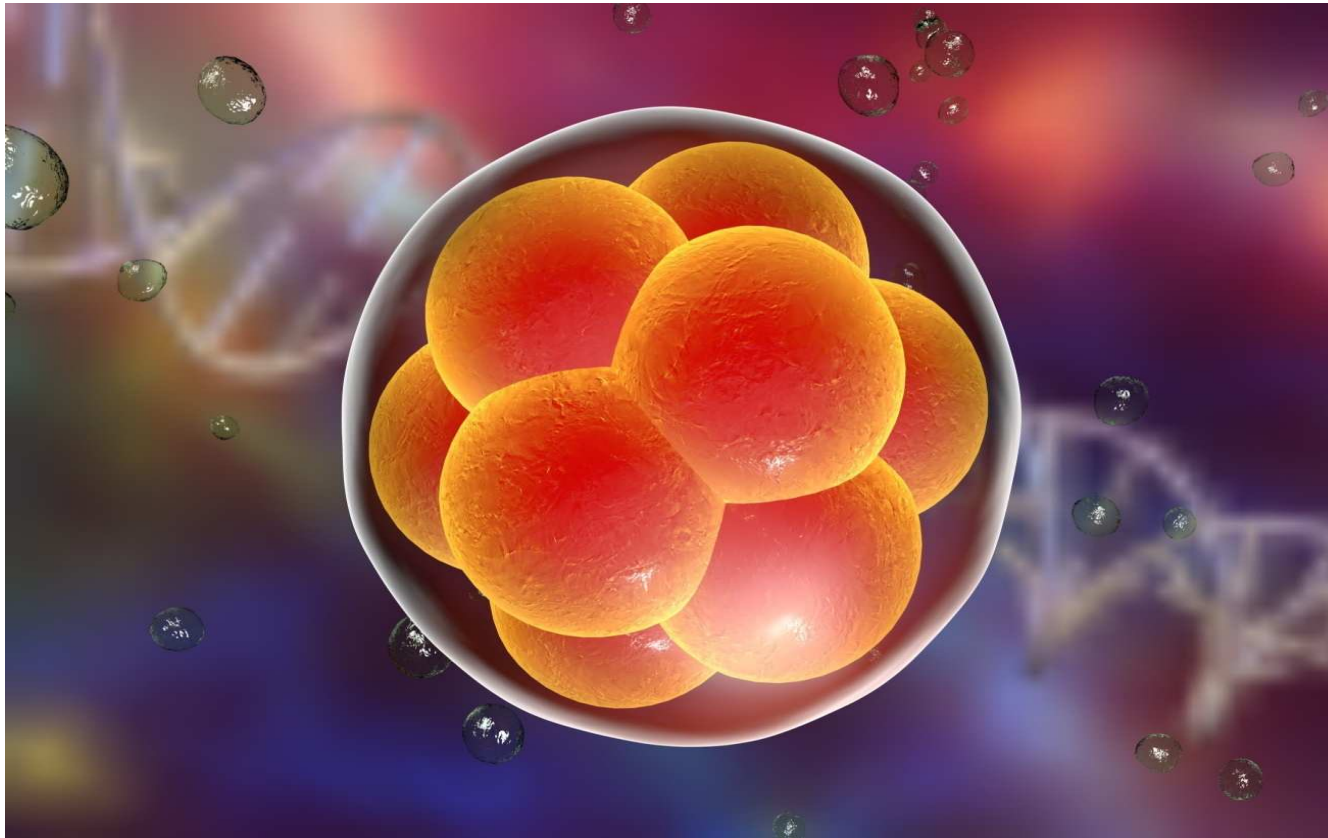
ENFERMEDADES LIGADAS AL SEXO



- Haemophilia
- CAH
- Retinoschisis
- Norrie Syndrome
- X-linked Retinitis Pigmentosa
- PGD-Confirmation
- Kennedy Disease
- Adenoleucodistrophy
- Menkes Disease
- Incontinentia Pigmenti
- Morris Syndrome
- X-linked Deafness
- X-linked Tubular Myopathy
- Bruton Syndrome
- X-linked Fabry Disease
- Dyskeratosis Congenita
- DMD/DMB
- Fragile X
- Hypophosphatemic dysplasia
- Agammaglobulinemia
- X-linked immunodeficiency
- Hunter Syndrome
- X-linked Ocular Albinism
- Ambiguous Genitalia
- X-linked Cardiomyopathy
- Barth Syndrome
- X-linked Mental Retardation
- Alport Syndrome
- Lowe Syndrome
- Androgen insensitivity Syndrome
- Ornithiltranscarbamilasa Deficiency

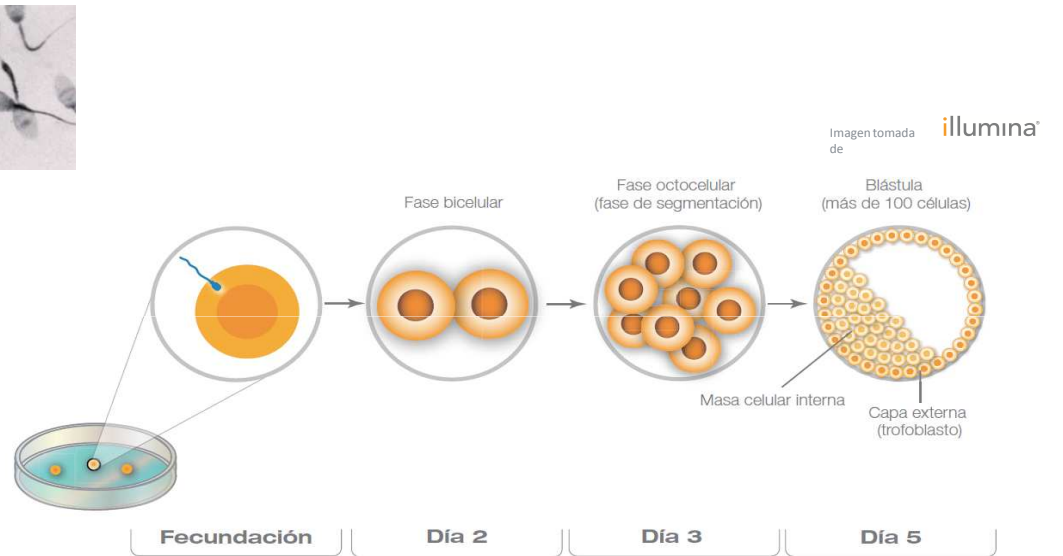
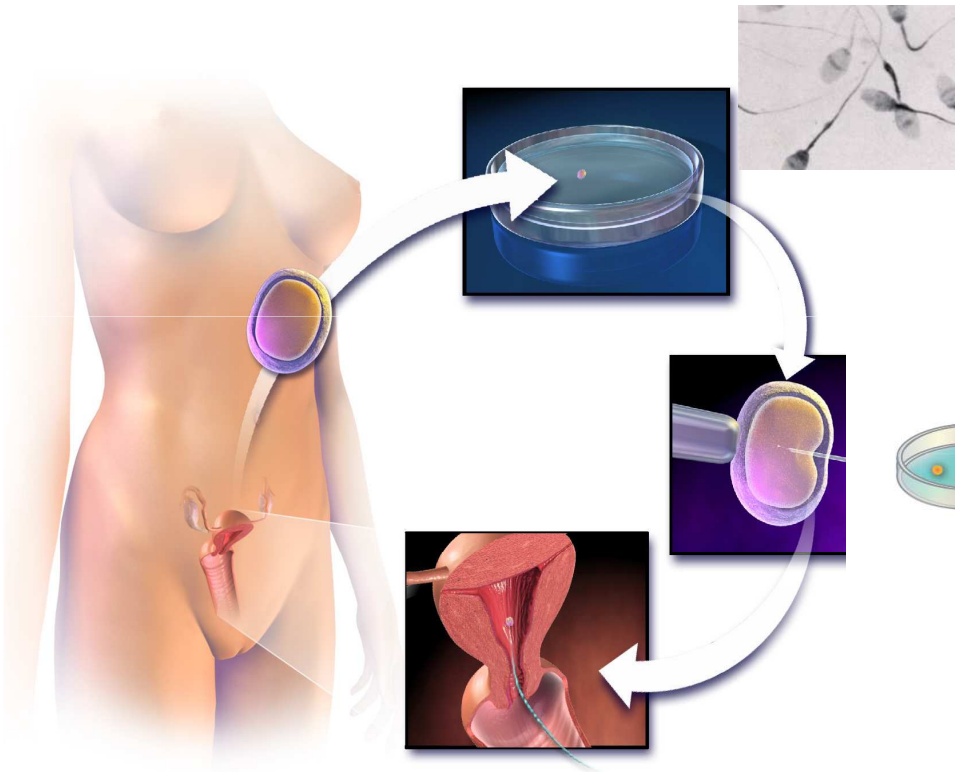


DIAGNÓSTICO GENÉTICO PREIMPLANTACIONAL (DGP)



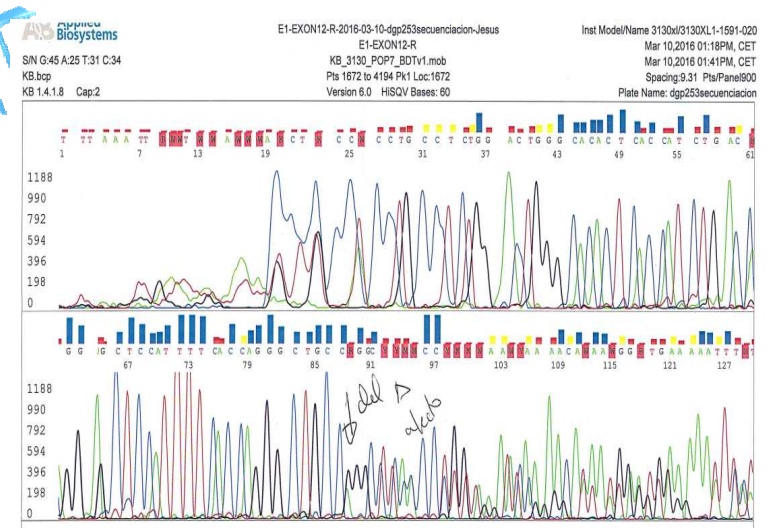
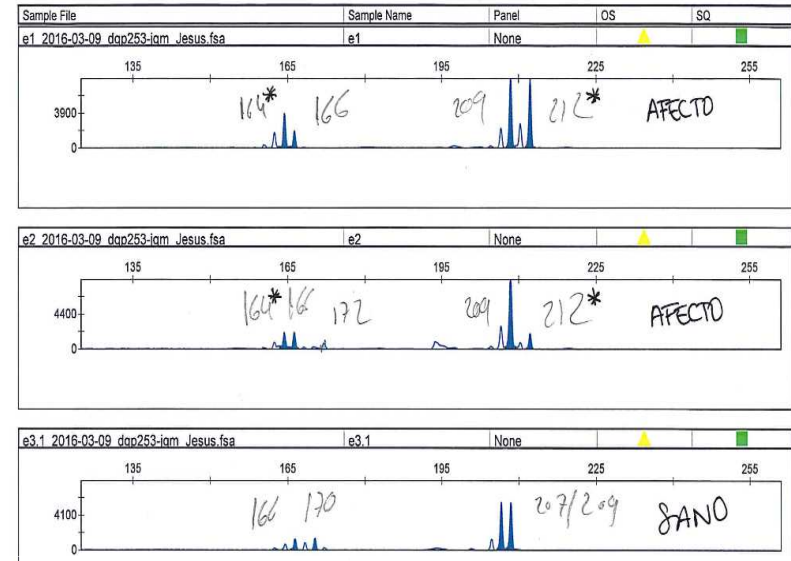
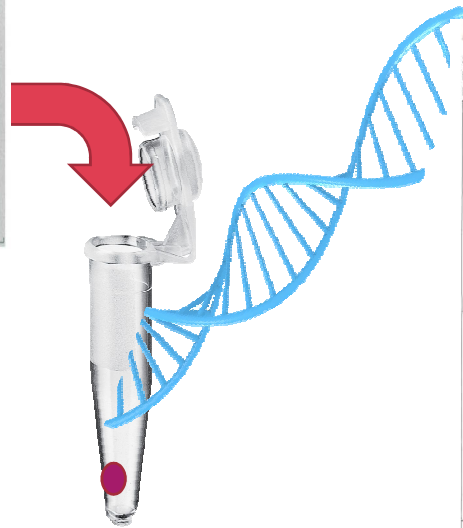


DIAGNÓSTICO GENÉTICO PREIMPLANTACIONAL (DGP)



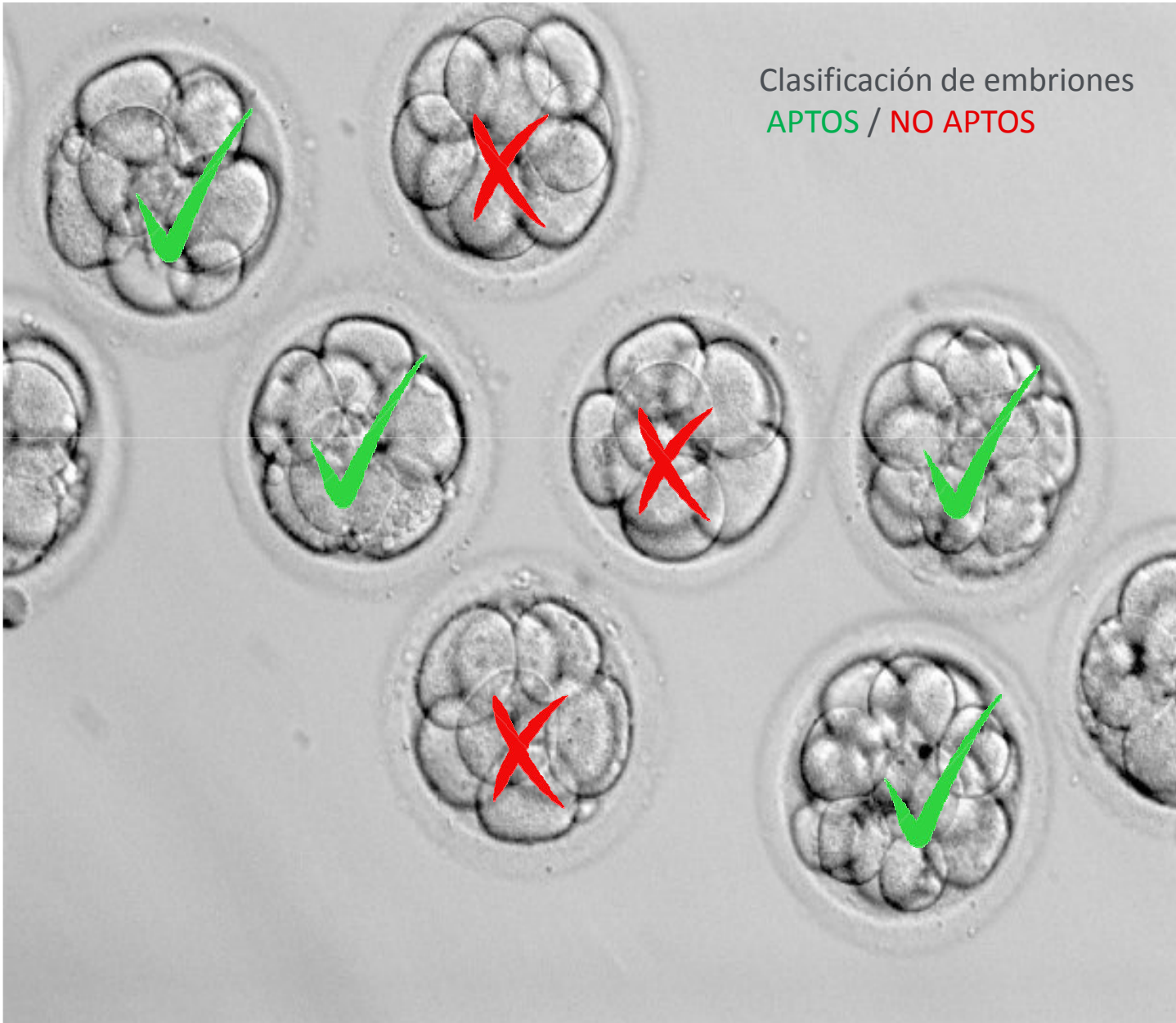


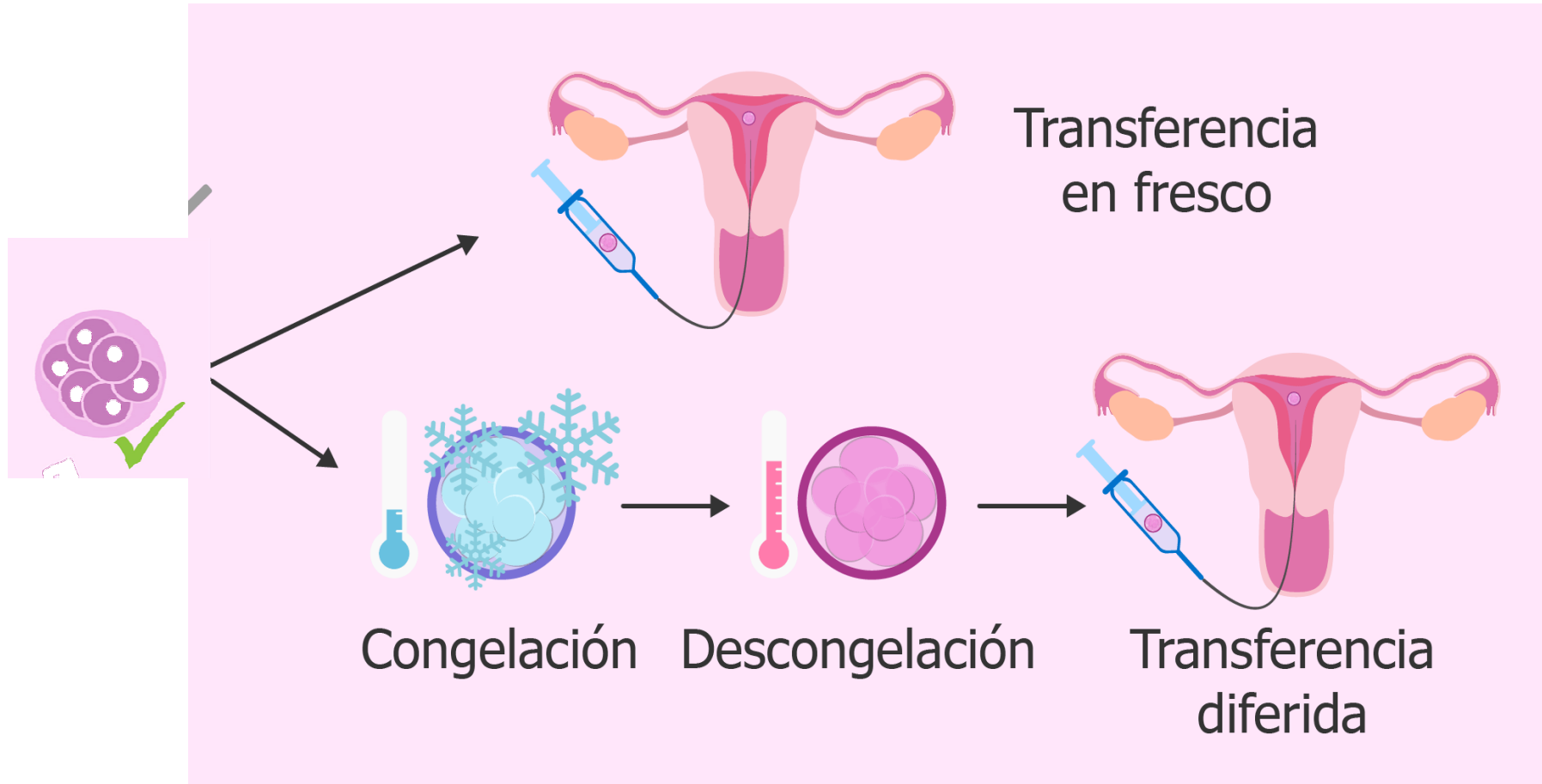
DIAGNÓSTICO GENÉTICO PREIMPLANTACIONAL (DGP)





Clasificación de embriones
APTOS / NO APTOS







DIAGNÓSTICO GENÉTICO PREIMPLANTACIONAL (DGP)

PORTADORES DE ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS

PORTADORES DE ENFERMEDADES HEREDITARIAS

FINES TERAPEÚTICOS A TERCEROS (HLA)

ESTUDIO DE LOS CROMOSOMAS
IMPLICADOS

ESTUDIO DEL GEN RESPONSABLE

HISTOCOMPATIBILIDAD + GEN

ABORTOS DE REPETICIÓN

EDAD MATERNA AVANZADA

ANTECEDENTE DE ANEUPLOIDÍA

FACTOR MASCULINO SEVERO

FALLO DE IMPLANTACION

BAJA RESERVA OVÁRICA

CRIBADO DE CROMOSOMOPATÍAS

CRIBADO DE ANEUPLOIDÍAS



Hospital General de Villalba

SaludMadrid

Comunidad de Madrid



DGP... ¿A quién?

Requisitos Legales

*Ley 14/2006; Real Decreto 42/2010, sobre TRHA
BOE 6 septiembre 2014
Orden SSI/2065/2014*

- **Patología grave, de aparición precoz y no susceptibles de tratamiento curativo posnatal con arreglo a los conocimientos científicos actuales**
- **Mismo criterios de inclusión de un ciclo de TRA**
- **Aprobación por la CNRHA si aplica**

Requisitos Clínicos

(Según recomendaciones de la ESHRE y la SEF)

- **Mismo criterios de inclusión de un ciclo de TRA**
- **Pruebas de fertilidad aptas para un TRA**

Requisitos Técnicos

- **Causa genética identificada e identificable en célula única**
- **Estudio de informatividad favorable**



Hospital General de Villalba

¿Financiación Pública o Privada?

 Comunidad de Madrid



DGP en el SNS

Cartera de Servicios:

- Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización ([BOE-A-2006-16212](#))
- Orden SSI/2065/2014: se modifican los anexos I, II y III del Real Decreto 1030/2006, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización (BOE-A-2014-11444).

5.3.8.2 Criterios generales de acceso a tratamientos de RHA: Son aplicables a todas las técnicas de RHA que se realicen en el Sistema Nacional de Salud, salvo aquellos aspectos que se contemplan en los criterios específicos de cada una de ellas que prevalecerán sobre los generales.

Orden SSI/2065/2014
(BOE-A-2014-11444)

BOLETÍN OFICIAL DEL ESTADO

Jueves 6 de noviembre de 2014

Sec. I.

I. DISPOSICIONES GENERALES

MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD

11444 Orden SSI/2065/2014, de 31 de octubre, por la que se modifican los anexos I, II y III del Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización.

a) Los tratamientos de reproducción humana asistida [se aplicarán en el ámbito del Sistema Nacional de Salud](#) a las personas que cumplan los siguientes criterios o situaciones de inclusión:

1.º **Las mujeres serán mayores de 18 años y menores de 40 años** y los **hombres mayores de 18 años y menores de 55 años** en el momento del inicio del estudio de esterilidad.

2.º Personas sin **ningún hijo, previo y sano**. En caso de parejas, sin ningún hijo común, previo y sano.

3.º La mujer no presentará ningún tipo de patología en la que el embarazo pueda entrañarle un grave e incontrolable riesgo, tanto para su salud como para la de su posible descendencia.

1.º Fecundación in vitro con gametos propios: Criterios de acceso específicos para esta técnica:

i) Edad de la mujer en el momento de indicación del tratamiento inferior a 40 años.

ii) Ausencia de evidencias de mala reserva ovárica.

iii) Límite máximo de ciclos de tratamiento: **Tres ciclos con estimulación ovárica**. Este límite podrá reducirse en función del pronóstico, y en particular del resultado de los tratamientos previos.

b) Los tratamientos de reproducción humana asistida [no se aplicarán en el ámbito del Sistema Nacional de Salud](#) a las personas que presenten alguno de los siguientes criterios o situaciones de exclusión:

1.º Esterilización voluntaria previa.

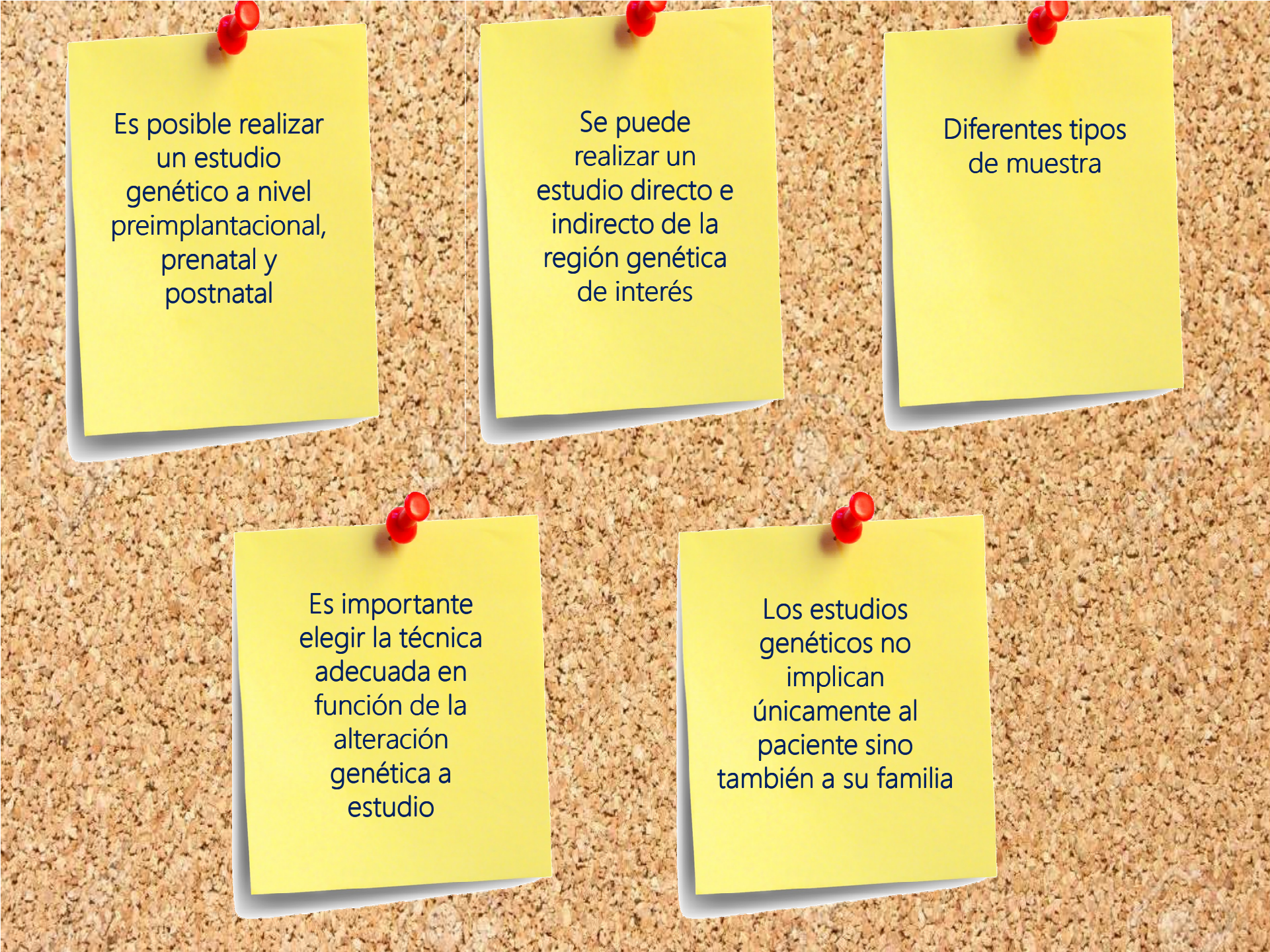
2.º Existencia de contraindicación médica documentada para el tratamiento de la esterilidad.

3.º Existencia de contraindicación médica documentada para la gestación.

4.º Existencia de situación médica documentada que interfiera de forma grave sobre el desarrollo de la descendencia.

5.º Imposibilidad para cumplir el tratamiento por motivos relacionados con la salud u otros motivos familiares o relacionados con el entorno social.

6.º Existencia de situación documentada referida a cualquier otra circunstancia que pueda interferir de forma grave sobre el desarrollo de la descendencia sometida a consideración de un comité de ética asistencial u órgano similar.



Es posible realizar un estudio genético a nivel preimplantacional, prenatal y postnatal

Se puede realizar un estudio directo e indirecto de la región genética de interés

Diferentes tipos de muestra

Es importante elegir la técnica adecuada en función de la alteración genética a estudio

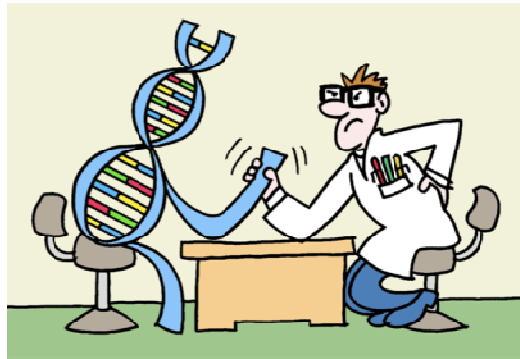
Los estudios genéticos no implican únicamente al paciente sino también a su familia



Hospital Universitario
Fundación Jiménez Díaz
Grupo **quirónsalud**

iis FJD
INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN SANITARIA FUNDACIÓN JIMÉNEZ DÍAZ

er ciberer
CENTRO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA EN RED DE ENFERMEDADES RARAS



Gracias

