

ESTUDIOS GENÉTICOS EN MUESTRAS FETALES

Hospital Clínic | Hospital Sant Joan de Déu | Universitat de Barcelona.

INTRODUCCIÓN

El **genoma** es la información genética que un organismo hereda de sus padres y que caracteriza un individuo. El genoma está organizado en unidades llamadas cromosomas. El genoma humano contiene 23 pares de cromosomas. Un **cromosoma** está compuesto por una doble cadena de ADN asociada a proteínas y contiene la información genética dividida en unidades de información llamadas genes. Un **gen** es el fragmento más pequeño de una molécula de ADN y posee información completa para un carácter determinado. El genoma humano está formado por 3.000 millones de pares de bases (Mb) y contiene unos 23.000 genes localizados que se disponen de forma lineal a lo largo de los cromosomas. Las anomalías genéticas se pueden dividir en 3 grandes grupos: anomalías cromosómicas, anomalías submicroscópicas y anomalías monogénicas.

1.- Las **anomalías cromosómicas** se definen como una alteración en el número o en la estructura de los cromosomas detectables en el cariotipo. Generalmente las anomalías cromosómicas no son enfermedades hereditarias y, por tanto, tienen un bajo riesgo de recurrencia. Podemos distinguir entre:

- **Anomalías cromosómicas numéricas.** La anomalía cromosómica más frecuente y compatible con la vida es la trisomía del cromosoma 21 (síndrome de Down), y la siguen en frecuencia la trisomía 18 (síndrome de Edwards) y la 13 (síndrome de Patau). De monosomías completas solo se conoce una que sea compatible con la vida, la monosomía del cromosoma X (45,X) o síndrome de Turner. Durante el período prenatal también son frecuentes las poliploidías, caracterizadas por la presencia de una dotación cromosómica completa extra, principalmente la triploidía.
- **Anomalías cromosómicas estructurales.** Se originan por una reconstrucción anómala después de una o diversas roturas cromosómicas en un único o más de un cromosoma. Los reordenamientos estructurales se clasifican en desequilibrados o equilibrados en función de si se pierde o gana material genético o, por el contrario, no hay alteraciones de dosis. Alrededor de un 4% de los casos de síndrome de Down son causados por la presencia de una translocación robertsoniana en uno de los progenitores.

2.- Los **síndromes de microdelección y microduplicación**, también llamados anomalías submicroscópicas porque no se ven en el cariotipo, o variaciones en el número de copias (CNV), son anomalías genéticas que involucran fragmentos genómicos entre 10 kb y 10 Mb. Estos síndromes clínicos están causados por una delección o duplicación que involucra diversos genes, y las más frecuentes son el síndrome de DiGeorge (del22q11.2), Williams (del7q11.23) o Prader-Willi (del15q11-13) y un número creciente de síndromes de microdelección y microduplicación que se están describiendo en la actualidad.

PROTOCOLO: ESTUDIOS GENÉTICOS EN MUESTRAS FETALES

3.- **Enfermedades monogénicas:** enfermedades causadas por variantes genéticas patogénicas (mutaciones) o cambios en la estructura de un único gen que da lugar a una proteína alterada o a su ausencia.

Las enfermedades monogénicas se dividen en función de su patrón de herencia en:

- **Autosómicas dominantes.** Se hará un diagnóstico prenatal cuando un progenitor esté afectado, ya que hay un riesgo de un 50% de transmisión al feto. También se ofrece el diagnóstico prenatal después de la aparición de un caso “de novo” en un hijo previo ya que, aunque el riesgo de recurrencia es inferior al 5%, podría existir un mosaicismo germinal en uno de los progenitores. Algunos ejemplos de enfermedades con herencia autosómica dominante más frecuentes en nuestra población son el síndrome de Noonan, la neurofibromatosis, la esclerosis tuberosa, la enfermedad de Huntington, la distrofia miotónica (Steinert), el síndrome de Marfan y la acondroplasia.
- **Autosómicas recesivas.** Requieren que ambos progenitores sean portadores (sanos) o afectados de la enfermedad. En el caso más frecuente de portadores sanos no hay casos en generaciones previas. Las parejas consanguíneas tienen un mayor riesgo de enfermedades recesivas, así como algunas etnias donde la endogamia es frecuente. La evolución tecnológica actual permite a una pareja la realización de un cribado genético de portadores que analiza hasta 600 genes, y puede determinar así el riesgo de tener un hijo con una enfermedad genética recesiva, a causa del estado de portador de sus progenitores. En una pareja consanguínea se debería descartar el carácter de portador para las enfermedades recesivas más frecuentes en su población. Algunos ejemplos de enfermedades con herencia recesiva más frecuentes en nuestra población son la fibrosis quística, la hiperplasia suprarrenal congénita, la beta-talasemia (detectable en un hemograma), la atrofia muscular espinal y la enfermedad de Gaucher.
- **Ligadas al cromosoma X.** Son las llamadas enfermedades ligadas al sexo causadas por un gen localizado en el cromosoma X. Habitualmente una madre sana, pero portadora, transmite el cromosoma X con la alteración al 50% de su descendencia y el 50% de los hombres estarán afectados por la enfermedad y el 50% de las mujeres serán portadoras sanas. De todas formas, las mujeres también pueden estar afectadas, aunque habitualmente en menor grado, a causa de un fenómeno de la inactivación preferencial del cromosoma X o de una herencia ligada al sexo dominante. Algunas de las enfermedades con herencia ligada al X más frecuentes en nuestra población son el síndrome de X- frágil, la distrofia muscular de Duchenne y la hemofilia A y B.

Los **tests genéticos** prenatales son pruebas dirigidas al análisis del genoma fetal con el fin de identificar la causa genética de una determinada enfermedad. En caso de antecedentes familiares será necesario tener identificada la mutación causante de la enfermedad en la familia antes de hacer el estudio prenatal. Existen varias técnicas de diagnóstico genético prenatal y cada test proporciona una información específica diferente. Así pues, en cada caso se deberá escoger un test específico, basándose en la sospecha diagnóstica, la aceptación de la gestante en función de su riesgo individual y de sus preferencias.

PROTOCOLO: ESTUDIOS GENÉTICOS EN MUESTRAS FETALES

1. QF-PCR (Quatitative Fluorescent Polymerase Chain Reaction)

La QF-PCR cuantifica el número de cromosomas 13, 18, 21, X e Y mediante el estudio de varias secuencias de ADN polimórficas denominadas repeticiones cortas en tándem ("*short tandem repeats*: STR") o marcadores microsatélites, localizados en cada uno de los 5 cromosomas estudiados. El objetivo de la QF-PCR es el diagnóstico rápido de las **aneuploidías más comunes** que son las que implican estos 5 cromosomas (trisomía 13, trisomía 18, trisomía 21 y las aneuploidías sexuales). También es capaz de detectar triploidías y algunas tetraploidías.

La QF-PCR permite detectar la **contaminación celular materna** en una muestra fetal. Es recomendable descartar la contaminación materna a partir de una muestra materna, ya sea procedente de enjuague bucal o de sangre en situaciones donde haya un riesgo incrementado de contaminación materna, como en los cariotipos de vellosidades coriales de abortos diferidos, amniocentesis transplacentarias o líquidos hemáticos.

La QF-PCR es capaz de detectar si la no disyunción causante de una trisomía es de **origen** meiótico y por tanto presente en el cigoto (presencia de tres alelos en relación 1:1:1 para al menos uno de los marcadores estudiados) o probablemente mitótico y, por tanto, post-zigótico (presencia de 2 alelos diferentes en relación 2:1 para todos los marcadores estudiados). El estudio con QF-PCR de los progenitores permite conocer el **origen parental** de las triploidías, digínico o diándrico (asociada a una mola parcial), así como del cromosoma en exceso en una trisomía o, en su defecto, en la monosomía X. En caso de disomía uniparental (androgenética) completa puede diagnosticar una mola completa. En el caso de una gestación múltiple, la QF-PCR es capaz de detectar la zigosis de los gemelos, ya que el patrón de amplificación STR de todos los marcadores de gemelos monozigóticos será idéntico.

Las principales **ventajas** de esta técnica son:

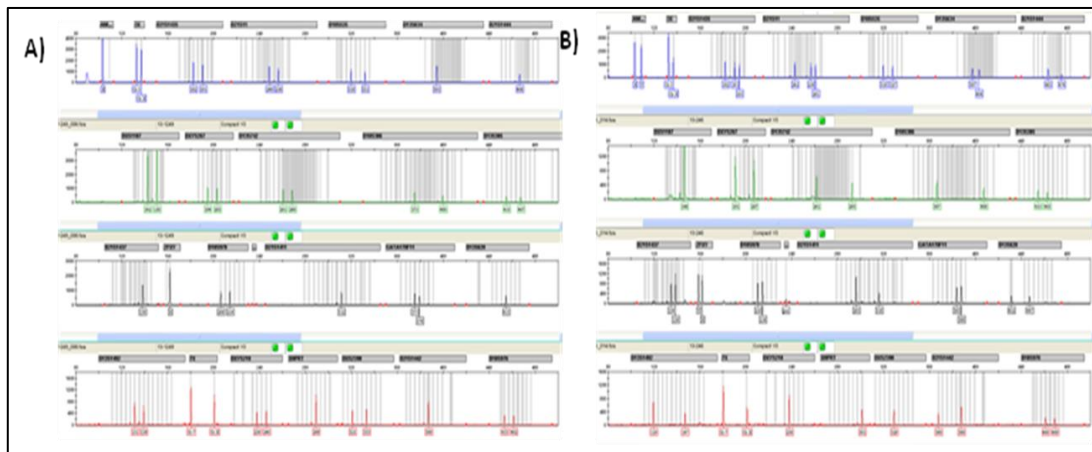
- su rapidez (resultados están disponibles en 24-48 horas)
- el reducido volumen de muestra requerido
- el no requerimiento de cultivo celular
- un procesamiento automatizable
- la obtención de un resultado en más del 99% de las muestras
- una interpretación relativamente sencilla
- una buena relación coste-beneficio.

Entre sus **limitaciones** se encuentran:

- un estudio restringido a 5 cromosomas
- no detección de monosomía a excepción del síndrome de Turner (ya que hay dos marcadores que nos permiten calcular el número total de cromosomas sexuales).
- la no detección de mosaicos cuando son de bajo grado (<20%) o la muestra presenta contaminación materna.
- no se pueden filiar las trisomías autosómicas como trisomía libre o trisomía por translocación

PROTOCOLO: ESTUDIOS GENÉTICOS EN MUESTRAS FETALES

La QF-PCR ha demostrado ser una técnica muy robusta y cuidada y, aunque no requiere confirmación mediante otra técnica, no se utiliza habitualmente de forma aislada. Después de un resultado normal de la QF-PCR es aconsejable realizar o bien un microarray o bien un cariotipo convencional, ya que existe un riesgo residual del 0.05% de un fenotipo desfavorable tras una QF-PCR normal en casos de bajo riesgo de aneuploidía. En nuestro centro es el único análisis cromosómico que realizamos en los casos de terapia de gemelos monocoriales, cuando son gestaciones de bajo riesgo de aneuploidía. También puede acompañar a estudios moleculares, PCR para infecciones fetales o en la amenaza de parto prematuro.



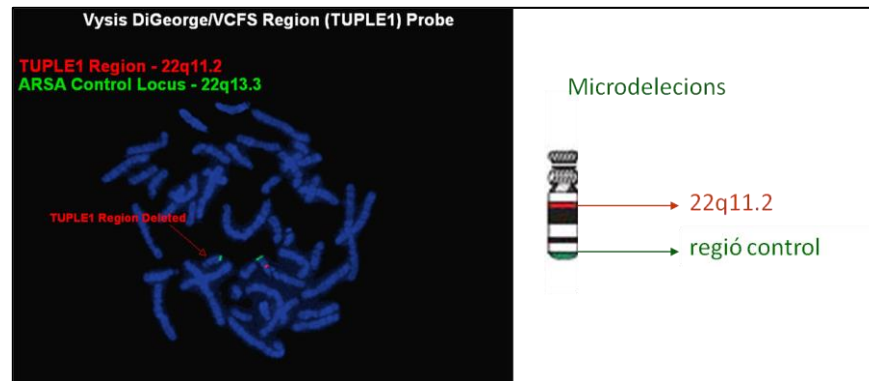
QF-PCR: A) Feto de sexo femenino con una dotación normal para los cromosomas 13, 18, 21 y sexuales; B) Feto de sexo masculino con una trisomía 21.

2. FISH (Fluorescent in situ hybridization)

El análisis mediante sondas FISH se puede realizar en núcleos interfásicos, si hay suficientes células, o en cromosomas metafásicos tras un cultivo celular. El estudio FISH se ha utilizado en diagnóstico prenatal con 3 finalidades principales:

1. Caracterización cromosómica: útil ante el hallazgo de reorganizaciones cromosómicas o de cromosomas marcadores (de origen desconocido). Actualmente sustituido por el microarray.
2. Estudio de microdeleciones: se ha utilizado para alteraciones específicas, como el síndrome de DiGeorge (del22q11.2) o el síndrome de Williams (del7q11.23). Cada microdeleción requiere de una sonda específica. Está siendo reemplazado en la actualidad por el microarray, a excepción de los estudios parentales.
3. Diagnóstico rápido de aneuploidías típicas con la utilización de una sonda para cada uno de los siguientes cromosomas 21,18,13, X e Y sobre núcleos interfásicos sin cultivar. Se ha sustituido por la QF-PCR, ya que esta última técnica presenta algunas ventajas (detección de contaminación materna, zigosisidad en múltiples, origen de los alelos parentales ...)

PROTOCOLO: ESTUDIOS GENÉTICOS EN MUESTRAS FETALES



FISH: Estudio de la microdelección 22q11.2.

3. CARIOTIPO

El **cariotipo o estudio citogenético** consiste en el análisis del número y estructura de todos los cromosomas en metafase, mediante el estudio del patrón de bandas específico para cada cromosoma. Muestra la dotación cromosómica completa en una única prueba y por lo tanto se considera un análisis del genoma completo ("genomewide"), similar al microarray y a diferencia de la QF-PCR, FISH o MLPA (*Multiplex Ligations Probe Amplification*), el cariotipo permite la identificación de todas las anomalías cromosómicas numéricas (incluyendo las aneuploidías autosómicas y sexuales), y las anomalías estructurales con un segmento cromosómico involucrado superior a las 5-10 Mb (incluyendo translocaciones equilibradas, translocaciones desequilibradas, deleciones, duplicaciones, inversiones e inserciones).

El **procesamiento** de la muestra y la realización del cariotipo son manuales en gran medida, y su interpretación requiere personal experto. El número de bandas mínimo para un cariotipo prenatal puede variar entre 250-400, en función del tejido de origen y de la indicación del análisis. Habitualmente el estudio cromosómico se basa en 20 metafases. Cuando el número de metafases analizables es inferior, el resultado será subóptimo y deberá indicarse en el informe. La precisión diagnóstica del cariotipo es superior al 99% para las aneuploidías y anomalías cromosómicas estructurales con desequilibrios superiores a 5-10Mb. Presenta una buena relación coste-beneficio.

Existen 3 **métodos de obtención de metafases** a partir de muestras fetales:

1- **Cultivo corto o método semidirecto en vellosidades coriales:**

A partir de las células del trofoblasto, que se replican espontáneamente, se puede obtener un cariotipo en 3-7 días. Estudia el tipo celular mayoritario que origina el ADN fetal libre circulante en plasma materno estudiado en los test de aneuploidía no invasivos. El fallo de cultivo es excepcional si se dispone de una cantidad mínima de vellosidades. No presenta riesgo de contaminación materna, ya que las células maternas no se replican espontáneamente, pero presenta un riesgo del 2% de detectar anomalías confinadas a la placenta, específicamente al trofoblasto. Tiene un riesgo de 1/3000 de falsos negativos (anomalía presente en el feto con un cariotipo normal de vellosidades coriales). Se debería hacer siempre

PROTOCOLO: ESTUDIOS GENÉTICOS EN MUESTRAS FETALES

un cultivo largo de vellosidades coriales para confirmar los resultados. En muchos centros el cultivo corto en vellosidades coriales se ha sustituido por la QF-PCR.

2- Cultivo largo (vellosidades coriales o líquido amniótico):

Consiste en un cultivo celular de 10-15 días de duración necesario para obtener suficientes metafases de células mesenquimales provenientes de las vellosidades coriales o de células de descamación presentes en el líquido amniótico. Los cromosomas que se obtienen suelen tener más calidad de bandas que los de cultivo corto. El fallo del cultivo es más frecuente cuando la muestra proviene de un éxitus fetal, pero es excepcional en muestras de vellosidad corial o de líquido amniótico en fetos viables. Existe un riesgo de contaminación materna si se cultivan inadvertidamente células maternas. En comparación con el cultivo corto, el cultivo largo tiene menos falsos negativos y presenta una menor posibilidad de detectar una anomalía confinada a la placenta, por lo que en los casos en los que se haya realizado un cultivo corto de vellosidad corial se recomienda realizar siempre un cultivo largo.

3- Cultivo de sangre fetal:

Se realiza un cultivo similar al de la sangre periférica postnatal que consiste en la estimulación de los linfocitos.

Puede darse el caso de que un estudio citogenético no detecte un **mosaicismo** si las diversas líneas celulares no están presentes en la muestra obtenida para el análisis, o bien si se trata de un mosaicismo de baja frecuencia. Así pues, un mosaico del 20% se detecta en un 99% de los casos, si se consiguen estudiar un mínimo de 20 metafases. En caso de sospecha o hallazgo de un mosaicismo será recomendable estudiar un mínimo de 50 metafases. En caso de hernia diafragmática, se estudiarán 50-100 metafases/núcleos en el cariotipo/FISH en líquido amniótico, ya que la tetrasomía 12p causante del síndrome de Pallister-Killian que puede estar asociada a la hernia diafragmática se encuentra habitualmente en mosaico.

Discrepancias feto-placentarias: Los estudios citogenéticos prenatales en vellosidades coriónicas han puesto en evidencia la existencia de discrepancias feto-placentarias en un 1-2% de los casos. Así pues hay que confirmar algunos cariotipos anómalos, detectados en las muestras de vellosidades, en células de origen estrictamente fetal como son las del líquido amniótico. Se consideran resultados fiables las anomalías homogéneas (no mosaicos) siguientes:

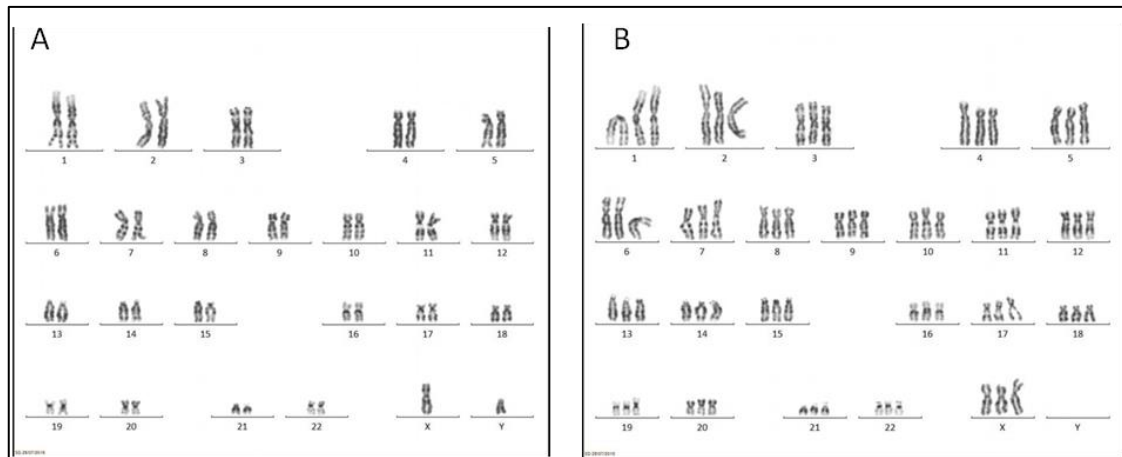
- trisomía 21,
- trisomías de los cromosomas sexuales (47, XXX, 47, XXY, 47, XYY),
- triploidía
- anomalías estructurales familiares.

Por el contrario, hay que comprobar en líquido amniótico, en ausencia de signos ecográficos fetales relacionados con la anomalía:

- el resto de anomalías homogéneas (trisomías 13 y 18 y monosomía X)
- cualquier anomalía en mosaico con una línea celular normal

PROTOCOLO: ESTUDIOS GENÉTICOS EN MUESTRAS FETALES

Estas recomendaciones se aplican tanto si la anomalía se encuentra sólo en el cultivo corto (sospecha mosaico confinado a la placenta, MCP tipo 1), sólo en el cultivo largo (sospecha MCP tipo 2), o en los dos cultivos (sospecha MCP tipo 3). Y también si se encuentra en la QF-PCR, en caso de que esta técnica sustituya el cultivo corto.



Cariotipos: A) Feto de sexo masculino con un cariotipo normal:

B) Feto de sexo femenino con una triploidía 69, XXX.

En la actualidad el cariotipo está siendo sustituido por el microarray en todos los procedimientos invasivos, a excepción de los casos de diagnóstico por QF-PCR de una trisomía 21, 13 o una monosomía X. En estos casos es preferible cancelar el microarray y realizar un cariotipo porque informará si se trata de una trisomía libre o de una trisomía por translocación y si la monosomía X está en línea pura o en mosaico.

4. MICROARRAY O CARIOTIPO MOLECULAR

El **microarray cromosómico** también llamado micromatriz, cariotipo molecular o simplemente array, es un método de análisis genético de todo el genoma, con una resolución de 10 a 1000 veces superior a la del cariotipo convencional, ya que detecta anomalías a partir de 10Kb - 1Mb, en función de la resolución elegida. Permite identificar tanto aneuploidías como cambios submicroscópicos que no detectaríamos mediante cariotipo convencional.

Hay dos **tecnologías principales** de microarray:

- Microarray de hibridación genómica comparada (array-CGH). Es el más utilizado prenatalmente. Consiste en la hibridación competitiva de dos ADNs marcados diferentemente, un ADN de referencia y el ADN fetal, sobre un soporte sólido con sondas de ADN ordenadas en función de su posición en el genoma y, por tanto, permite detectar ganancia o pérdida de material genético.
- Microarray de SNPs o “*single nucleotid polymorphisms*”: compara la intensidad de hibridación del ADN fetal con una señal control determinado previamente.

PROTOCOLO: ESTUDIOS GENÉTICOS EN MUESTRAS FETALES

Las sondas de ADN que actualmente se utilizan en los arrays-CGH son oligonucleótidos. Estas sondas se seleccionan en función de 2 criterios, ya que se combinan:

- sondas distribuidas a lo largo de todo el genoma, con una separación uniforme ("*backbone coverage*")
- sondas con una mayor densidad en las regiones causantes de trastornos conocidos ("*hot spots*")

Cualquier **muestra fetal** con suficiente ADN es válida para el microarray, como las vellosidades coriales, el líquido amniótico, la sangre u otro tejido o fluido fetal. Se aconseja la extracción de 15-20 cc de líquido amniótico (30 cc en caso de polihidramnios) o 20-40 mg de vellosidad corial. Es conveniente establecer siempre un cultivo de reserva, tanto por si hay que extraer más ADN (más a menudo en líquido amniótico que en vellosidades coriales), o para realizar técnicas de confirmación diagnósticas posteriores.

El **tiempo de respuesta** de un microarray realizado directamente sobre la muestra es de 7-10 días y si requiere cultivo en caso de no haberse obtenido suficiente ADN será de 2 semanas adicionales.

Las pérdidas y ganancias de material genético que detecta el microarray se denominan **variantes en el número de copias (CNV)**. De todas formas, el microarray no detecta ni las alteraciones de secuencia del ADN, ni las mutaciones puntuales, ni las reorganizaciones equilibradas. Según su relevancia clínica las CNV se clasifican en:

- CNVs benignas: presentes en población general, también llamadas polimorfismos
- CNVs patológicas o probablemente patológicas: asociadas a fenotipos anómalos. Pueden presentar penetrancia incompleta (no todos los individuos que llevan la CNV presentan la enfermedad) o expresividad variable (la presentación de la enfermedad tiene una expresión variable).
- CNVs inciertas (VUS): cuando no hay suficiente evidencia en la literatura o en las bases de datos de su presencia en población general sana, ni de su asociación con fenotipos anómalos.

De manera similar al cariotipo, el microarray puede no detectar algunos casos de **mosaicismo**, si éste no está presente en la muestra celular analizada o cuando una de las dos líneas se encuentra presente en un porcentaje inferior al 20%.

En diagnóstico prenatal, el microarray tiene más **capacidad de detección** en comparación con el cariotipo convencional en todas las indicaciones de prueba invasiva. En caso de malformación ecográfica, permite detectar un 6-8% adicional ("*incremental yield*") de anomalías por encima del cariotipo. Esta tasa varía en función del tipo de malformación y puede ser de hasta el 17% en caso de cardiopatías congénitas. En los casos en que se ha realizado el microarray sin una indicación médica clara o únicamente por edad materna avanzada, hay alrededor de un 1% de incremento adicional de diagnóstico de anomalías, explicable porque los síndromes de microdelección y microduplicación son, en conjunto, una causa muy relevante de patología prenatal detectable.

Un **análisis previo de QF-PCR** al microarray permite:

- descartar las aneuploidías comunes y triploidías. Es importante recordar que el array-CGH no detecta todas las triploidías (69,XXX).

PROTOCOLO: ESTUDIOS GENÉTICOS EN MUESTRAS FETALES

- determinar el sexo fetal.
- descartar la contaminación celular materna en las muestras.

El resultado de la QF-PCR indicará cómo se debe continuar el estudio:

- En QF-PCR anómala: no es necesario continuar con el microarray. Será más útil realizar un cariotipo dirigido al asesoramiento genético para futuras gestaciones (principalmente en las trisomías 21 y 13 y monosomía X).
- Si la QF-PCR detecta contaminación materna: se estudiarán diferentes lavados del cultivo de reserva de la muestra prenatal hasta que no se detecte contaminación materna y en este momento se realizará una segunda extracción de ADN para el microarray.
- En QF-PCR normal: se continúa con el microarray.

Aunque sería ideal obtener **muestras de los progenitores** (sangre, frotis bucal o saliva) a la vez que la muestra fetal, para poder averiguar el origen "de novo" o heredado de un progenitor de cualquier CNV encontrada, ésta no es una práctica habitual. Ante el hallazgo de CNVs patogénicas de expresividad variable o de baja penetrancia, se cursan las muestras parentales a posteriori para determinar si son heredadas o de aparición "de novo".

Consentimiento informado: Durante el asesoramiento genético pre-test se informará de la política del centro en relación al hallazgo de las diferentes CNVs. En nuestro centro no se informan ni las CNV benignas ni las VUS en ecografía normal. En caso de VUS encontrada en un feto malformado, un comité formado "ad hoc" por genetistas y especialistas en Medicina Fetal decidirá si es importante obtener muestras parentales e informar a la pareja. Hay que informar de las CNVs patogénicas y probablemente patogénicas. En nuestro centro damos la opción a la pareja de ser informados sobre los hallazgos incidentales que incluirían los siguientes tipos específicos de CNV patogénicas:

- Alteraciones responsables de enfermedades de aparición tardía, teniendo en cuenta que uno de los progenitores puede ser portador de la misma alteración y presentar la enfermedad antes que su hijo.
- Enfermedades de baja penetrancia (solo unos pocos individuos de los que tienen un cambio genético determinado presentan la enfermedad).

PROTOCOLO: ESTUDIOS GENÉTICOS EN MUESTRAS FETALES

- Los hallazgos secundarios que se definen como aquellas variantes buscadas activamente en 85 genes definidos como “accionables” en la prevención del cáncer y enfermedades cardiovasculares no se informan en la actualidad en nuestro centro.



Resultados de array-CGH: A) perfil de hibridación masculino sin variantes patogénicas: $arr(X,Y)x1,(1-22)x2$ y B) perfil de hibridación femenino con una deleción 22q11.21: $arr[CRGh37]22q11.21(18894835_21505417)x1$.

Indicaciones del microarray: En nuestro centro el microarray es el test primario en los procedimientos invasivos de causa genética y ya ha reemplazado al cariotipo convencional. En cualquier otro centro donde todavía se realicen cariotipos, el microarray deberá ser el test de elección en caso de:

- 1- **Anomalía estructural fetal en la ecografía:** identificación de una malformación mayor o más de una menor, así como de marcadores o hallazgos que sugieren defectos congénitos.
- 2- **Restricción del crecimiento intrauterino (CIR):** definido como un peso fetal estimado / biometrías < percentil 3
 - a. en presentación aislada, antes de las 24 semanas.
 - b. asociada a algún marcador (incluido longitud fémur < 3 DE y polihidramnios, pero no oligoamnios) antes de las 28 semanas.
 - c. asociada a malformaciones a cualquier edad gestacional
- 3- **Translucencia nucal aumentada (> P99)**

PROTOCOLO: ESTUDIOS GENÉTICOS EN MUESTRAS FETALES

- 4- *Hijo previo con delección o duplicación críptica 'de novo'* (no detectable por cariotipo y por tanto detectada por FISH / microarray). Existe una posibilidad de mosaico germinal en uno de los progenitores. Se podría recurrir también al FISH o MLPA dirigidos, pero la capacidad de detección global del microarray recomienda su uso en caso de prueba invasiva.
- 5- *Antecedente familiar de reordenamiento cromosómico de riesgo para la gestación en curso:*
 - a. translocación parental recíproca en equilibrio o inversión pericéntrica.
 - b. delección o duplicación críptica familiar con riesgo de transmisión significativo, penetrancia y relevancia clínica.
 - c. cromosomas marcadores presentes en mosaico en un progenitor y heredables por el feto, de carácter potencialmente patogénico
- 6- *Hallazgos en el cariotipo fetal:*
 - a. translocación recíproca.
 - b. inversión 'de novo' aparentemente equilibrada.
 - c. cromosoma marcador (especialmente del tipo anillo y marcador no satelizado). En estos casos se recomienda un microarray con la máxima resolución posible.
- 7- *Pérdida gestacional de 2º trimestre o exitus fetal intrauterino:* El hecho de no requerir un cultivo celular permite aplicarlo en células no viables, que no crecerían en un cultivo, por lo que en caso de éxitus fetal esta será la técnica de elección.

5. DIAGNÓSTICO PRENATAL MOLECULAR DE ENFERMEDADES MONOGENICAS

En gestaciones de alto riesgo de enfermedades monogénicas, ya sea por antecedentes familiares o por hallazgos ecográficos, se puede realizar un diagnóstico prenatal de la enfermedad genética "in útero", idealmente cuando hay un gen identificado y se conoce también la variante patogénica causante. Hay diversas técnicas de **diagnóstico molecular** que se aplican en función de la sospecha clínica y del tipo de alteración causal y será el especialista de laboratorio quien deberá decidir cuál es la técnica más adecuada para realizar el estudio en función de la indicación de la consulta. Las indicaciones de estudios moleculares en hallazgos ecográficos son las siguientes:

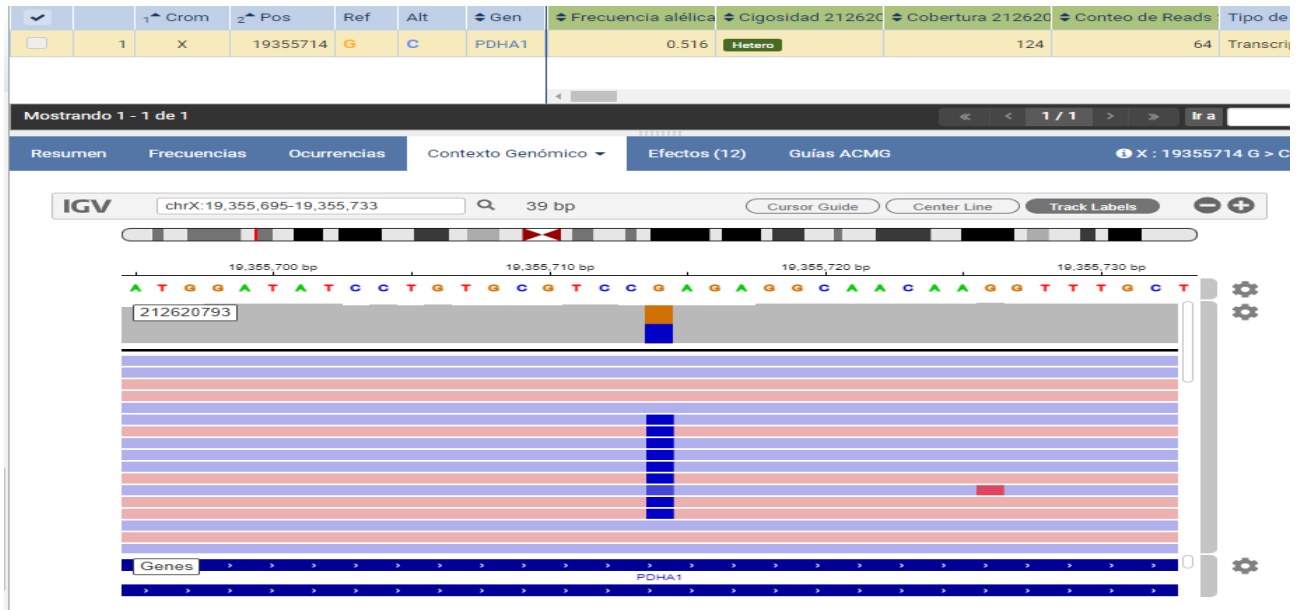
- 1- **Test genéticos específicos** en sospecha de una enfermedad específica:
 - a. Acondroplasia/hipocondroplasia: en caso de fémur corto: $< 3 \text{ SD}$ o $< 2.5 \text{ SD}$ y fémur/pie < 0.85 . Un ángulo femoral $> 130^\circ$ es el mejor predictor de acondroplasia.
 - b. Fibrosis quística: en caso de hiperecogenicidad intestinal/calcificaciones intraabdominales múltiples. El panel actual de 50 mutaciones tiene una cobertura del 83% de los casos de fibrosis quística de nuestra población. Será necesario indicar la etnia, porque los paneles pueden adecuarse a la etnia. En caso de que un progenitor sea portador de una mutación en el gen CFTR, en el otro progenitor se tendrá que secuenciar todo el gen y hacer estudio de CNVs del gen para alcanzar un 99% de detección.
 - c. Distrofia miotónica de Steinert: en caso de polihidramnios severo (ILA >30)

PROTOCOLO: ESTUDIOS GENÉTICOS EN MUESTRAS FETALES

- d. Smith-Lemli-Opitz: en el hallazgo de hipospadias + Doppler normal (< 28 s) o añadiendo microcefalia (< 3 SD) (≥ 28 s) es más sencillo realizar el estudio bioquímico de los esteroides que la secuenciación del gen.
- 2- **“Estudio de mutación conocida”** mediante secuenciación clásica Sanger en las siguientes situaciones:
- Estudio de segregación en los progenitores de una variante patogénica o probablemente patogénica encontrada por NGS en un feto mediante un panel multigénico o en el exoma clínico.
 - Estudio de segregación en una nueva gestación de una mutación/es familiar/es que puede/n ser hereda/s por el feto, en caso de enfermedades de herencia dominante, o recesivas donde los 2 progenitores son habitualmente los portadores, o ligadas al sexo donde la madre es la portadora. En enfermedades dominantes “de novo” el riesgo de recurrencia es de un 1% explicable por la presencia de un mosaico germinal en uno de los progenitores.
 - Confirmación de una nueva variante encontrada por NGS en un feto mediante un panel multigénico o en el exoma clínico en caso de cobertura insuficiente (< 30 *reads*) o en mutaciones *frameshift*
- 3- **Panel multigénico:** es una técnica que determina simultáneamente la secuencia de diversos genes mediante secuenciación de última generación (NGS) de todo el exoma y la interpretación dirigida a los genes de interés. Tiene la ventaja de minimizar los resultados incidentales. Se utiliza cuando una enfermedad o anomalía específica puede ser causada por variantes patogénicas en un gran número de genes diferentes conocidos. En nuestro medio utilizamos los siguientes paneles, habitualmente después de tener un microarray normal y sin requerirse sangre de los 2 progenitores:
- Panel de Hidrops-RASopatias en:
 - translucencia nual ≥ 5 mm después de una QF-PCR normal y en paralelo al microarray.
 - pliegue nual persistente ≥ 5 mm (16-17 s) o ≥ 6 mm (18-22s).
 - translucencia nual $>p99$ y estenosis pulmonar o cardiomiopatía.
 - Panel de Craneosinostosis: en sospecha ecográfica de craneosinostosis
 - Panel de Esclerosis Tuberosa: en rabiomas cardíacos.
 - Panel dirigido por el fenotipo fetal (códigos HPO): es un método que algunos centros utilizan antes de amplificarlo a exoma clínico.

El CI que deben firmar los 2 progenitores se encuentra al final de este protocolo. En caso de que se encuentre una variante patogénica o probablemente patogénica, se deberá segregar en los progenitores y se realizará una secuenciación Sanger en los progenitores del gen involucrado para comprobar si ha sido heredada o si es *de novo*.

PROTOCOLO: ESTUDIOS GENÉTICOS EN MUESTRAS FETALES



Detección de la variante c.788G>C; p.Arg263Pro en el gen PDHA1 (NM_000284.4) en heterocigosis tal y como se visualiza en la herramienta de "Integrative Genome Viewer (IGV)"

- 4- **Secuenciación del exoma clínico (CES):** es una técnica que emplea NGS para determinar la secuencia de todos los exones codificantes de todos los genes del genoma, con interpretación posterior restringida a los 4.900 genes mórbidos OMIM asociados a un fenotipo clínico. El exoma representa solo el 1-2% del genoma y contiene cerca del 85% de las variantes conocidas como causantes de enfermedad. Se utiliza cuando una enfermedad o condición específica puede ser causada por variantes patogénicas en muchos genes desconocidos. En nuestro centro se indica una secuenciación del exoma clínico, después de obtenerse un microarray normal, en caso de:
- Displasia esquelética (en QF-PCR normal y en paralelo al microarray). En cas d'ILE o exitus, mejor esperar a los datos de anatomía patológica y Rx
 - Hidrops fetal (en QF-PCR normal y en paralelo al microarray).
 - En riñones hiperocogénicos, poliquísticos, multiquísticos o agenésicos (en QF-PCR normal y en paralelo al microarray).
 - Gestación con malformación fetal recurrente (en QF-PCR normal y en paralelo al microarray).
 - Feto con malformaciones de 2 sistemas diferentes (en QF-PCR normal y en paralelo al microarray).
 - CIR con malformaciones de 2 sistemas (excepto hipospadias) o biometrías (LF o PC) < -4 DE sin signos de insuficiencia placentaria.
 - Anomalías complejas del SNC o agenesia/Disgenesia del cuerpo calloso aislada.
 - Cardiopatía o anomalía estructural con hipoplasia/ausencia de los surcos olfatorios (sospecha CHARGE).

El exoma se cursa habiéndose realizado una extracción de sangre de los 2 progenitores para extraer el ADN. En los casos en que se trate de una gestación en curso se realizará la secuenciación del exoma en "trío", es decir, se secuenciarán los exomas del feto, madre y padre simultáneamente, para conseguir un tiempo de respuesta más corto. En otros casos solo se secuenciará el feto y el ADN parenteral se utilizará para segregar

PROTOCOLO: ESTUDIOS GENÉTICOS EN MUESTRAS FETALES

las variantes candidatas. En caso de donación de gametos, se tendrá que contactar con el centro de Reproducción Asistida para garantizar la disponibilidad de ADN de los donantes que podría necesitarse para la segregación de variantes candidatas. Idealmente todos los resultados deben ser discutidos por un Comité de Revisión Clínica donde se revisen la patogenicidad de la variante, la concordancia de todas las variantes candidatas con el fenotipo fetal y con la segregación observada en la familia. En casos negativos, indicará de cuales genes relacionados con el fenotipo fetal se deberá revisar la cobertura. Estos comités idealmente deben incluir un genetista molecular, uno/dos genetistas clínicos (prenatal y pediátrico), un patólogo perinatal y un asesor genético.

Asesoramiento post interrupción legal de la gestación (ILE): En caso de ILE en un feto malformado sin un diagnóstico genético previo (con QF-PCR, cariotipo o microarray normales) y sin tener ADN guardado, es conveniente la obtención de una muestra fetal (LA, tejido, sangre) antes de la interrupción para permitir la realización de futuros estudios moleculares en función de la orientación que aporte la necropsia, o una radiografía en caso de displasia esquelética.

5. EPIGENETICA: ESTUDIOS DE DISOMIA UNIPARENTAL Y DE METILACION

La epigenética estudia los cambios en la expresión genética producidos por un mecanismo distinto a los cambios de secuencia de ADN. En el genoma humano existen más de 100 genes “imprintados”, es decir, que presentan una expresión monoalélica (preferencial o exclusiva) de una sola copia del gen en función de su origen parental. Así pues, hay enfermedades que aparecen por la silenciación de una secuencia correcta de ADN, habitualmente por metilación de la citosina, o bien por tener las 2 copias de un gen imprintado que procede del mismo progenitor (disomía uniparental, UPD).

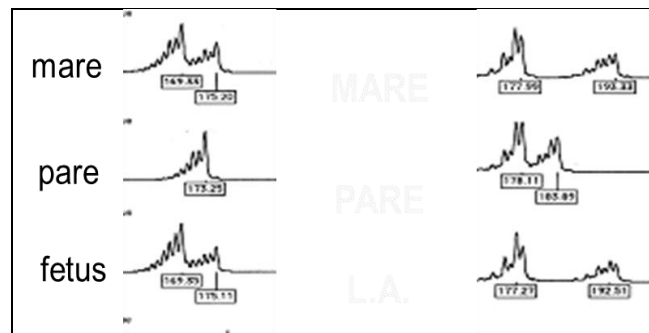
- 1- Los **estudios de metilación** en genes imprintados relevantes en el desarrollo y diferenciación fetales se realizan mediante la técnica de MS-MLPA (*Methylation-Specific Multiplex ligation-dependent probe amplification*). Para sospecha de Silver-Russell o de Beckwith-Wiedemann realizaremos estudios de metilación en caso de:
 - a. CIR con macrocefalia relativa HC/AC > p90 o asimetría huesos largos > 15%: se realizará MLPA de metilación 11p15 por sospecha de síndrome de Silver-Russell, ya que en un 30-50% de los casos está causada por una hipometilación del centro de imprinting IC1 paterno.
 - b. Onfalocele asilado o asociado a organomegalia, asimetría o macroglosia: se realizará MLPA de metilación 11p15 ya que habitualmente para sospecha de síndrome de Beckwith-Wiedemann ya puede estar causada por una hipometilación del centro de imprinting IC2 materno (40-50%) o una hipermetilación del IC1 materno (5-10%) o por los 2 cambios a la vez en una UPD paterna (20%), cambios localizados en la región 11p15.5.
 - c. Onfalocele con tórax reducido o polihidramnios: MS-MLPA en 14q31-32 por sospecha de síndrome Kagami-Ogata.

PROTOCOLO: ESTUDIOS GENÉTICOS EN MUESTRAS FETALES

2- La **disomía uniparental** (UPD) se produce cuando los 2 cromosomas homólogos de un mismo par provienen de un mismo progenitor. Se puede clasificar en **isodisomía** si ambos cromosomas son idénticos y **heterodisomía** si corresponden a los 2 alelos de un progenitor. La incidencia de disomía uniparental de cualquier cromosoma en recién nacidos vivos se ha estimado en 1 / 3.500.

La relevancia clínica de la **disomía uniparental** depende principalmente de que el cromosoma implicado sea uno de los 6 cromosomas que presentan regiones sujetas a imprinting (cromosomas 6,7,11,14,15 y 20). Por lo tanto, estará indicado el estudio de heterodisomía con muestras de ADN de los 2 progenitores cuando estén implicados cualquiera de los 6 cromosomas imprintados en:

- a. Trisomías confinadas a placenta, puras o en mosaico. En las trisomías 15 confinadas a placenta hay riesgo de Prader-Wili / Angelman.
- b. Translocación robertsoniana con implicación de los cromosomas 14 o 15.
- c. Cromosoma marcador derivado de los cromosomas imprintados
- d. Sospecha de síndrome de Silver-Russell: UPD7 materna en líquido amniótico (10% de los casos) en caso de estudios de metilación normales.



Estudio de microsatélites del cromosoma 15 que muestran una disomía uniparental materna causante del síndrome de Prader-Willy.

Responsables del protocolo:	BCNatal: Antoni Borrell i Joan Sabrià Genética CDB: Celia Bádenas, Laia Rodríguez-Revenga, Anna Soler, Meritxell Jodar, Josep Oriola
Fecha del protocolo y actualizaciones:	2017, 2018, 2019
Última actualización:	02/06/2024
Próxima actualización:	02/06/2028
Código Hospital Clínic:	MMF-15-2007
Código Sant Joan de Deu:	

Consentimiento informado para la realización del panel de genes en caso de anomalía fetal

MADRE		PADRE	
-------	--	-------	--

Nombre y apellido _____

Edad: _____ Número historia clínica _____

Cuando en una ecografía se detecta una anomalía fetal se ofrece un estudio genético para comprobar si esta anomalía forma parte de un síndrome genético, que pueda ocasionar discapacidad intelectual o dificultades en el desarrollo psicomotor del infante que no sean esperables por la malformación en sí misma.

Con el objetivo de conocer la causa de la anomalía fetal que se ha detectado, y dado que el resultado de las pruebas realizadas hasta ahora han resultado normales, le ofrecemos la realización de un panel de genes, mediante la técnica de secuenciación masiva (NGS, del inglés next generation sequencing) de los genes relacionales con la anomalía encontrada.

¿En qué consiste el panel de genes?

La secuenciación del ADN es una prueba muy útil en el diagnóstico clínico, puesto que permite detectar mutaciones (denominadas variantes) en nuestro material genético causantes de enfermedades. La detección de una enfermedad genética permitirá valorar mejor sus repercusiones y el riesgo de que se repita (recurrencia) y así poder ofrecerle un asesoramiento genético personalizado de cara a futuras gestaciones.

Nuestro material genético contiene unos 23000 genes, que están formados por intrones y exones. El exoma es la parte del genoma formado por los exones, que es la parte de nuestro ADN encargada de codificar las proteínas y estructuras esenciales por el organismo. Sin embargo, no analizaremos todos los genes, sino sólo los genes que hasta la actualidad se han descrito como causantes de la anomalía encontrada en la ecografía.

El panel de genes se realizará a partir de una muestra biológica del feto (líquido amniótico, velloidad corial, sangre de cordón, o tejido fetal), que permita obtener ADN con suficiente cantidad y calidad. Esta muestra se enviará al Centro de Diagnóstico Biomédico (CDB) del Hospital Clínic de Barcelona (HCB) donde se extraerá el ADN para la secuenciación de los genes, o a un laboratorio externo en el caso de algunos paneles determinados.

¿Qué panel se realizará?

.....(a rellenar por el facultativo)

Notificación de los resultados

El resultado del panel de genes se le facilitará personalmente y se le proporcionará el correspondiente asesoramiento genético.

La información de los resultados es estrictamente confidencial y únicamente se facilitará a ambos progenitores.

El Hospital Clínic de Barcelona, con CIF 0802070C, como responsable del tratamiento de sus datos, le informa que el tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal se ajustará al cumplimiento del UE 2016/679 del Parlament Europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 en relación a la protección de los datos personales y libre circulación de datos, obligatoria desde el 25 de mayo de 2018.

¿Qué resultados puedo esperar?

Debe tener en cuenta que, aparte de variante o variantes patogénicas (establecidas como causantes de enfermedad genética), se pueden encontrar:

- a) variantes benignas (variantes de la normalidad), que no tienen ninguna repercusión clínica, que no constarán en el informe.

Sus datos serán tratados con fines asistenciales, siendo incorporados en el fichero de pacientes del HCB. Puede ejercitar sus derechos de acceso, cancelación y rectificación a través del correo arco@clinic.cat.

- b) **variantes de significado clínico incierto (VUS)**, que son alteraciones no han sido descritas previamente o que su significado es desconocido. Estas sólo serán informadas cuando se crea importante estudiar si los progenitores biológicos también la llevan.
- c) **variantes incidentales**, que son variantes patogénicas que no están relacionadas con la anomalía encontrada. En los paneles, no es esperable encontrarlos pero usted tendrá que decidir con antelación si querrá ser informado.
- d) **estado de portador**: son variantes patogénicas, o probablemente patogénicas, que se encuentran en una de las dos copias de un gen con un modelo de herencia autosómica recesiva, y que no comporta ninguna enfermedad porque las dos copias deberían presentar variantes patogénicas. Sólo se informará cuando el gen implicado pueda estar claramente relacionado con la anomalía que presenta el feto.

Al firmar este documento usted aprueba los siguientes puntos:

- Únicamente el personal sanitario autorizado por el HCB podrá acceder a sus datos personales y a los resultados de las pruebas genéticas.
- Puede ser necesaria una nueva muestra si la que se ha recibido en el laboratorio no reúne las condiciones necesarias para realizar el panel con éxito.
- Puede ser necesario el estudio de la variante encontrada en el feto en una muestra de sangre de ambos progenitores, para facilitar la interpretación de la variante.
- Un resultado normal no descarta totalmente que su hijo/a no sea portador/a de una alteración genética, puesto que podría estar localizada en un gen no estudiado. Dado que la interpretación está basada en la información disponible en el momento de la realización del test, ésta podría cambiar en el futuro.
- El panel de genes puede proporcionar resultados que tengan implicaciones familiares.
- Las pruebas genéticas pueden revelar que las relaciones biológicas verdaderas no se corresponden con las informadas. Esta información no será reportada si no es verdaderamente necesaria.
- Por si se diera el caso, deberá decidir si quiere o no quiere ser informado de los hallazgos incidentales:

Sí, deseo ser informada

No, no deseo ser informada.

He sido informado/a por el equipo médico que me atiende a mi hijo/a o mi, de que podríamos estar afectados o ser portadores de un trastorno genético, y de la conveniencia de ser sometidos a pruebas genéticas diagnósticas. La información me ha sido facilitada de forma comprensible y mis preguntas han sido contestadas, por lo que tomo libremente la decisión de autorizar al CDB del HCB a realizar esta prueba genética. Apruebo que los datos obtenidos en este estudio puedan ser reportados de forma anónima en presentaciones y publicaciones científicas. Sin embargo, podré revocar mi consentimiento en cualquier momento si ésta fuera mi voluntad. También podré contactar con el equipo médico para cualquier duda que tenga.

A....., a..... de..... de 20.....

Firma del progenitor y/o representante

Firma del facultativo

DNI
empleado.....

Número de

Autorizo que mis muestras biológicas puedan ser conservadas y utilizadas para investigación, previa autorización del Comité Ético de Investigación del HCB. No obstante, se solicitará un consentimiento específico para utilizar mis muestras en investigación o para almacenarlas en una colección y/o biobanco.
Firma del progenitor y/o representante

Consentimiento informado para la secuenciación del exoma clínico en caso de anomalía fetal

Nombre y apellido _____

Número historia clínica _____

MADRE

PADRE

Cuando en una ecografía se detecta una anomalía fetal se ofrece un estudio genético para comprobar si esta anomalía forma parte de un síndrome genético, que pueda ocasionar discapacidad intelectual o dificultades en el desarrollo psicomotor del niño/a que no sean esperables por la malformación en sí misma.

Con el objetivo de conocer la causa de la anomalía fetal que se ha detectado, y dado que el resultado de las pruebas realizadas hasta ahora han resultado normales, le ofrecemos la realización de un exoma clínico, mediante la técnica de secuenciación masiva (NGS, del inglés next generation sequencing) de los genes relacionados con anomalías.

Para facilitar la interpretación del resultado, podemos pedirle que se estudie conjuntamente el exoma clínico de su hijo y de los progenitores biológicos (ofrecer "exoma clínico en trío").

¿En qué consiste la secuenciación del exoma clínico?

La secuenciación de nuestro ADN es una prueba muy útil en el diagnóstico clínico, puesto que permite detectar mutaciones (denominadas variantes) en nuestro material genético causante de enfermedades. La detección de una enfermedad genética permitirá valorar mejor sus repercusiones y riesgo que se repita (recurrencia) y así poder ofrecerle un asesoramiento genético personalizado de cara a futuras gestaciones.

Nuestro material genético contiene unos 23000 genes, que están formados por intrones y exones. El exoma es la parte del genoma formado por los exones, que es la parte de nuestro ADN encargada de codificar las proteínas y estructuras esenciales por el organismo. Así, con el estudio del exoma se puede encontrar la causa de muchas enfermedades o patologías causadas por un único gen. Sin embargo, en el exoma clínico no analizaremos todos los genes, sino sólo los 4600 genes que actualmente están descritos como causantes de enfermedades y malformaciones humanas.

Este estudio se realizará a partir de una muestra biológica del feto (líquido amniótico, vellosidad corial, sangre de cordón, o tejido fetal), que permita extraer ADN con suficiente cantidad y calidad. Esta muestra se enviará al Centro de Diagnóstico Biomédico (CDB) del Hospital Clínic de Barcelona (HCB) donde se procesará. También será necesaria sangre de los dos progenitores biológicos para secuenciar conjuntamente (exoma en trío) o bien para estudiar las variantes posteriormente (exoma en solo).

Notificación de los resultados

El resultado del exoma clínico se le facilitará personalmente y se le proporcionará el asesoramiento genético correspondiente.

La información de los resultados es estrictamente confidencial y únicamente se facilitará a ambos progenitores.

El Hospital Clínic de Barcelona, con CIF 0802070C, como responsable del tratamiento de sus datos, le informa que el tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal se ajustará al cumplimiento de la UE 2016 /679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 en relación con la protección de los datos personales y libre circulación de datos, obligatoria desde el 25 de mayo de 2018.

¿Qué resultados puedo esperar?

Debe tener en cuenta que, aparte de variante o variantes patogénicas (establecidas como causantes de enfermedad genética), se pueden encontrar:

- a- **variantes benignas (variantes de la normalidad)**, que no tienen ninguna repercusión clínica, que no constarán en el informe.
- b- **variantes de significado clínico incierto (VUS)**, que son alteraciones no descritas previamente o de significado desconocido, que sólo constarán en el informe, en las siguientes situaciones:

Sus datos serán tratados con fines asistenciales, siendo incorporados en el fichero de pacientes del HCB. Puede ejercitar sus derechos de acceso, cancelación y rectificación a través del correo arco@clinic.cat.

1. VUS que se encuentren en un gen con un modelo de herencia autosómica recesiva y estén acompañadas de otra variante en ese mismo gen clasificada como patológica o probablemente patológica.
 2. VUS que en un exoma clínico en "solo", sea necesario el análisis en los progenitores biológicos para ayudar a la interpretación de la relevancia de la variante encontrada.
- c- **variantes incidentales**, que son variantes patológicas que no están relacionadas con la anomalía encontrada. Usted tendrá que decidir con antelación si querrá ser informado.
- d- **estados de portadores**: son variantes patológicas, o probablemente patológicas, que se encuentran sólo en una de las copias de un gen con modelo de herencia autosómica recesiva, y que no comportan ninguna enfermedad. Sólo se informarán los casos en los que la frecuencia de portadores en nuestra población supere 1/125.

Al firmar este documento usted aprueba los siguientes puntos:

- Únicamente el personal sanitario autorizado por el HCB podrá acceder a sus datos personales ya los resultados de las pruebas genéticas.
- Puede ser necesaria una nueva muestra si la recibida en el laboratorio no reúne las condiciones necesarias para realizar un exoma clínico con éxito.
- Puede ser necesario el estudio de la variante encontrada en el feto en la muestra de sangre de los dos progenitores ya proporcionada, para facilitar la interpretación de la variante en el exoma clínico en solo.
- Un resultado normal no descarta totalmente que su hijo/a no sea portador/a de una alteración genética, puesto que podría estar localizada en un gen no estudiado. Dado que la interpretación está basada en la información disponible en el momento de la realización del test, ésta podría cambiar en el futuro.
- El exoma clínico puede proporcionar resultados que tengan implicaciones familiares.
- Las pruebas genéticas pueden revelar que las relaciones biológicas verdaderas no se corresponden con las informadas. Esta información no será reportada si no es verdaderamente necesaria.
- Por si se diera el caso, deberá decidir si quiere o no quiere ser informado de los hallazgos incidentales:

Sí, deseo ser informado

No, no deseo ser informado.

He sido informado/a por el equipo médico que me atiende que mi hijo/a o yo podríamos estar afectados o ser portadores de un trastorno genético, y de la conveniencia de ser sometidos a pruebas genéticas diagnósticas. La información me ha sido facilitada de forma comprensible y mis preguntas han sido contestadas, por lo que tomo libremente la decisión de autorizar al CDB del HCB a realizar esta prueba genética. Apruebo que los datos obtenidos en este estudio puedan ser reportados de forma anónima en presentaciones y publicaciones científicas. Sin embargo, podré revocar mi consentimiento en cualquier momento si ésta fuera mi voluntad. También podré contactar con el equipo médico para cualquier duda que tenga. Doy consentimiento para realizar la siguiente prueba genética en el CDB o en otros laboratorios designados para completar el proceso diagnóstico.

A....., a..... de..... de 20.....

Firma del progenitor y/o representante

Firma del facultativo

DNI

Número de empleado.....

Autorizo que mis muestras biológicas puedan ser conservadas y utilizadas para investigación, previa autorización del Comité Ético de Investigación del HCB. Sin embargo, se me solicitará un consentimiento específico para utilizar mis muestras en investigación o para almacenarlas en una colección y/o biobanco.

Firma del progenitor y/o representante