

Premio Dr. Claudio Chillik: Prevalencia de portadores en un programa de donación de gametas

Dr. Claudio Chillik Award: Eggs and sperm donors: carrier screening

Andrea M. Quinteiro Retamar¹, Carolina Borghi¹, Pamela Nicotra¹, Daniela Lorenzi¹, Melina Bilinski¹, Yamila Cardalecchio¹, Gabriel Fiszbajn¹, Sergio Papier¹, Cristian Álvarez Sedó¹

¹ CEGyR, Centro de Estudios en Genética y Reproducción, CABA, Argentina

Contacto de la autora: Andrea Quinteiro Retamar

E-mail: aquinteiro@cegyr.com

Correspondencia: Viamonte 1432 (C1055ABB), CABA, Argentina

Resumen

Objetivo: el objetivo de este estudio es establecer la prevalencia de mutaciones en una población de donantes.

Materiales y métodos: se incluyeron 457 donantes de oocitos y 29 donantes de semen. Se estudiaron 2.398 mutaciones, pertenecientes a 287 enfermedades autosómicas recesivas.

Resultados: las donantes presentaron mutaciones para 34 enfermedades (11,8%). En el grupo de las enfermedades de alto impacto con tratamiento, la prevalencia para fibrosis quística (FQ) fue de 1:24, para sordera no sindrómica-gen GJB2 (SND), de 1:30, y para el déficit de biotinidasa (DB) de 1:35. Entre las enfermedades que no tienen tratamiento, la más prevalente fue la atrofia muscular espinal, con una prevalencia de 1:27. Entre las enfermedades de moderado impacto, las más prevalentes fueron la hiperplasia suprarrenal congénita no clásica (HSC) (1:13), la fiebre mediterránea familiar (FMF) (1:51) y la deficiencia de pseudocolinesterasa (DPC) (1:51). Los donantes de semen presentaron mutaciones para nueve enfermedades (3,1%). En este grupo, dentro de las enfermedades de alto impacto con tratamiento, la prevalencia fue de 1:29 para FQ, de 1:15 para SND y de 1:29 para DB. De las enfermedades que no tienen tratamiento, la más prevalente fue la deficiencia de fumarasa (1:29). Por último, entre las enfermedades de moderado impacto, las más prevalentes fueron la FMF (1:29) y la DPC (1:15).

Conclusiones: es evidente que el estado de portador de mutaciones es muy frecuente; por lo tanto, es necesario el estudio de los donantes de gametos para enfermedades genéticas con el objetivo de disminuir el riesgo de los niños nacidos a partir de este tratamiento.

Palabras clave: donación, semen, óvulos, screening, portadores.

Revista de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva Vol. XXIII N° 1 Junio de 2016: 01-09

Abstract

Objective: to establish the prevalence of mutations in donors population.

Materials and Methods: 457 oocyte and 29 sperm donors were included. A total of 2,398 mutations corresponding to 287 autosomal recessive diseases were studied.

Results: the eggs donors showed mutations for 34 diseases (11.8%). The most detected high-impact diseases with treatment available were cystic fibrosis (CF) (1:24), non-syndromic deafness gene GJB2 (SND) (1:30) and biotinidase deficiency (DB) (1:35). In those without treatment, spinal muscular atrophy (1:27) was the most detected. Within moderate impact diseases, non-classical congenital adrenal hyperplasia (CAH) (1:13), familial mediterranean fever (FMF) (1:51) and pseudocholinesterase deficiency (DPC) (1:51) were the most prevalent. Sperm donors presented mutations for 9 diseases (3.1%). Among the high-impact diseases with treatment, CF (1:29), SND (1:15) and DB (1:29) were the most prevalent. Of those without treatment, fumarase deficiency (1:29) was the most frequent. Finally, considering the moderate impact diseases, the prevalence was 1:29 for FMF and 1:15 for DPC.

Conclusions: it is clear that the mutation carrier status is very common, therefore the study of gamete donors for genetic diseases is necessary to reduce the risk of children born from this treatment.

Key words: donation, sperm, oocytes, screening, carrier status.

Revista de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva Vol. XXIII N° 1 Junio de 2016: 01-09

INTRODUCCIÓN

En la actualidad se han descrito más de 6.000 trastornos monogénicos conocidos que están presentes en aproximadamente 1/300 de los 4.000.000 bebés nacidos en los Estados Unidos cada año y representan al menos el 10% de las hospitalizaciones pediátricas y el 20% de las muertes infantiles¹⁻⁴.

Tradicionalmente la detección de portadores genéticos se lleva a cabo sólo para un número limitado de trastornos de un solo gen sobre la base del origen étnico de la persona, la historia familiar y el estado de portador de la pareja. Sin embargo, el *screening* basado únicamente en la etnia tiene limitaciones significativas. Con el paso de los años, el *pool* genético se está homogenizando y las personas tienden cada vez menos a identificarse con un grupo étnico determinado. Por otra parte, los recientes avances en las tecnologías de genotipado y secuenciación permiten, hoy en día, la realización de pruebas simultáneas para evaluar un mayor número de enfermedades y mutaciones a un costo significativamente menor que los métodos anteriores. Varias asociaciones profesionales han reconocido la razón de ser de paneles ampliados y han publicado su posición con respecto a la incorporación de este tipo de plataformas en la práctica clínica para los pacientes durante el embarazo o antes de la concepción⁵⁻⁶.

La genética clínica se ocupa del diagnóstico y atención de las personas y familias en las que aparece una enfermedad genética. Incluye varios aspectos, algunos de ellos algo diferentes de la práctica médica habitual como el diagnóstico correcto de la enfermedad; de lo contrario, el cálculo de riesgos genéticos no tiene sentido. Para ello, además de los métodos clásicos de diagnóstico, es importante realizar un correcto diagnóstico molecular y reconstruir la historia familiar detallada. La aplicación de los principios de la genética mendeliana permite calcular el riesgo de recurrencia de la enfermedad en la misma familia y establecer el pronóstico, lo cual lleva a iniciar medidas de diagnóstico precoz y de prevención en individuos de riesgo (antes de la aparición de los síntomas). Por todo esto, la genética clínica es un pilar básico de la medicina "predictiva" del futuro.

Las dos herramientas básicas de la genética clínica son la realización de la historia familiar y la estimación de riesgos genéticos. La historia familiar intenta reconstruir el árbol familiar para identificar otros miembros de la familia que puedan estar afectados por la enfermedad. Además permite deducir el tipo de herencia y el riesgo de recurrencia.

Se utilizan las reglas generales de construcción de árboles familiares y además es importante:

- Preguntar acerca de nacidos muertos o abortos espontáneos.
- Indagar la existencia de posible consanguinidad.
- Tener en cuenta los posibles casos de falsa paternidad.
- Recabar información básica de las ramas del árbol que parezcan no estar afectadas.

Algunas enfermedades monogénicas de tipo autosómico recesivo, como la fibrosis quística (FQ) y la deficiencia de 21-hidroxilasa (21-OHD), entre otras, aparecen con una frecuencia sorprendentemente elevada aún en poblaciones de tipo abierto (no consanguíneas). Se trata de entidades para las que la frecuencia de portadores es elevada. La diseminación preferente de algunos alelos mutados, que favorecerían en situación de portador la supervivencia y/o la procreación de estos individuos, es una atractiva explicación que se ha expuesto de manera repetida en los ejemplos citados. Este tipo de distribución de los alelos fundadores podría dar lugar a frecuencias diferentes de estas entidades clínicas en poblaciones distintas, por lo que es de sumo interés conocer si las prevalencias conocidas son aplicables a la población concreta en estudio para establecer actuaciones y realizar un consejo genético acorde. Tanto en la FQ como en las formas no clásicas de deficiencia de 21-OHD (NC21-OHD) hay alelos recurrentes presentes en cerca de un 50% de los cromosomas mutados causantes de la enfermedad: DF508 y Val281Leu, respectivamente. Los abordajes de tipo molecular, por su especificidad y sensibilidad, resultan de gran interés en la detección de portadores, ya que permiten soslayar los problemas derivados de otros datos, como los parámetros bioquímicos, indefectiblemente sometidos a solapamiento e interacción con otros elementos de la fisiología⁷.

En nuestro marco, la fertilidad cambia con la edad. Los hombres y las mujeres se vuelven fértiles en la adolescencia después de la pubertad. Para las niñas, el inicio de su vida reproductiva está marcado por el inicio de la ovulación y la menstruación. En general, se entiende que, después de la menopausia, las mujeres ya no pueden quedar embarazadas. El potencial de reproducción disminuye a medida que las mujeres envejecen y la fertilidad suele finalizar entre cinco y diez años antes de la menopausia. A medida que las mujeres envejecen, la fertilidad disminuye debido a cambios normales

y relacionados con la edad que se producen en los ovarios. Una alternativa para este grupo de mujeres es la ovodonación, tratamiento mediante el cual se utilizan técnicas de alta complejidad para fecundar oocitos de donantes (mujeres jóvenes) con espermatozoides del cónyuge o donando, con el fin de lograr embriones que puedan transferirse a la receptora y lograr así un embarazo.

A raíz de múltiples factores, cada vez más mujeres realizan tratamientos que involucran la ovodonación, por lo que existe la necesidad de recurrir a un programa de ovodonación; sin embargo, en ocasiones también es necesario acudir a un banco de semen, ya sea porque se trata de una mujer sin pareja, o parejas donde el varón posee algún tipo de anomalía que no le permite tener espermatozoides. En ambos casos es necesario recurrir a donantes. Actualmente nuestro centro es uno de los mayores referentes en ambos programas en la República Argentina y, por consiguiente, hemos tomado en consideración incrementar la gama de estudios en ambas poblaciones de donantes, sobre todo en lo relacionado al *screening* de alteraciones genéticas de tipo recesivo, con la idea de disminuir al máximo el riesgo de transmisión de alguna de estas enfermedades recesivas, ya que muchas de ellas son de alto impacto para el desarrollo de la vida y otras no tienen tratamiento.

Es así que en el presente trabajo nos planteamos realizar un *screening* de algunas mutaciones de 287 enfermedades recesivas en donantes de gametas y así estimar la prevalencia de las mismas en poblaciones de varones y mujeres (sanas) candidatos(as) para ser donantes de gametas.

OBJETIVOS

Realizar un análisis retrospectivo de los resultados de *screening* de 287 enfermedades recesivas en donantes de gametas (óvulos y espermatozoides)

Estimar la prevalencia de las mutaciones correspondientes a enfermedades recesivas en una población de donantes de gametas.

MATERIALES Y MÉTODOS

Población

Para el presente reporte se incluyeron, bajo consentimiento, 457 donantes de oocitos (21-33 años de edad) y 29 de semen (21-39 años de edad) incluidos entre los años 2013 a 2015 en nuestra institución. Todos cumplieron con los requisitos de inclusión al programa de ovodonación o banco de semen.

Candidatas a ser donantes de óvulos

A la candidata se le brindó información del programa, condiciones para ser donantes, riesgos y beneficios del tratamiento. Se le indicó que debe concurrir dentro de los tres primeros días del ciclo menstrual para evaluar su ingreso al programa. Se le entregó números de contacto, pasos a seguir del programa y prescripciones para los primeros estudios. La aspirante completó la documentación necesaria. El equipo confeccionó el legajo de cada candidata. La candidata debió cumplir con las siguientes condiciones:

1. Edad mayor de 21 años y menor de 34 años (no haber cumplido 34 años).
2. Ser argentina y nacionalizada con documento nacional de identidad original en buen estado, con fotografía que acredite su identidad.
3. No haber realizado previamente más de cinco estimulaciones de la ovulación, ya sea en nuestro centro o en otro centro de reproducción.
4. Se sugiere que para una población de 800.000 habitantes una donante no debe originar más de 25 nacimientos con el fin de evitar la consanguinidad.
5. No estar lactando ni haber lactado durante los últimos dos meses.
6. Último parto al menos seis meses antes.
7. Tener fertilidad probada no era un requisito excluyente, aunque recomendable.
8. Índice de masa corporal ≤ 30 .
9. Si la donante estaba casada legalmente, su esposo debió prestar expreso consentimiento firmado para el procedimiento.

En cada aspirante se evaluaron diferentes parámetros para el ingreso al programa:

- Hemograma, coagulograma, glucemia, uremia, creatinina, hepatograma, lipidograma (dentro de los tres meses).
- Grupo y factor de sangre (se solicitó por única vez serología para VIH dentro de los tres meses).
- Serología para hepatitis B (HbsAg, anti-HBc, IgM e Ig G), hepatitis C (HCV IgG), sífilis (VDRL), IgG e IgM para citomegalovirus (CMV) (dentro de los tres meses).
- Evaluación de la reserva ovárica: hormona foliculotropina (FSH), hormona luteotropina (LH), estradiol en los tres primeros días del ciclo (dentro de los tres meses). Ecografía transvaginal con conteo de folículos antrales (CFA) y evaluación de volumen ovárico.
- Consulta genética: se realiza por única vez durante el *screening*. Si en la consulta se detectó

una malformación mayor de causa compleja, antecedentes de enfermedades familiares con componente genético importante o signos sugerentes de enfermedad genética heterocigota durante el examen físico, la aspirante a donante quedó excluida del programa.

- Consulta psicológica: dos entrevistas durante el *screening*.

- Asesoramiento sobre anticoncepción: durante todo el tratamiento.

- Control ginecológico normal: durante el *screening*.

- Papanicolaou: validez de 1 año.

- Cariotipo de alta resolución en sangre periférica: por única vez durante el *screening*.

- Plataforma genómica en sangre: panel para 287 enfermedades y más de 2.500 mutaciones.

Candidatos a ser donantes de semen

Se convocó a los aspirantes a donar muestras de semen a una primera charla informativa a través de distintos medios de comunicación. Allí se brindó toda la información referida al programa, las condiciones necesarias para ser donante, los riesgos y los beneficios. Cada aspirante completó un formulario con sus datos personales. Se le entregó una hoja de ruta con los números telefónicos y los pasos a seguir.

En la Tabla 1 se mencionan los criterios generales y los criterios específicos de admisión para ser donante de semen.

Una vez que el aspirante cumplió con los criterios generales de admisión, fue citado para realizar la entrega de una primera muestra de semen para su evaluación, previa firma de consentimiento informado. Si la muestra cumplió con las características descriptas en la Tabla 1, el paciente fue admitido para continuar con la segunda etapa. En caso de no serlo, el médico se comunicó con el candidato por vía telefónica para explicarle los motivos por los cuales no ha ingresado al programa y brindarle asesoramiento médico si así lo requiriera. Lo mismo ocurrió en cualquier etapa del programa.

Los estudios previos realizados a esta población fueron similares a los efectuados en la población de donantes femeninas, en los que resaltamos la plataforma genómica para la detección de portación enfermedades recesivas.

Criterios generales	Criterios específicos
Edad >21 años y <39 años	No padecer ninguna enfermedad hereditaria conocida
Tener documento nacional de identidad en buen estado que acredite su identidad	No ser portador ni estar infectado por Chlamydia, citomegalovirus, gonorrea, hepatitis B o C, VIH o sífilis
Residir en Buenos Aires durante nueve meses una vez ingresado en el programa	IMC <30
Haber asistido a la charla informativa y completado el formulario de aplicación	Primera muestra de semen: ^a <ul style="list-style-type: none"> • Volumen >2 mL • Concentración >40 millones/mL • Índice de morfología ≥8 • Movilidad progresiva A + B >40% • Recuperación post swim up >10 millones/mL • Test de fragmentación del ADN <20
	Una vez aceptado el donante al programa se tomaron hasta diez muestras por donante

Tabla 1: Criterios de admisión para ser donante de semen.

^aSe utilizó el siguiente criterio para limitar las donaciones de semen y evitar así la posibilidad de consanguinidad inadvertida. Cada donante no puede originar más de 25 nacimientos en una población de 800.000 personas.

VIH: virus de inmunodeficiencia humana, IMC: índice de masa corporal, ADN: ácido desoxirribonucleico.

Extracción de sangre periférica y aislamiento de ADN

La población de estudio procedió a firmar un consentimiento informado específico para este estudio. Se procedió a extraer 3 mL de sangre periférica para realizar los estudios de portación de enfermedades recesivas. La sangre fue colectada en un tubo con EDTA (ácido etilendiaminotetraacético) y almacenada a 4 °C hasta la extracción de ADN.

La extracción de ADN se realizó con el QIAmp DNA mini kit (Qiagen®), que se utiliza específicamente para la extracción de ADN genómico. Una vez obtenido el ADN, se procedió a deshidratarlo con el sistema de bomba de vacío-centrifugación y calor (60 °C) (Speed Vac®) por 1,5 hora. Luego, se almacenó el ADN seco a -80 °C hasta su envío para el análisis. Las muestras se enviaron dos veces por semana durante el período de trabajo.

Plataforma genómica

Las muestras fueron evaluadas mediante la plata-

forma genómica validada para la detección de enfermedades recesivas (Carrier Map - Recombine®)⁸. Esta plataforma se basa en el uso de Infinium iSelect HD Custom Genotyping BeadChip Platform® (Illumina, San Diego, CA, EEUU), la cual corresponde a una plataforma de microarreglos de SNP (polimorfismos de nucleótido simple, por sus siglas en inglés) para cada mutación de doble canal (rojo y verde). Todos los estudios se realizaron en un laboratorio certificado (Reprogenetics®, Livingston, NJ, EEUU).

Devolución de resultados y almacenamiento de datos

Los resultados de los estudios de portación fueron recibidos entre 25 a 30 días después de haber enviado el ADN. Los informes mostraron en detalle si la persona era portadora o no de alguna mutación para alguna de las enfermedades en estudio. Las mismas se clasificaron en:

- Alto impacto sujetas a tratamiento médico.
- Alto impacto sin tratamiento médico.
- Moderado impacto con tratamiento médico.
- Moderado impacto sin tratamiento médico.
- Enfermedades ligadas al cromosoma X.

Cuando la persona no presentó ninguna mutación, el informe le fue enviado o entregado directamente. Sin embargo, cuando presentó una o más mutaciones, el informe fue entregado en persona y se le ofreció una entrevista con el médico genetista a fin de realizar la consulta correspondiente. En el caso que la donante de óvulos presentó una mutación para fibrosis quística, atrofia muscular espinal y/o fragilidad del cromosoma X, quedó excluida del programa de ovodonación. Por otra parte, cuando los donantes de semen presentaron alguna mutación para fibrosis quística y/o atrofia muscular espinal quedaron excluidos del programa de banco de semen. En los casos cuando se obtuvo alguna mutación diferente a las mencionadas antes, se procedió a realizar el proceso de “*matching* genético” junto con el resultado del mismo estudio realizado en la pareja receptora de óvulo como de semen, a fin de asegurarse que no compartieran alguna de las mutaciones.

RESULTADOS

En la población de donantes de óvulos, 200 candidatas presentaron alguna mutación (43%) para las 287 enfermedades estudiadas. Las candidatas a donación de óvulos presentaron mutaciones para 34 de estas enfermedades (11,8%). El 76,5% de las mutaciones encontradas correspondió a enfer-

medades de alto impacto, el 23,5% restante a mutaciones relacionadas a enfermedades de moderado impacto.

En la Tabla 2 se mencionan todas las mutaciones encontradas en la población de mujeres candidatas a donación de óvulos.

Enfermedad
Acidemia glutárica de tipo I
Acidemia metilmalónica
Aciduria metilmalónica y homocisteinuria de tipo cblC
Albinismo oculocutáneo de tipo 1
Atrofia muscular espinal
Cistinuria no tipo 1
Deficiencia combinada de hormona pituitaria
Déficit de 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga
Déficit de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media
Déficit de alfa-1-antitripsina
Déficit de argininosuccinato liasa
Déficit de aromatasa
Déficit de biotinidasa
Déficit de carnitina palmitoiltransferasa II
Déficit de deshidrogenasa de la cadena media acetil
Déficit de pseudocolinesterasa
Enfermedad de almacenamiento de ésteres de colesterol
Enfermedad de almacenamiento de glucógeno de tipo III
Enfermedad de almacenamiento de glucógeno de tipo IV
Enfermedad de almacenamiento glucógeno de tipo II
Epidermólisis bullosa
Espectro de trastornos de Zellweger
Fibrosis quística
Fiebre mediterránea familiar
Galactosemia clásica
Hiperplasia suprarrenal congénita por deficiencia de 21-hidroxilasa no clásica
Intolerancia hereditaria a la fructosa
Síndrome de Bartter de tipo 4 A
Síndrome de cromosoma X frágil
Síndrome del conducto mulleriano persistente de tipo II
Síndrome de Smith-Lemli-Upita
Sordera no síndromica
Trastorno congénito de glicosilación de tipo 1A
Xantomatosis cerebrotendinosa

Tabla 2: Mutaciones halladas en la población de mujeres candidatas a donación de óvulos.

En la Tabla 3 se mencionan las enfermedades detectadas en la población de mujeres candidatas a donación de óvulos.

Grupo de enfermedades	Enfermedad	Prevalencia
Alto impacto con tratamiento	Fibrosis quística	1:24
	Sordera no sintomática Gen GJB2	1:30
	Déficit de biotinidasa	1:35
Alto impacto sin tratamiento	Atrofia muscular espinal	1:24
Moderado impacto	Hiperplasia suprarrenal no clásica	1:13
	Déficit de pseudocolinesterasa	1:51
	Fiebre mediterránea familiar	1:51

Tabla 3: Enfermedades detectadas en la población de mujeres candidatas a la donación de óvulos.

En la población de donantes de semen, nueve candidatos presentaron alguna mutación (31%) para las 287 enfermedades estudiadas. Los candidatos al banco de semen presentaron mutaciones para nueve de estas enfermedades (3,1%). El 75% de las mutaciones encontradas correspondió a enfermedades de alto impacto, el 25% restante a mutaciones relacionadas a enfermedades de moderado impacto.

En la Tabla 4 se mencionan todas las mutaciones encontradas en la población de hombres candidatos al banco de semen.

Enfermedad
Déficit de alfa-1-antitripsina
Déficit de biotinidasa
Déficit de pseudocolinesterasa
Fibrosis quística
Sordera no sintomática
Déficit de argininosuccinato liasa
Anemia de Fanconi
Déficit de fumarasa
Enfermedad de almacenamiento glucógeno de tipo II

Tabla 4: Mutaciones halladas en la población de candidatos al banco de semen.

En la Tabla 5 se mencionan las enfermedades más prevalentes en los candidatos al banco de semen.

Grupo de enfermedades	Enfermedad	Prevalencia
Alto impacto con tratamiento	Fibrosis quística	1:29
	Sordera no sintomática Gen GJB2	1:15
	Déficit de biotinidasa	1:29
Alto impacto sin tratamiento	Déficit de fumarasa	1:29
Moderado impacto	Déficit de pseudocolinesterasa	1:15
	Fiebre mediterránea familiar	1:29

Tabla 5: Enfermedades más prevalentes en los candidatos al banco de semen.

En la Tabla 6 se comparan las prevalencias de las enfermedades más comúnmente encontradas en ambos grupos de candidatos frente a la prevalencia reportada por Recombine®.

Enfermedades	Prevalencia		
	Mujeres	Varones	Datos Recombine®
Fibrosis quística	1:24	1:29	1/48
Sordera no sintomática	1:30	1:15	1/25
Déficit de biotinidasa	1:35	1:29	1/123
Atrofia muscular espinal	1:27	-	1/55
Déficit de fumarasa	-	1:29	1/500
Hiperplasia suprarrenal congénita no clásica	1:13	-	1/4
Fiebre mediterránea familiar	1:51	1:29	1/4 - 1/80
Déficit de pseudocolinesterasa	1:51	1:15	1/33

Tabla 6: Comparación de las prevalencias de las enfermedades más frecuentes encontradas en ambos grupos de candidatos frente a la prevalencia reportada por Recombine®.

DISCUSIÓN

Si bien es cierto que en Argentina existe un estimado de la prevalencia de algunas de las enfermedades recesivas más comunes y de alto/moderado impacto, el presente trabajo se erige como uno

de los primeros reportes que manifiesta en nuestra población (Ciudad Autónoma de Buenos Aires) la prevalencia de 287 enfermedades recesivas. Consideramos que el uso de las plataformas genómicas es el inicio de la comprensión y prevención de la transmisión de tipo de enfermedades, ya que su conocimiento haría (bajo asesoría genética) que el riesgo disminuyera de manera sustancial.

Varias asociaciones profesionales han reconocido la razón de ampliar los análisis de portadores y han propuesto un conjunto de criterios para la incorporación de este tipo de plataformas en la práctica clínica, ya sea antes de pensar en la gestación o durante el embarazo. Estos criterios son los siguientes:

- Las enfermedades incluidas deben ser lo suficientemente graves como para justificar el examen de diagnóstico prenatal.
- Se proporcionan algunos datos sobre frecuencias portadoras y las tasas de detección.
- Deben ponerse a disposición asesoramiento genético antes y después de la prueba.

Sin embargo, a pesar de esta orientación hay mucha variabilidad en la detección de portadores expandida a través de contenidos, tecnología y rendimiento, por lo que la selección del panel es una decisión difícil para los médicos. En la actualidad existen paneles de portadores disponibles que no están estandarizados e incluyen diversas enfermedades. Los pacientes deben ser informados de los tipos y la variabilidad clínica de las enfermedades para las que están siendo examinados. Las tecnologías disponibles para la detección de portadores, incluyendo secuenciación y genotipado basado en un chip, tienen ventajas y limitaciones inherentes. En última instancia, una combinación de ambas tecnologías proporcionará la mayor reducción en el riesgo residual. Independientemente de la plataforma, su validación exacta es lo que permitirá a los médicos tener confianza en los resultados y por lo tanto conducir la selección del panel. Por lo expuesto en este párrafo, consideramos que la plataforma mencionada es ampliamente utilizada a nivel mundial y cumple con los requisitos y sugerencias expuestas. Sin embargo, si bien es cierto que nuestra institución está haciendo un gran esfuerzo de incorporar esta plataforma preconcepcional en nuestra población de pacientes, el aspecto económico sigue siendo una de las dificultades pendientes por resolver. En el caso de los donantes, los gastos de estos estudios son cubiertos por nuestra institución, ya que son parte de los estudios iniciales para el ingreso y selección de donantes.

Hay algunos puntos por discutir en este trabajo. El primero es el concerniente al incremento de la capacidad de detección de enfermedades. Por ejemplo, en la fibrosis quística hasta hace no mucho tiempo el panel básico se realizaba mediante un panel de 29 mutaciones. Si bien es cierto que se ha reportado que con este panel se podría cubrir hasta el 80% de las mutaciones más prevalentes en nuestra población⁹⁻¹⁰, creemos que hoy en día eso parece ser insuficiente, ya que se ha reportado un caso (al menos conocido) donde hubo un niño nacido enfermo de fibrosis quística luego de haber sido estudiado por este panel. El panel de la plataforma genómica introduce el estudio de más de 120 mutaciones para este gen, aumentando la capacidad de detección al 97% y que el riesgo residual con esta metodología disminuya de manera sustancial: por ejemplo, para la población judía 1/721 o la población europea 1/496, lo cual quiere decir que si hipotéticamente un miembro de una pareja judía se estudia con esta plataforma y tuvo un resultado de no portación para FQ, y el otro miembro no se estudió, luego del cálculo de portación y riesgo residual, el riesgo de tener un niño afectado es de <1/100.000. Creemos que la principal fortaleza de las plataformas genómicas radica en incrementar la tasa de detección a fin de disminuir el riesgo al máximo.

El segundo punto tiene relación con las prevalencias, en el caso de las enfermedades de alto impacto con tratamiento. Algunos ejemplos son la fibrosis quística, la sordera no sindrómica o el déficit de biotinidasa. En éstas se encontraron valores mucho más elevados en relación a la población mundial reportada por el laboratorio de desarrollo de la plataforma, la cual recibe estudios de todas partes del mundo y de diferentes etnias. Las manifestaciones clínicas de la fibrosis quística son ampliamente conocidas, afecta los sistemas respiratorio y digestivo y es causada por una mutación en el gen CFTR¹¹. La prevalencia de fibrosis quística se encontró duplicada en relación al valor de referencia, sin diferencias entre ambos grupos de estudio. El valor de referencia en cuadrado para esta población se asocia más al valor reportado en personas de la comunidad judía (1:23). Sin embargo, nuestra población de estudio dista de ser parte de esa comunidad, con lo cual nos lleva a pensar dos aspectos: el primero revalorar sobre cuáles serían las nuevas prevalencias para la comunidad judía con este panel, y segundo, que puede estar ocurriendo un alto nivel de "entrecruzamiento" de personas portadoras que desconocen su portación.

El caso de la sordera no sindrómica se caracteriza por pérdida de la audición y no se asocia con otros resultados médicos de la audición. Hay muchas causas genéticas de la pérdida de la audición y la sordera no sindrómica, con mutaciones en el gen GJB2 que representan una gran proporción de los casos. Este gen es responsable de una proteína llamada conexina 26, que suele estar implicada en el mantenimiento del equilibrio adecuado de nutrientes dentro del oído interno. Las personas afectadas suelen tener pérdida auditiva desde el nacimiento. El grado de deficiencia auditiva es similar en ambos oídos, puede ser de leve a profunda, y por lo general se mantiene estable en el tiempo¹¹. La prevalencia de esta enfermedad fue similar a la reportada en la población general. Sin embargo, el déficit de biotinidasa, un trastorno hereditario asociado con problemas de la piel y neurológicos, fue encontrado con una prevalencia mucho más alta a la reportada a nivel global. Esta condición es causada por mutaciones en el gen BTBD9, que es típicamente responsable de la extracción y el reciclado de la vitamina H (biotina) para su uso en diversas partes del cuerpo. Los individuos afectados suelen presentar signos y síntomas dentro de los primeros meses de vida. Los niños con deficiencia de biotinidasa profunda a menudo experimentan convulsiones, hipotonía, problemas respiratorios y retraso en el desarrollo. Si se deja sin tratamiento, la enfermedad puede conducir a la pérdida auditiva y visual, ataxia, erupciones en la piel, alopecia y candidiasis (una infección micótica). La deficiencia parcial de biotinidasa es una forma más leve de la enfermedad y los niños afectados pueden experimentar hipotonía, erupciones en la piel y alopecia, pero estos síntomas a menudo aparecen solo durante la enfermedad, infección u otros momentos de estrés¹¹.

Entre las enfermedades de alto impacto sin tratamiento, como por ejemplo la atrofia muscular espinal (AME), se encontró una prevalencia duplicada en relación a la población global. Esta mutación sólo fue encontrada en la población de donantes de óvulos, más no así en la de los donantes de semen, tal vez se deba a la escasa población estudiada de varones. La atrofia muscular espinal es un trastorno hereditario que afecta el movimiento muscular de un individuo. La condición es causada por mutaciones en el gen SMN1, que desempeña un papel en el mantenimiento de las neuronas motoras. Los individuos afectados sufren una pérdida de neuronas motoras en la médula espinal y el tronco cerebral,

lo que conduce a la debilidad de los músculos que se usan para los movimientos como caminar y sentarse. En algunos casos, los músculos utilizados para la respiración y la deglución también pueden verse afectados. Hay varios tipos de AME-ligado SMN1, cada uno diferenciados por la edad de inicio de los síntomas y la severidad de los mismos¹¹. Respecto del déficit de fumarasa, esta mutación fue encontrada en un solo candidato de 29, siendo la prevalencia global de 1/500. Nuevamente creemos que esta prevalencia debería disminuir a medida que aumente el número de varones a estudiar. La deficiencia de fumarasa afecta el sistema nervioso, en especial el cerebro. En esta enfermedad, el gen FH es responsable de la generación defectuosa de energía en el cuerpo. Como resultado de ello, los órganos dependientes muy energéticos como el cerebro se desarrollan anormalmente. Los niños afectados presentan microcefalia, estructura anormal del cerebro, retraso del desarrollo grave, hipotonía, falta de progreso ponderal y retraso del crecimiento. También pueden sufrir convulsiones. Los individuos afectados generalmente sobreviven unos pocos meses, pero algunos han llegado a la edad adulta temprana¹¹.

Finalmente, en relación a las enfermedades de moderado impacto, podemos decir que la prevalencia de las mismas fue encontrada en algunos casos por debajo de lo reportado en la población argentina como lo fue para la hiperplasia suprarrenal congénita no clásica (1/4 a 1/13). El caso de la fiebre mediterránea familiar, la prevalencia es muy variable, ya que depende no sólo de la etnia sino también de la distribución geográfica de origen, por lo que la prevalencia en promedio se encontró dentro de los valores globales. El déficit de pseudocolinesterasa fue más prevalente en varones que en mujeres, en el caso de los varones fue más prevalente que la población general reportada, a diferencia de las mujeres en quienes fue menor.

CONCLUSIONES

Es evidente que es necesario estudiar a los donantes de gametas para enfermedades genéticas para disminuir el riesgo de los niños nacidos a partir de este tratamiento. Por lo tanto, podemos inferir que el estudio genético de mutaciones recesivas en las personas que aportan sus gametas en el tratamiento (ovocito y espermatozoide) permitirá disminuir aún más el riesgo de transmisión de ciertas enfermedades genéticas.

Creemos necesario incorporar de manera siste-