

GENÉTICA PEDIÁTRICA III

III. HALLAZGOS INCIDENTALES, CONSENTIMIENTO INFORMADO, ASESORAMIENTO GENÉTICO

Dra. Elena García Payá

Noviembre 2023

~~Primera sesión~~

- ~~• Genética básica, tipos de mutaciones, tipos de estudios genéticos, limitaciones e indicaciones de cada uno.~~

~~Segunda sesión~~

- ~~• Exoma. Interpretación de variantes genéticas. Variantes de significado incierto y su manejo.~~

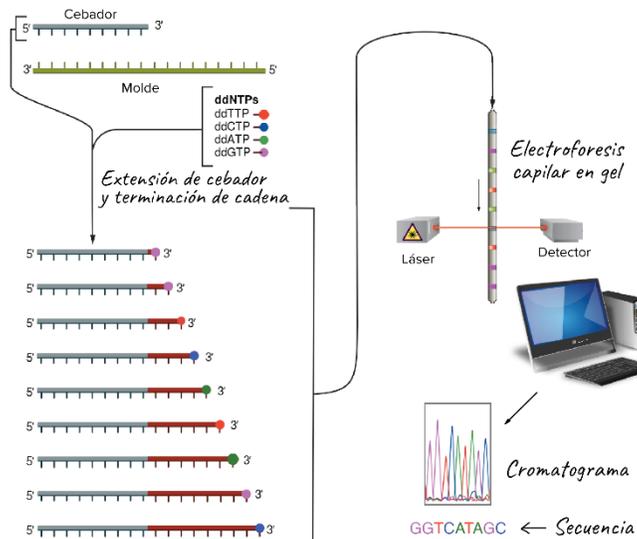
Tercera sesión

- Hallazgos incidentales, Asesoramiento pre/post test. Importancia del consentimiento informado.

SECUENCIACIÓN

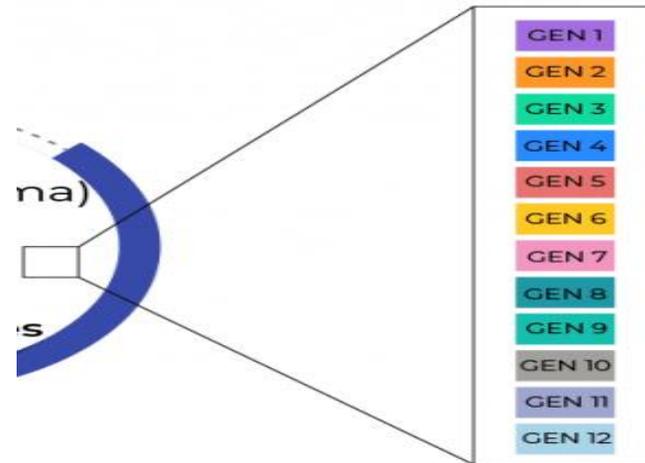
Determinar qué base nitrogenada hay en una posición concreta de nuestro genoma

I. SECUENCIACIÓN SANGER



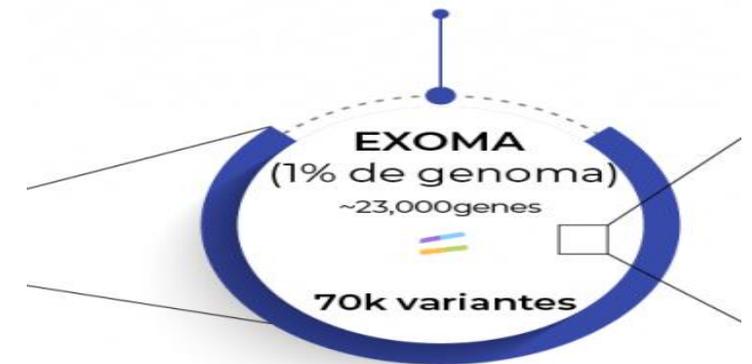
Gold estándar-Confirmación de la NGS
Estudio de mutaciones puntuales
Genes de pequeño tamaño

II. NGS (next generation sequencing)



Secuenciación de gran número de genes
Personalización de paneles de genes (2-500 genes)
Coste menor/personalización mayor
Ausencia de hallazgos incidentales
Colagenopatías

III. Whole Exome sequencing (WES)



Potente herramienta de diagnóstico genético

Filtrado de variantes

Data from
secondary analysis



Hallazgos incidentales/secundarios

III. Whole Exome sequencing (WES)



Potente herramienta de diagnóstico genético

Hallazgo primario: variante clase 4 o 5 en un gen que explica el fenotipo del paciente.

Hallazgo incidental: hallazgos adicionales que pueden tener o no implicaciones para la salud, pero no están relacionados con los síntomas de la enfermedad por los que se solicitó la prueba ¹ “*off-target results, secondary findings, iatrogenic findings*”.

Hallazgo secundario: hallazgos intencionalmente buscados y secundarios al objetivo que motivo la secuenciación del exoma (listado de genes accionables concreto) ²

Guideline > Genet Med. 2013 Jul;15(7):565-74. doi: 10.1038/gim.2013.73. Epub 2013 Jun 20.

1. ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing

Robert C Green ¹, Jonathan S Berg, Wayne W Grody, Sarah S Kalia, Bruce R Korf, Christa L Martin, Amy L McGuire, Robert L Nussbaum, Julianne M O'Daniel, Kelly E Ormond, Heidi L Rehm, Michael S Watson, Marc S Williams, Leslie G Biesecker; American College of Medical Genetics and Genomics

Affiliations + expand

PMID: 23788249 PMCID: PMC3727274 DOI: 10.1038/gim.2013.73

[Free PMC article](#)

2.-Genet Med 2017 Feb;19(2):249-255. PMID: 27854360

Hallazgos incidentales/secundarios

III. Whole Exome sequencing (WES)



Potente herramienta de diagnóstico genético

Guideline > Genet Med. 2013 Jul;15(7):565-74. doi: 10.1038/gim.2013.73. Epub 2013 Jun 20.

1. ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing

Robert C Green¹, Jonathan S Berg, Wayne W Grody, Sarah S Kalia, Bruce R Korf, Christa L Martin, Amy L McGuire, Robert L Nussbaum, Julianne M O'Daniel, Kelly E Ormond, Heidi L Rehm, Michael S Watson, Marc S Williams, Leslie G Biesecker;
American College of Medical Genetics and Genomics

Affiliations + expand

PMID: 23788249 PMCID: PMC3727274 DOI: 10.1038/gim.2013.73

[Free PMC article](#)

Hallazgo primario: variante clase 4 o 5 en un gen que explica el fenotipo del paciente.

Ej: Síndrome Rett, (MECP2):c.524_525del (p.Gly175fs) en una niña con regresión del desarrollo en la lactancia. Variante patológica

Hallazgo incidental: hallazgos adicionales que pueden tener o no implicaciones para la salud, pero no están relacionados con los síntomas de la enfermedad por los que se solicitó la prueba¹ “*off-target results, secondary findings, iatrogenic findings*”.

Ej: Portador variantes patológicas en genes AR/ligadas al cromosoma X, Sd. Klinefelter, Sd. Turner (mosaico), CNVs (No listado genes accionables)

Hallazgo secundario: hallazgos intencionalmente buscados y secundarios al objetivo que motivo la secuenciación del exoma (listado de genes concreto)²

Ej: Susceptibilidad familiar a cáncer de mama y ovario BRCA1 c.212+1G>A
Variante patológica

Hallazgos incidentales/secundarios

III. Whole Exome sequencing (WES)



Potente herramienta
de diagnóstico
genético

Guideline > Genet Med. 2013 Jul;15(7):565-74. doi: 10.1038/gim.2013.73. Epub 2013 Jun 20.

1. ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing

Robert C Green¹, Jonathan S Berg, Wayne W Grody, Sarah S Kalia, Bruce R Korf, Christa L Martin, Amy L McGuire, Robert L Nussbaum, Julianne M O'Daniel, Kelly E Ormond, Heidi L Rehm, Michael S Watson, Marc S Williams, Leslie G Biesecker;
American College of Medical Genetics and Genomics

Affiliations + expand

PMID: 23788249 PMCID: PMC3727274 DOI: 10.1038/gim.2013.73

Free PMC article

Hallazgo primario: variante clase 4 o 5 en un gen que explica el fenotipo del paciente.

Ej: Síndrome Rett, (MECP2):c.524_525del (p.Gly175fs) en una niña con regresión del desarrollo en la lactancia. Variante patológica

Hallazgo incidental: hallazgos adicionales que pueden tener o no implicaciones para la salud, pero no están relacionados con los síntomas de la enfermedad por los que se solicitó la prueba¹ “*off-target results, secondary findings, iatrogenic findings*”.

Estrategia de filtrado

Ej: Portador variantes patológicas en genes AR/ligadas al cromosoma X, Sd. Klinefelter, Sd. Turner (mosaico), CNVs (No listado genes accionables)

Hallazgo secundario: hallazgos intencionalmente buscados y secundarios al objetivo que motivo la secuenciación del exoma (listado de genes concreto)²

Listado genes accionables “cribado oportunista”

Ej: Susceptibilidad familiar a cáncer de mama y ovario BRCA1 C.212+1G>A
Variante patológica

Hallazgos Secundarios

2013

Guideline > Genet Med. 2013 Jul;15(7):565-74. doi: 10.1038/gim.2013.73. Epub 2013 Jun 20.

1. ACMG recommendations for reporting of **incidental findings** in clinical exome and genome sequencing

Robert C Green¹, Jonathan S Berg, Wayne W Grody, Sarah S Kalia, Bruce R Korf, Christa L Martin, Amy L McGuire, Robert L Nussbaum, Julianne M O'Daniel, Kelly E Ormond, Heidi L Rehm, Michael S Watson, Marc S Williams, Leslie G Biesecker;
American College of Medical Genetics and Genomics

56 genes

Affiliations + expand

PMID: 23788249 PMCID: PMC3727274 DOI: 10.1038/gim.2013.73

[Free PMC article](#)

2014: se establece el
secondary findings
maintenance working group
(SF WG)

2017

> Genet Med. 2017 Feb;19(2):249-255. doi: 10.1038/gim.2016.190. Epub 2016 Nov 17.

Recommendations for reporting of **secondary findings** in clinical exome and genome sequencing, 2016 update (ACMG SF v2.0): a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics

Sarah S Kalia¹, Kathy Adelman², Sherri J Bale³, Wendy K Chung^{4,5}, Christine Eng⁶, James P Evans⁷, Gail E Herman⁸, Sophia B Hufnagel⁹, Teri E Klein¹⁰, Bruce R Korf¹¹, Kent D McKelvey^{12,13}, Kelly E Ormond¹⁰, C Sue Richards¹⁴, Christopher N Vlangos¹⁵, Michael Watson¹⁶, Christa L Martin¹⁷, David T Miller¹⁸

Affiliations + expand

PMID: 27854360 DOI: 10.1038/gim.2016.190

59 genes

2023

Practice Guideline > Genet Med. 2023 Aug;25(8):100866. doi: 10.1016/j.jgim.2023.100866. Epub 2023 Jun 22.

ACMG SF v3.2 list for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing: A policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)

David T Miller¹, Kristy Lee², Noura S Abul-Husn³, Laura M Amendola⁴, Kyle Brothers⁵, Wendy K Chung⁶, Michael H Gollob⁷, Adam S Gordon⁸, Steven M Harrison⁹, Ray E Hershberger¹⁰, Teri E Klein¹¹, C Sue Richards¹², Douglas R Stewart¹³, Christa Lese Martin¹⁴;
ACMG Secondary Findings Working Group. Electronic address: documents@acmg.net¹⁵

Affiliations + expand

PMID: 37347242 PMCID: PMC10524344 (available on 2024-08-01)
DOI: 10.1016/j.jgim.2023.100866

82 genes

2021

Genet Med. 2021 Aug;23(8):1381-1390. doi: 10.1038/s41436-021-01172-3. Epub 2021 May 20.

ACMG SF v3.0 list for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing: a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)

David T Miller¹, Kristy Lee², Wendy K Chung³, Adam S Gordon⁴, Gail E Herman⁵, Teri E Klein⁶, Douglas R Stewart⁷, Laura M Amendola⁸, Kathy Adelman⁹, Sherri J Bale¹⁰, Michael H Gollob¹¹, Steven M Harrison¹², Ray E Hershberger¹³, Kent McKelvey¹⁴, Sue Richards¹⁵, Christopher N Vlangos¹⁶, Michael S Watson¹⁷, Christa Lese Martin¹⁸;
ACMG Secondary Findings Working Group

73 genes

2022

Editorial > Genet Med. 2022 Jul;24(7):1407-1414. doi: 10.1016/j.jgim.2022.04.006. Epub 2022 Jun 17.

ACMG SF v3.1 list for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing: A policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)

David T Miller¹, Kristy Lee², Noura S Abul-Husn³, Laura M Amendola⁴, Kyle Brothers⁵, Wendy K Chung⁶, Michael H Gollob⁷, Adam S Gordon⁸, Steven M Harrison⁹, Ray E Hershberger¹⁰, Teri E Klein¹¹, Carolyn Sue Richards¹², Douglas R Stewart¹³, Christa Lese Martin¹⁴;
ACMG Secondary Findings Working Group. Electronic address: documents@acmg.net¹⁵

78 genes

Hallazgos Secundarios

Genes del listado SF v3.2 (accionables, evidencia fuerte de su beneficio ya sea por prevención o por tratamiento):

Genes related to cancer phenotypes

Familial adenomatous polyposis	1.0	175100	APC
Familial medullary thyroid cancer/multiple endocrine neoplasia 2	1.0	155240	RET
		171400	
		162300	
Hereditary breast and/or ovarian cancer	1.0	604370	BRCA1
	1.0	612555	BRCA2
	3.0	114480	PALB2
Hereditary paraganglioma-pheochromocytoma syndrome	1.0	168000	SDHD
	1.0	601650	SDHAF2
	1.0	605373	SDHC
	1.0	115310	SDHB
	3.0	171300	MAX
	3.0	171300	TMEM127
Juvenile polyposis syndrome	2.0	174900	BMPR1A
Juvenile polyposis syndrome/hereditary hemorrhagic telangiectasia syndrome	2.0	175050	SMAD4
Li-Fraumeni syndrome	1.0	151623	TP53
Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer)	1.0	609310	MLH1
		120435	MSH2
		614350	MSH6
		614337	PMS2
Multiple endocrine neoplasia type 1	1.0	131100	MEN1
MUTYH-associated polyposis	1.0	608456	MUTYH
NF2-related schwannomatosis	1.0	101000	NF2
Peutz-Jeghers syndrome	1.0	175200	STK11
PTEN hamartoma tumor syndrome	1.0	158350	PTEN
Retinoblastoma	1.0	180200	RB1
Tuberous sclerosis complex	1.0	191100	TSC1
	1.0	613254	TSC2
von Hippel-Lindau syndrome	1.0	193300	VHL
WT1-related Wilms tumor	1.0	194070	WT1

Genes related to cardiovascular phenotypes

Aortopathies	1.0	154700	FBN1
	1.0	609192	TGFBR1
	1.0	610168	TGFBR2
	1.0	613795	SMAD3
	1.0	611788	ACTA2
	1.0	132900	MYH11
Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (a subcategory of arrhythmogenic cardiomyopathy)	1.0	609040	PKP2
	1.0	607450	DSP ^b
	1.0	610476	DSC2
	1.0	604400	TMEM43
	1.0	610193	DSG2
Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia	1.0	604772	RYR2
	3.0	611938	CASQ2
	3.0	615441	TRDN ^c
DCM	1.0	601494	TNNT2 ^d
	1.0	115200	LMNA ^e
	3.0	617047	FLNC ^d
	3.0	604145	TTN ^f
	3.1	613881	BAG3
	3.1	604765	DES
	3.1	613172	RBM20
	3.1	611879	TNNC1
Ehlers-Danlos syndrome, vascular type	1.0	130050	COL3A1
Familial hypercholesterolemia	1.0	143890	LDLR
	1.0	144010	APOB
	1.0	603776	PCSK9
HCM ^g	1.0	192600	MYH7 ^b
	1.0	115197	MYBPC3
	1.0	613690	TNNI3
	1.0	115196	TPM1
	1.0	608751	MYL3
	1.0	612098	ACTC1
	1.0	600858	PRKAG2
	1.0	608758	MYL2
LQTS types 1 and 2	1.0	192500	KCNQ1
	1.0	613688	KCNH2
LQTS3; Brugada syndrome	1.0	603830,	SCN5A ^b
		601144	
LQTS types 14-16	3.2	616247	CALM1 ^g
		616249	CALM2 ^g
		618782	CALM3 ^g

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/docs/acmg/>

Hallazgos Secundarios

Genes related to inborn errors of metabolism phenotypes

Biotinidase deficiency	3.0	253260	<i>BTD</i>
Fabry disease	1.0	301500	<i>GLA</i> ^h
Ornithine transcarbamylase deficiency	2.0	311250	<i>OTC</i>
Pompe disease	3.0	232300	<i>GAA</i>

Genes related to miscellaneous phenotypes

Hereditary hemochromatosis	3.0	235200	<i>HFE</i>
Hereditary hemorrhagic telangiectasia	3.0	600376	<i>ACVRL1</i>
	3.0	187300	<i>ENG</i>
Malignant hyperthermia	1.0	145600	<i>RYR1</i> ^j
	1.0	601887	<i>CACNA1S</i>
Maturity-onset of diabetes of the young	3.0	600496	<i>HNF1A</i>
<i>RPE65</i> -related retinopathy	3.0	204100, 613794	<i>RPE65</i>
Wilson disease	2.0	277900	<i>ATP7B</i>
Hereditary TTR amyloidosis	3.1	105210	<i>TTR</i>



“cribado genómico oportunista”

- Aprovecho que realizo un exoma para si, hay una variante patogénica en esos genes> se informa.
- Un exoma sin SFs no asegura que no tengas variantes clase 4/5 en los genes del listado SF v3.2.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/docs/acmg/>

Hallazgos Secundarios

“Opportunistic genomic screening o cribado genómico oportunista”:

Principio de beneficencia:

Intervención médica o tratamiento (marcapasos, medicación,...)
Prevención primaria/secundaria (recomendaciones ejercicio, mamografías..)
Opciones reproductivas (descendencia libre de enfermedad)

Principio de autonomía:

No es ético no ofrecerlos
Tiene derecho a saber (*right to know*)

Principio de proporcionalidad:

SFs Valor predictivo alto
Efectividad probada de las intervenciones
Accesibilidad a medidas de prevención o tratamiento



Principio de no-maleficencia:

¿el beneficio supera los riesgos?

Riesgo:

¿el beneficio supera los riesgos?
Penetrancia desconocida en población no seleccionada
Persona sana > pre-paciente (*patients in waiting*)

Principio de autonomía:

Tiene derecho a No saber (*right not to know*)
¿es una decisión informada?

Principio de Justicia:

Equidad (¿solo pacientes que se sometán a WES?)

- de Wert G, et al. European Society of Human Genetics. Opportunistic genomic screening. Recommendations of the European Society of Human Genetics. Eur J Hum Genet. 2021 Mar;29(3):365-377.
- Miller DT, et al. ACMG Secondary Findings Working Group. Recommendations for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing, 2021 update: a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Genet Med. 2021 Aug;23(8):1391-1398.
- Hart MR. Secondary findings from clinical genomic sequencing: prevalence, patient perspectives, family history assessment, and health-care costs from a multisite study. Genet Med. 2019 May;21(5):1100-1110.

Hallazgos Secundarios

1.38% WES susceptibilidad a cáncer hereditario, 0.87% enfermedad cardiovascular¹

Series publicadas comprueban el coste efectividad² y la aceptabilidad de resultados³

Siempre ha habido hallazgos incidentales en otros estudios genéticos (*CMT/PMP22, STS, MSH2, NGS tumor*)

¡No hay un consenso claro! (*sesgo código postal?*)



**BUEN ASESORAMIENTO GENÉTICO PRE-TEST
FIRMA DE UN CONSENTIMIENTO INFORMADO**

- 1.-eMERGE Clinical Annotation Working Group. Frequency of genomic secondary findings among 21,915 eMERGE network participants. Genet Med. 2020 Sep;22(9):1470-1477. doi: 10.1038/s41436-020-0810-9. Epub 2020 Jun 17. PMID: 32546831; PMCID: PMC7713503.
- 2.- Hart MR. Secondary findings from clinical genomic sequencing: prevalence, patient perspectives, family history assessment, and health-care costs from a multisite study. Genet Med. 2019 May;21(5):1100-1110.
- 3.-Gereis J, Hetherington K, Ha L, Robertson EG, Ziegler DS, Barlow-Stewart K, Tucker KM, Marron JM, Wakefield CE. Parents' understanding of genome and exome sequencing for pediatric health conditions: a systematic review. Eur J Hum Genet. 2022 Nov;30(11):1216-1225. doi: 10.1038/s41431-022-01170-2. Epub 2022 Aug 23. PMID: 35999452; PMCID: PMC9626631.

Consentimiento informado HGUA

https://intranethgua.cs.san.gva.es/?page_id=2523

Consentimiento Análisis Genéticos generales Consellería (todos los estudios genéticos). Insuficiente para exoma. Indicado en cribados familiares, arrays, cariotipo...

Consentimiento informado para exoma o estudio NGS. Indicado para exoma o panel de genes NGS. Explicación de las VSIs y de los tipos de hallazgos incidentales.

Intranet

Intranet del Departamento de Salud Alicante – Hospital General

[Inicio](#) [Calidad](#) [Comités y Comisiones](#) [Docencia](#) [Información y Servicios](#) [Investigación – ISABIAL](#) [Informática](#)

Comité de Análisis Genéticos

- [Formulario de Petición de Estudio Genético](#)
- [Consentimiento análisis genéticos generales Conselleria de Sanitat.](#)
- [Consentimiento informado para exoma o estudio NGS.](#)
- [Ley de Investigación Biomédica \(93 descargas\)](#)

Consentimiento informado HGUA

https://intranethgua.cs.san.gva.es/?page_id=2523

Consentimiento Análisis Genéticos generales Consellería (todos los estudios genéticos). Insuficiente para exoma. Indicado en cribados familiares, arrays, cariotipo...

3. **¿Cuáles son sus riesgos y limitaciones?:** el procedimiento no supone ningún riesgo salvo el derivado de la obtención de la muestra. Sin embargo, debe tener en cuenta que ocasionalmente podría darse uno/varios de los siguientes riesgos y/o limitaciones:
- A) Limitaciones del estudio: Debido a las limitaciones tecnológicas o de conocimiento médico actual es posible que no se identifique el biomarcador molecular responsable de su enfermedad. Esto no garantiza que la enfermedad que padece no sea de base genética.
 - B) Limitaciones de la muestra: Se le podrá solicitar una nueva muestra para repetir/confirmar la prueba o para realizar pruebas adicionales.
 - C) Error de laboratorio (clínico): Los laboratorios poseen un sistema de gestión de calidad que obliga a normalizar los procesos y aplicar rigurosos controles de calidad; aunque los errores del laboratorio son muy poco frecuentes, no se puede excluir que ocurran y que afecten a los resultados.
 - D) Posibilidad de hallazgos incidentales: Ocasionalmente pueden obtenerse resultados inesperados de biomarcadores con relevancia clínica en otras patologías (incluidos en el catálogo de servicios). En ese caso usted decidirá, antes de realizarse el estudio, si quiere/no conocer dicha información y se le asesorará sobre su trascendencia.**

Por lo tanto:

<input type="checkbox"/> Autorizo la realización de este procedimiento	<input type="checkbox"/> No autorizo la realización de este procedimiento
<input type="checkbox"/> Autorizo recibir información de hallazgos incidentales.	<input type="checkbox"/> No autorizo recibir información de hallazgos incidentales.
<input type="checkbox"/> Debido a la importancia de los resultados del estudio genético para otros miembros de la familia, autorizo a que, en caso de no poder contactar conmigo para entregarme los resultados, éstos puedan ser comunicados a otras personas. Las personas autorizadas son:	
Nombre y apellidos.....	DNI..... Teléfono de contacto:
Nombre y apellidos.....	DNI..... Teléfono de contacto:

_____, ____ de _____ de _____

Consentimiento informado HGUA

https://intranethgua.cs.san.gva.es/?page_id=2523

Consentimiento informado para exoma o estudio NGS. Indicado para exoma o panel de genes NGS. Explicación de las VSIs y de los tipos de hallazgos incidentales.

¿Qué genes se estudian?

Esta prueba permite analizar a la vez todos los genes de una persona (exoma), analizar solo aquellos genes que se conoce que están relacionados con el desarrollo de enfermedades (exoma clínico) o limitarse a los genes actualmente relacionados con la enfermedad concreta que se sospecha en el paciente (panel de genes). Esta última suele ser la forma más frecuente de iniciar un estudio. No obstante, la estrategia idónea dependerá de cada caso y debe ser explicada con detalle antes de iniciar el estudio.

Es importante subrayar que, a pesar de la exhaustividad de estos estudios, es posible que no se logre encontrar la causa de la enfermedad ya que la sensibilidad de estas pruebas no es del 100% y no siempre la enfermedad estudiada tiene un origen genético.

¿Cuáles son los posibles resultados de un estudio de secuenciación masiva?

Los estudios de secuenciación masiva generan una gran cantidad de datos y es preciso distinguir los que puedan ser relevantes de los que puedan no serlo. Los posibles resultados del estudio se establecen de acuerdo al tipo de las variantes identificadas que a su vez se clasifican en 5 categorías, según la probabilidad de estar implicadas en la patología de estudio: variante patogénica (VP), probablemente patogénica (VPP), de significado incierto (VSI), probablemente benigna (VPB) y benigna (VB).

Por lo tanto, en cuanto al resultado final, nos podemos encontrar ante diferentes situaciones:

1. Que se detecte una o más variantes considerada/s causante/s de la enfermedad o del trastorno genético por la que se indicó el estudio, en alguno de los genes de un panel específico (considerados prioritarios en este estudio), lo que confirmaría el diagnóstico clínico. En esta situación, se comentará con el paciente el alcance y las implicaciones del resultado.
2. Que se detecte una o más variantes de significado incierto (VSI). En este caso puede ser necesario solicitar exploraciones complementarias o estudiar a otros miembros de la familia (estudio de segregación) con el fin de intentar confirmar si los hallazgos se relacionan o no con la enfermedad o trastorno genético que motivó el estudio.
3. Que no se detecten alteraciones que puedan explicar la enfermedad genética.
4. Que se detecten otros hallazgos inesperados (incidentales o secundarios) no asociados al motivo que originó el estudio. Estos se definen como alteraciones identificadas de forma casual, no relacionadas con la enfermedad que indicó el estudio, pero que pueden tener implicaciones relevantes para la salud del paciente y/o de sus familiares.

Por otra parte, el conocimiento sobre la función de los genes y su papel en determinadas enfermedades y trastornos genéticos avanza de forma rápida y progresiva. Por este motivo, en algunos casos, puede resultar recomendable realizar una revisión actualizada cierto tiempo después (cuatro o cinco años) de haber concluido el estudio inicial.

Consentimiento informado HGUA

https://intranethgua.cs.san.gva.es/?page_id=2523

Consentimiento informado para exoma o estudio NGS. Indicado para exoma o panel de genes NGS. Explicación de las VSIs y de los tipos de hallazgos incidentales.

Qué hallazgos se informan al paciente y cuáles no?

- Se informarán las variantes clasificadas como **patogénicas, probablemente patogénicas o aquellas de significado clínico incierto localizadas en genes prioritarios**, que son los responsables del fenotipo descrito en el paciente, o bien en genes que puedan ayudar a establecer un diagnóstico diferencial respecto a la sospecha clínica.
- **Si el paciente da su conformidad**, se informarán como **hallazgos secundarios** las variantes patogénicas o probablemente patogénicas localizadas en genes considerados accionables. Es decir, aquellos en los que se presupone que una intervención temprana sobre los portadores puede alterar el desarrollo de la enfermedad. Se trata en su mayoría de genes relacionados con una mayor predisposición al desarrollo de cáncer, enfermedades cardiovasculares y metabólicas. Se informarán los hallazgos secundarios en los genes que figuren en la lista propuesta por el ACMG (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/docs/acmg/>) en el momento de emitir el informe.
- **A petición del interesado**, se podrán incluir en el informe otros **hallazgos incidentales** que no estén relacionados con el motivo del estudio indicado, pero que pueden tener implicaciones en la salud del paciente y/o sus familiares. Son ejemplos de estos hallazgos, las variantes patogénicas o probablemente patogénicas en genes con patrón de herencia autosómica recesiva o recesivas ligadas al cromosoma X. **Esta opción debe quedar reflejada en el consentimiento informado de forma específica y expresa por parte del paciente o tutor legal del mismo.**
- No se informarán las variantes clasificadas como polimorfismos o SNPs (variante de nucleótido único presentes en la población con una frecuencia >1%) ni las variantes raras benignas o probablemente benignas.

Código de Muestra (O)		Tipo de muestra
Fecha de Extracción (O)		<input type="checkbox"/> Sangre total EDTA
Fecha de Resultados (O)		<input type="checkbox"/> Líquido amniótico
		<input type="checkbox"/> Biopsia
		<input type="checkbox"/> Otros: _____
Cumplimentación obligatoria del médico solicitante:		
- Declaro que se ha cumplido el Art 47 de la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica <input type="checkbox"/>	SERVICIO	_____
- La solicitud se ajusta a guías de práctica clínica <input type="checkbox"/> o, MBE <input type="checkbox"/>	UNIDAD	_____
- Es indicación precisa para el diagnóstico <input type="checkbox"/> , pronóstico <input type="checkbox"/> y/o tratamiento <input type="checkbox"/>	CONSULTA	_____
- Declaro que se ha firmado el consentimiento informado para realizar la prueba <input type="checkbox"/>		
Declaro que se ha informado de la posibilidad de hallazgos incidentales en estudios tipo Exoma, a é/lla paciente o tutor/a legal, y SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> quiere conocer dicha información.		
Escriba el nombre completo del estudio solicitado (O) y CÓDIGO OMIM		

Deseo o autorizo **NO deseo que se me informe de posibles HALLAZGOS INCIDENTALES O SECUNDARIOS.**

Debido a la importancia de los resultados del estudio genético para otros miembros de la familia, autorizo a que, en caso de no poder contactar conmigo para entregarme los resultados, éstos puedan ser comunicados a otras personas. Las personas autorizadas son:

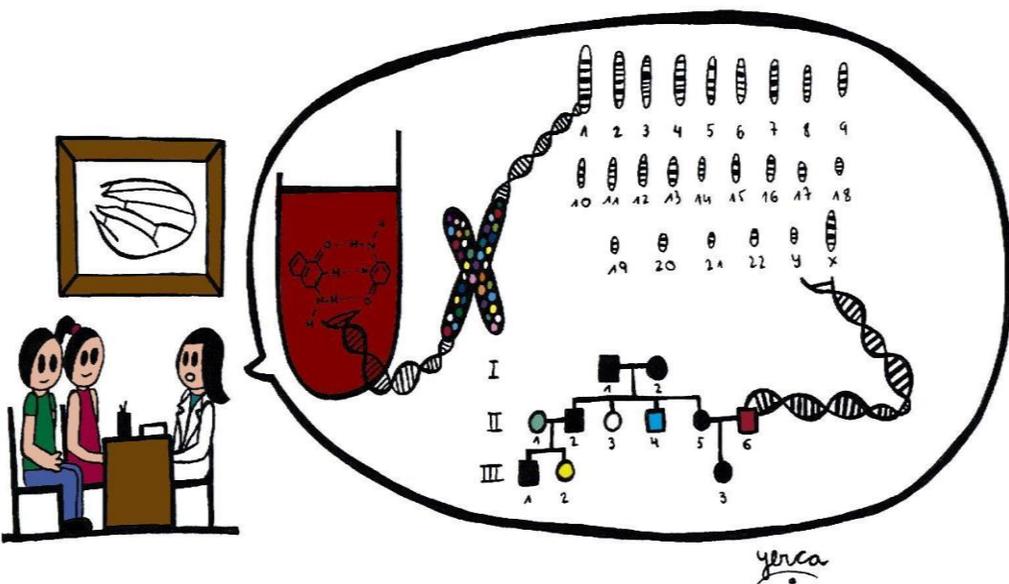
Nombre y apellidos..... DNI.....Teléfono de contacto:

Nombre y apellidos.....DNI.....Teléfono de contacto:

Asesoramiento genético

El **asesoramiento genético**: proceso comunicativo a través del cual el asesor genético ayuda a los pacientes a entender y a adaptarse a las implicaciones médicas, psicológicas y familiares de las contribuciones genéticas a una enfermedad.

**RECAE ACTUALMENTE SOBRE EL CLÍNICO
PETICIONARIO**



Asesoramiento genético pre- test:

- Explicación del tipo de estudio genético que se le va a realizar y posibles resultados.
- Variantes de significado incierto.
- Estudios de segregación o validaciones.
- Desea o no conocer hallazgos inesperados.
- Tiempos de respuesta.
- Firma del consentimiento informado

Asesoramiento genético post test:

- Explicación de resultados obtenidos.
- Riesgos de recurrencia.
- Opciones reproductivas.

Asesoramiento genético PRE-test

Extracción sangre



Tipos de resultados

Negativo:

- No descarta una enfermedad genética/hereditaria.
- Causa genética desconocida.
- Limitaciones del estudio realizado (mosaicos en bajo grado, zonas no cubiertas WES).

Positivo:

- Confirmaría el diagnóstico clínico.
- Estudios en miembros de la familia

Variante de significado incierto:

- Variantes genéticas que desconocemos su implicación en la enfermedad. **NO son PATOGÉNICAS**
- Estudios en miembros de la familia
- Actitud expectante con el tiempo y evidencia médica

Hallazgos inesperados

Variante en un gen no relacionado con el propósito principal de la prueba. 1,5% de los estudios. Genes relacionados con cáncer hereditario, cardiovascular o de errores del metabolismo denominado accionables

SI

NO

Validaciones/estudios de segregación:

En ocasiones se necesita nueva muestras del paciente y/o padres y otros miembros de la familia.

Tiempos de respuesta:

3-6 meses

¿Esperar a embarazo tras resultados?

FIRMA DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO:

Copia escaneada a la Unidad de Archivos para que así quede en su HC.

Asesoramiento genético POST-test

Resultado positivo*

5

Patogénica

4

Probablemente patogénica

- AD heredada**: 50% de descendencia afecta.
- AD de novo**: riesgo similar a población general (mosaicismo en línea germinal, prenatal?)
- AR**: descendencia portadora (no afecta). Progenitores 25% de descendencia afecta.
- XLD (H)**: hijas portadoras (afectas?), hijos no portadores. Madre portadora.
- XLD (M)**: hijas (1/2 portadoras), hijos (1/2 afectados). Generalmente madre portadora.
- **XLR (H)**: hijas portadoras (afectas?), hijos no portadores. Madre portadora.

Variante de significado incierto

3

Variante de significado clínico incierto

- Desconocemos la **implicación clínica** de la variante.
- Actualmente su VSI no justifica su enfermedad.
- Mantenemos **actitud expectante** con reevaluación genética cada 1-2 años.
- No podemos establecer riesgos de recurrencia por lo que se asumen los de población general.
- No indicado diagnóstico prenatal ni preimplantacional.

Resultado no informativo

- Estudio genético completo (40% rentabilidad).
- No se descarta una enfermedad genética/hereditaria.
- No se pueden establecer riesgos de recurrencia, se asumen los de población general.
- Si la tecnología mejora o cambia se reevaluará su caso para estudios adicionales

Hallazgo secundario

- Derivación a especialista correspondiente (Unidad de cáncer hereditario de Elche, Cardiología, Medicina interna...)

AD: autosómico dominante

H:Hombre

AR: autosómico recesivo

M:Mujer

XLD: ligado al X dominante

XLR: ligado al X recesivo

* Patrones herencia más frecuentes (se excluye herencia mitocondrial), ni impronta genómica...

Asesoramiento genético post-test

Resultado positivo*

5

Patogénica

4

Probablemente patogénica

- AD heredada**: 50% de descendencia afecta.
- AD de novo**: riesgo similar a población general (mosaicismo en línea germinal, prenatal?)
- AR**: descendencia portadora (no afecta). Progenitores 25% de descendencia afecta.
- XLD (H)**: hijas portadoras (afectas?), hijos no portadores. Madre portadora.
- XLD (M)**: hijas (1/2 portadoras), hijos (1/2 afectados). Generalmente madre portadora.
- **XLR (H)**: hijas portadoras (afectas?), hijos no portadores. Madre portadora.

AD: autosómico dominante

AR: autosómico recesivo

XLD: ligado al X dominante

XLR: ligado al X recesivo

H:Hombre

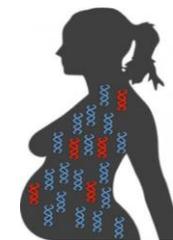
M:Mujer

FIV: Fecundación in vitro

- Patrones herencia más frecuentes (se excluye herencia mitocondrial), ni impronta genómica....

Opciones reproductivas

- Embarazo espontáneo y **estudio prenatal** que detecte la variante/s.
- Embarazo mediante FIV y posterior **diagnóstico genético de preimplantacional (SNS CV)**:
 - Se realiza en el HGUA, no limitado a enfermedades concretas. Todas las que cumplan unas características (monogénica, enfermedad severa/crónica/neurodegenerativa sin tratamiento, riesgo de transmisión). Listado de enfermedades ASEBIR¹.(sin autorización)
 - Madre <40 años, y sin ningún hijo sano, FIV viable.
- **Diagnóstico genético de preimplantacional (privado)**: sin límite de edad ni *status* de la descendencia.
- **Donación gametos**: <35 años.



Conclusiones

- El **cribado genómico oportunista** se basa en informar variantes claramente patogénicas en un listado de **genes “accionables”**.
- **No hay un consenso** claro de qué hacer con los **hallazgos secundarios** aunque la tendencia es informarlos.
- La **firma del consentimiento**, introducido dentro del asesoramiento genético pre-test, es esencial para mantener el principio de autonomía del paciente en cuanto a los hallazgos secundarios.
- **Asesoramiento genético es un derecho** de paciente y se debe de realizar tanto el pre-test como el post-test.

CONCLUSIONES



Correo personal: garcia_marpayb@gva.es

Correo corporativo: genetica_hgua@gva.es

Busca: 445110; **Despacho:** 965 913958

Interconsulta Orion: CEX_ANÁLISIS CLÍNICOS>GENÉTICA-INTERCONSULTA

Comité de Genética: reuniones periódicas