

DIAGNÓSTICO GENÉTICO PREIMPLANTACIÓN EN PACIENTES CON RIESGO DE PADECER LA ENFERMEDAD DE HUNTINGTON

Vendrell X., Giménez C., Martín J., Fernández, E., Velilla E.
Grupo de interés en Genética y Reproducción de ASEBIR

La Enfermedad de Huntington (EH) es una enfermedad incurable y degenerativa que causa la muerte de los pacientes tras 16 años, de media, desde la aparición de los primeros síntomas. La enfermedad debuta entre la tercera y cuarta década de la vida y esto provoca que muchas de las parejas con riesgo de transmitir la enfermedad planeen tener descendencia, y consideren el DGP como su mejor opción reproductiva. En estas circunstancias, es muy frecuente que las personas con riesgo manifiesten dos deseos: tener descendencia sana y no conocer su propio estatus genético.

Este derecho a "no saber" está basado en el principio de autonomía y debe ser garantizado de forma universal tal como recogen diferentes consensos internacionales y legislaciones específicas de diferentes países. No obstante, puede existir alguna objeción a este derecho. La principal razón que limita este derecho radica en que su ejercicio pueda perjudicar a otros. En este sentido, la pareja y la descendencia de una persona con riesgo que no quiera conocer su estatus genético pueden verse directamente involucrados. Indirectamente, en los países en los que el sistema público sufraga los gastos del procedimiento, el propio sistema puede verse perjudicado. Algunos autores apelan al principio de "solidaridad social". Si un paciente con riesgo realmente no es portador de la mutación responsable, se estaría sometiendo a unas técnicas costosas e innecesarias. En contrapartida, el nacimiento de una persona sana tras DGP evita los gastos médicos directos asociados a la enfermedad.

Este escenario complejo ha generado, y sigue generando, un debate ético, social e incluso legal en muchos países. En este contexto, los componentes del Grupo de Interés en Genética Reproductiva de ASEBIR nos encontramos muy a menudo inmersos en este debate. Con el objeto de conciliar el derecho a no saber con evitar la transmisión de la enfermedad, se elaboró un documento de consenso pionero en España y en los países de

nuestro entorno. Este documento revisa las diferentes aproximaciones diagnósticas que han sido propuestas en relación con el DGP y la EH. Finalmente emitimos unas recomendaciones que pretendemos puedan llegar al mayor número posible de usuarios y equipos biomédicos implicados en este proceso. Este documento será presentado en breve a la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida para su aprobación.

Documento de consenso:

"Diagnóstico Genético Preimplantación en pacientes con riesgo de padecer la Enfermedad de Huntington".

Documento de Consenso del Grupo de Interés en Genética Reproductiva (GiGR) de ASEBIR

Autores: Xavier Vendrell, Carles Giménez, Julio Martín, Esther Fernandez, Esther Velilla

Miembros del Grupo de Interés en Genética Reproductiva de ASEBIR: Joan Blanco, Fernando Bronet, Cristina Camprubí, Paula Eibes, Esther Fernández, Silvia Fernández, Elena García, Carles Giménez, M^a Carmen Martínez, Laura Peralta, Mónica Parriego, M^a Carmen Rubio, Joaquin Rueda, Mireia Sandalinas, Esther Velilla, Xavier Vendrell

1. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

El Diagnóstico Genético Preimplantación (DGP), en combinación con las técnicas de fecundación *in vitro* (FIV), es una técnica consolidada para evitar la transmisión de enfermedades genéticas a la descendencia. En el caso de las enfermedades monogénicas, una de las premisas que debe cumplirse para la aplicación de este tipo de diagnóstico, en el marco de un proyecto reproductivo, es el conocimiento del estatus genético de los futuros padres para la enfermedad que se pretende descartar en los embriones.

En el contexto del acto médico, la decisión de un paciente de ejercer su derecho sobre

aceptar o rechazar recibir información, mayoritariamente tiene implicaciones únicamente para dicho paciente. No obstante, en determinadas enfermedades y en especial en las de causa genética, esta decisión puede interferir con su adecuado manejo clínico e incluso presentar un riesgo para otros miembros de la familia y/o para su descendencia.

En este escenario, la Enfermedad de Huntington (EH) resulta un ejemplo paradigmático. La decisión de un individuo de no conocer su estatus genético a riesgo de padecer EH, podría comprometer o retrasar su cuidado y potencialmente situar a otras personas en riesgo. Por otro lado, también afectará a los profesionales sanitarios que interaccionan con estos pacientes. No obstante, el paciente tiene derecho a no querer conocer su estatus genético.

En el contexto del DGP, el deseo de descendencia sana en parejas con antecedentes familiares de EH, es una de las demandas más habituales. En muchos de los casos, los individuos con riesgo de padecer la enfermedad manifiestan su deseo expreso de no conocer su estatus genético. En estos casos el adecuado asesoramiento genético resulta de radical importancia para el correcto manejo de estas parejas.

El objetivo del presente documento es doble. En primer lugar, revisar las aproximaciones diagnósticas consensuadas a nivel nacional e internacional en relación con los estudios genéticos presintomáticos de la EH y proveer de unas recomendaciones para los casos de DGP de la Enfermedad de Huntington en los que los pacientes solicitan no conocer su estatus genético. En segundo lugar, solicitar que la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida apoye la propuesta recomendada por el GiGR respecto la metodología de diagnóstico de las peticiones de DGP realizadas por parejas a riesgo de EH que no desean conocer su estatus genético, siendo que dicho método, DGP de

exclusión, quede incluido dentro de los supuestos que recoge el artículo 12.1a de la Ley 14/2006.

2. LA ENFERMEDAD DE HUNTINGTON

La Enfermedad de Huntington consiste en una alteración neurodegenerativa progresiva provocada por una muerte neuronal selectiva a nivel de la corteza cerebral. Se caracteriza por la aparición de movimientos involuntarios irregulares (*corea*), demencia, cambios de personalidad y afectación psiquiátrica. La edad media de aparición es de 40 años. La enfermedad es incurable y causa la muerte a los 16 años de media; tras la aparición de los primeros síntomas.

La EH es una enfermedad genética y hereditaria que se transmite con un patrón de herencia autosómico dominante. El 50% de la descendencia de una persona afecta tiene riesgo de heredar/padecer la enfermedad. La prevalencia de la enfermedad se estima entre 3-7/100.000 en la población europea.

La mutación responsable es una expansión del triplete CAG en el primer exón del gen *HTT* (también conocido como *IT15* o *HD*) localizado en el cromosoma 4 (4p16.3). Existen tres presentaciones alélicas. Los alelos del gen *HTT* se clasifican como normal, premutado, o patológico en función del número de repeticiones del triplete CAG: 1) alelo normal, 26 o menos repeticiones, 2) alelo premutado, de 27 a 35 repeticiones y 3) alelo patológico, 36 o más repeticiones. En la mayoría de los casos la enfermedad debuta en la edad adulta con un rango de 45-55 repeticiones. No obstante se han descrito manifestaciones más tempranas con unas repeticiones del orden de 60. Se considera que tener un alelo con 40 o más repeticiones corresponde con una penetrancia completa. Existe un rango patológico de repeticiones, entre 36 y 39, que presenta una penetrancia incompleta.

El tamaño de la expansión varía de generación en generación por extensión o contracción debido a inestabilidad del triplete CAG de tamaño anormal; esta tendencia a incrementarse de una generación a la siguiente explica el fenómeno conocido como *anticipación* observado en la EH: mayor severidad y debut más temprano de una enfermedad hereditaria en la siguiente generación.

La inestabilidad del triplete CAG es especialmente importante en la transmisión paterna; de hecho la EH de aparición juvenil, donde se detectan grandes expansiones, se debe mayoritariamente a una transmisión paterna. No obstante, y a pesar de que existe una correlación inversa entre el tamaño de la expansión y la edad de aparición de los primeros síntomas, la longitud de las repeticiones CAG no explica completamente la variabilidad en la edad de aparición, el fenotipo clínico o la progresión de la enfermedad. Esto sugiere la existencia de otros factores que juegan un papel importante en el desarrollo de esta enfermedad.

3. RECOMENDACIONES SOBRE EL DIAGNÓSTICO PRESINTOMÁTICO DE LA EH

En relación con el test presintomático o predictivo, existen unas directrices internacionales publicadas por la *International Huntington Association* y la *World Federation of Neurology Research Group on Huntington's Chorea* y la *National Society of Genetic Counselors*, que se vienen utilizando por la comunidad biomédica como ayuda y recomendación para resolver los problemas éticos asociados a un estudio genético presintomático en una enfermedad de aparición en la edad adulta.

Las directrices pretenden preservar la autonomía, la confidencialidad y la privacidad del paciente y ponen especial énfasis en el manejo de estos casos. En particular destacan el hecho de que los estudios presintomáticos de la EH en todos los países deben estar precedidos de un asesoramiento genético especializado, que debe contar con la participación de un genetista, un psicólogo, un neurólogo y un experto en asesoramiento genético. En este sentido, estas unidades especiales deben garantizar que las personas con riesgo de padecer la enfermedad reciban una adecuada educación previa al estudio, un asesoramiento genético y un seguimiento después de recibir los resultados del estudio. Es importante destacar que no existen recomendaciones específicas dirigidas a los casos de DGP de EH. Este hecho es el que motiva la redacción de este documento de recomendación consensuado entre expertos nacionales en DGP.

4. OPCIONES REPRODUCTIVAS EN PACIENTES CON RIESGO DE PADECER EH

Los individuos que presentan riesgo de padecer EH se enfrentan a decisiones complejas durante su planificación familiar. En muchas ocasiones, la decisión sobre realizarse o no el estudio presintomático se plantea en las parejas cuando deciden tener descendencia. En ese momento es frecuente que las parejas contemplen el hecho de no querer conocer su estatus genético, pero, al mismo tiempo, deseen tener descendencia sana. El hecho de no querer conocer el propio estatus genético en relación con una enfermedad, está recogido en normas nacionales e internacionales, en particular la Ley Básica Reguladora de la Autonomía del Paciente y de Derechos y Obligaciones (Ley 41/2002), La ley de Investigación Biomédica (Ley 14/2007) y la Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos Humanos: "*Debe ser respetado el derecho de cada individuo a decidir si es informado, o no, de los resultados de los estudios genéticos y las consecuencias que de ellos se deriven*" (artículo 5c).

Básicamente distinguimos las siguientes opciones reproductivas:

1. Tener hijos con una carga genética ajena a la pareja, mediante donación de gametos y/o adopción.
2. Asumir el riesgo de una posible transmisión de la enfermedad a la descendencia.
3. Evitar la posible transmisión de la enfermedad a la descendencia. En este último supuesto, pueden optar por el diagnóstico prenatal o la selección embrionaria mediante técnicas de DGP.

En el caso que se desee evitar la posible transmisión a la descendencia, las opciones que contempla el diagnóstico prenatal están ampliamente recogidas en las recomendaciones citadas y en la literatura, y no son el objeto del presente documento. Por el contrario, respecto al DGP, en combinación o no con el estudio presintomático previo, no está discutido en las directrices y recomendaciones, y es el objeto del presente documento de consenso.

5. OPCIONES DE DGP EN PACIENTES CON RIESGO DE PADECER EH

A) Escenario 1. Pacientes que aceptan el estudio presintomático y consienten en conocer su estatus genético. "DGP directo"

La realización del estudio presintomático tiene una tasa de detección cercana al 100%. Desde el punto de vista reproductivo, el manejo de estos pacientes que se someten a este estudio deben seguir las recomendaciones descritas. Si resultan portadores de una expansión patológica, son debidamente informados acerca de la evolución de la enfermedad. En este caso concreto, el DGP está encaminado a conocer el estatus genético de los embriones generados mediante técnicas de FIV con los gametos de la pareja. Sólo aquellos embriones libres de la enfermedad se transfieren al útero materno.

B) Escenario 2. Pacientes que aceptan el estudio presintomático y rehúsan conocer su estatus genético. "DGP de no revelación".

En este supuesto inicialmente se procede de la misma forma, realizando el estudio presintomático. No obstante, los padres consienten no conocer el resultado del estudio sabiendo que, independientemente del resultado del estudio presintomático, la pareja se tendrá que someter a las técnicas de FIV. Si el estudio presintomático es positivo, se procede al DGP directo de la EH, como en el supuesto anterior. Si el estudio es negativo, los embriones no son analizados genéticamente, por no existir riesgo de transmisión de la enfermedad, y todos son susceptibles de ser transferidos al útero materno. Ambas situaciones tienen en común el hecho de requerir una eficaz custodia de la información genética para que no sea revelada a los pacientes; asimismo, esta opción lleva implícito una comunicación limitada de toda la información clínica relacionada con el ciclo de FIV, a fin de evitar a los interesados conjeturas respecto de su estatus genético.

Debido a lo anterior, se ha planteado un debate ético en relación con este tipo de aproximación. En el caso de que el estudio presintomático resulte negativo, se genera un dilema en los profesionales que

intervienen en el proceso, ya que dicho resultado anula la indicación clínica de someterse a técnicas invasivas como la FIV, cuando no existe ningún riesgo de transmisión de la enfermedad. Por otra parte, si el estudio presintomático resulta positivo, debería garantizarse que en todos los ciclos existan embriones disponibles para la transferencia. En caso contrario, si no se realiza la transferencia embrionaria, indirectamente se estaría revelando al paciente su estatus de portador. Para evitar esta situación, se debería recurrir a estrategias que aseguren al máximo la existencia de embriones disponibles para la transferencia. En este sentido, el desarrollo de las técnicas de vitrificación de ovocitos/embriones puede permitir la obtención del máximo número de embriones disponibles para el estudio genético. No obstante, debe tenerse en cuenta que la aplicación de estas técnicas de vitrificación es posible que no resulte eficaz en todos los casos.

C) Escenario 3. Pacientes que rehúsan el diagnóstico presintomático. "DGP de exclusión".

En este escenario, no se realiza el estudio directo del gen de Huntington. Se recurre al estudio genético familiar indirecto de la transmisión del gen asociado a la EH. El objetivo del estudio indirecto es garantizar que ninguno de los implicados en el proceso conozca el estatus genético del paciente a riesgo. En este supuesto, se requiere de la participación de familiares del miembro de la pareja a riesgo. Con las conclusiones del estudio, durante el DGP, los embriones que hereden la copia del gen del abuelo/a afectado/a, se consideran embriones potencialmente con riesgo de padecer la enfermedad y no son considerados para la transferencia al útero materno.

La limitación principal de este supuesto consiste en que, al igual que en el supuesto anterior, para el 50% de los casos la pareja no tiene riesgo genético, y tampoco existiría indicación clínica de someterse a técnicas invasivas como la FIV combinada con DGP.

Las principales ventajas de esta opción son, por un lado, que el personal sanitario implicado en el proceso no conoce el verdadero estatus genético del paciente, minimizando así dilemas éticos

y, por otro, desaparece el problema de la custodia de la información genética. Finalmente, otra gran ventaja es el hecho de que los pacientes pueden recibir información completa sobre los resultados clínicos de su tratamiento.

6. RECOMENDACIÓN DEL GRUPO DE INTERÉS EN GENÉTICA REPRODUCTIVA DE ASEBIR

El DGP en pacientes con antecedentes familiares de EH es una de las peticiones más habituales de las parejas que acuden a los centros de reproducción asistida. Es evidente que el escenario 1 representa la mejor opción desde el punto de vista reproductivo. No obstante, la voluntad de no conocer el propio estatus genético es un derecho del paciente. En este sentido, en opinión del GiGR de ASEBIR, el escenario 3, conocido como "DGP de exclusión", permite conciliar el derecho de no conocer el estatus genético de un paciente y el deseo de tener descendencia sana. Además, permite atenuar el dilema ético de los profesionales que intervienen en el proceso.

El "DGP de exclusión" permite resolver los tres puntos de conflicto que presentan las parejas con riesgo de transmisión de la EH, que no quieren conocer su estatus genético pero quieren evitar el riesgo de transmisión de la enfermedad a la descendencia:

- 1) Permite tener descendencia propia, sin acudir a otras opciones genéticamente no emparentadas.
- 2) Respeta el deseo de no conocer el estatus genético de los pacientes.
- 3) Permite evitar la transmisión de la enfermedad.

Basándonos en los argumentos anteriores, y sabiendo que el escenario 3 según la vigente Ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre Técnicas de Reproducción Humana Asistida, queda incluido en el punto 2 del artículo 12 sobre diagnóstico genético preimplantación, y, por tanto, con el consiguiente requisito de su autorización expresa, manifestamos nuestra recomendación de valorar la posibilidad de incluir el diagnóstico genético preimplantación de la enfermedad de Huntington mediante DGP de exclusión dentro del punto 1a del citado artículo 12.