

Por favor, lea detenidamente este documento. En él se describen los beneficios, limitaciones y riesgos del estudio genético que se le va a realizar en el Centro de Bioquímica y Genética Clínica (CBGC) del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HCUVA) aplicando la metodología de Array-CGH (Hibridación Genómica Comparada mediante Array). También se le informa de la política que el laboratorio sigue sobre información de variantes genéticas y tratamiento de datos.

¿QUÉ ES LA TÉCNICA DE ARRAY-CGH?

El array-CGH (Hibridación Genómica Comparada) es una técnica de diagnóstico genético de alta resolución que se basa en la hibridación competitiva de una muestra biológica, en este caso ADN de origen fetal, frente a un ADN control. La hibridación se realiza sobre un soporte físico en el que hay depositadas sondas o moldes de ADN con secuencia y localización conocida que se distribuyen a lo largo de todo el genoma y que permiten detectar de manera precisa variaciones de número de copia o CNVs (pérdidas o ganancias de material genético) mediante un análisis completo del genoma fetal frente a un genoma de referencia.

Esta técnica puede identificar todas las alteraciones desequilibradas que se detectan mediante cariotipo convencional y además otros desequilibrios cromosómicos submicroscópicos que, de acuerdo con el conocimiento actual, puedan tener repercusiones en el desarrollo fetal y puedan estar asociadas a un fenotipo patológico o determinados síndromes de causa genética.

En fetos con malformaciones ecográficas el array-CGH permite detectar un 6%-9% de incremento adicional de alteraciones desequilibradas respecto al cariotipo convencional, en caso de cardiopatía este porcentaje aumenta hasta el 12%.

Existen diferentes diseños de array-CGH en función del número de sondas y la localización de éstas, lo cual hace que varíe el nivel de resolución y por tanto la detección de las CNVs según el tipo de diseño.

¿CÓMO SE REALIZA EL ANÁLISIS?

- **¿Qué tipo de muestra se necesita?**

Esta prueba se realiza a partir de la extracción de ADN de células fetales de vellosidades coriales, de líquido amniótico o de sangre fetal obtenidas mediante técnicas de carácter invasivo que pueden interferir en la evolución de la gestación en curso con un riesgo bajo de pérdida fetal o infección.

En la circunstancia que el ADN de la muestra fetal no sea óptimo por baja calidad, cantidad insuficiente o contaminación materna o por si es necesaria la realización de otras pruebas genéticas complementarias, se podrá solicitar una nueva prueba invasiva.

- **Requerimiento de muestras biológicas adicionales**

Para la correcta interpretación del estudio, debe remitirse siempre una muestra de sangre periférica de la madre junto con la muestra biológica fetal a analizar. Esta muestra es necesaria ya que previo al estudio mediante array-CGH se realiza el análisis de QF-PCR para detectar las aneuploidías más comunes y descartar una posible contaminación materna asegurando de esta forma que la muestra analizada es de origen fetal. Ante un resultado de QF-PCR alterado no se procederá al análisis de array-CGH.

Asimismo, existe la posibilidad de que se tengan que solicitar muestras de sangre a ambos progenitores con el fin de ayudar a una mejor interpretación de variantes identificadas en la muestra fetal. En estas situaciones el laboratorio se limitará al análisis o evaluación de las CNVs detectadas en el estudio del paciente

INFORMACIÓN ADICIONAL NECESARIA

Debido a la complejidad en la interpretación de los resultados dirigidos a identificar el origen de variantes genéticas detectadas en el feto, es imprescindible la correcta información respecto al parentesco familiar con el fin de evitar la posible revelación de un parentesco mal atribuido o evitar discrepancias entre el origen genético del feto y los progenitores analizados (ovodonación, donación esperma, etc). El laboratorio asume que el facultativo que solicita la prueba ha comunicado a los progenitores la importancia de que las muestras remitidas se corresponden con los progenitores biológicos.

Es necesario un asesoramiento genético adecuado por personal cualificado antes de realizar la prueba en el que se informe de las ventajas y limitaciones del ensayo, así como un asesoramiento posterior al estudio. Los resultados son confidenciales y sólo se facilitarán a las personas autorizadas bajo consentimiento expreso y específico por escrito.

POSIBLES RESULTADOS DEL ESTUDIO. POLÍTICA DE INFORMACIÓN DE VARIANTES GENÉTICAS.

Como cualquier estudio genético, el array-CGH debe ser interpretado en el contexto clínico de la indicación por la que se realiza la prueba. No obstante, el ámbito del diagnóstico genético prenatal está asociado a importantes limitaciones puesto que el fenotipo fetal está supeditado a hallazgos ecográficos y no existen bases de datos completas sobre la correlación fenotipo-genotipo fetal.

La relevancia clínica de las alteraciones de número de copia o CNVs identificadas mediante el array se interpreta según la información disponible en la actualidad, siendo susceptibles de revisión en el futuro.

Las recomendaciones de estándares técnicos para la interpretación e informes de CNVs establecen 5 categorías de variantes, según el grado de probabilidad de patogenicidad: patogénica, probablemente patogénica, de significado clínico incierto, probablemente benigna y benigna.

Por lo tanto, los resultados que se pueden obtener mediante este estudio y la política del laboratorio sobre la información de los mismos es:

- Resultado **Sin evidencias de desequilibrios cromosómicos significativos (NORMAL)**. El estudio no ha detectado ninguna variación del número de copias o CNV en las regiones del genoma analizadas o éstas se han categorizado como **benignas o probablemente benignas** (descritas en población general, con mayor o menor evidencia) que sea causante de patología de acuerdo al conocimiento actual. Un resultado normal del array NO puede excluir todas las anomalías genéticas causativas por lo que no garantiza un feto sano.

- Resultado **PATOLÓGICO o PROBABLEMENTE PATOLÓGICO**. Existe evidencia suficiente de la asociación de la variante detectada con patología (**variante patogénica**) o evidencias no concluyentes (**probablemente patogénica**) que podría predecir o justificar los hallazgos fetales motivo del estudio. Es importante recordar que algunos trastornos genéticos presentan gran variabilidad en su manifestación clínica y la detección de una alteración genética no siempre revelará la gravedad potencial de una patología.

- **Variantes de SIGNIFICADO CLÍNICO INCIERTO (VOUS o VUS)**. NO se informarán las variantes cuya relevancia clínica se desconoce a fecha del estudio.

- **HALLAZGOS INESPERADOS (incidentales o secundarios), variantes patogénicas o probablemente patogénica no asociados con el motivo de estudio**, que podrían detectarse mediante este análisis:

1. **Hallazgos secundarios**, que afectan a genes considerados accionables y cuya información podría suponer un beneficio para el paciente y/o sus familiares por la posibilidad de una acción terapéutica efectiva y/o precoz. Se informarán las variantes patogénicas o probablemente patogénicas en genes relacionados con prevención de cáncer y enfermedades cardiovasculares y metabólicas incluidos en la lista actualizada de consenso de la ACMG (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/docs/acmg/>) para los que el array disponga de suficiente cobertura, salvo que la paciente indique su no conformidad

2. **Hallazgos incidentales**. Variantes de alta penetrancia que pueden tener implicaciones relevantes para el feto y/o sus familiares y en variantes de **neurosusceptibilidad** que puedan suponer un incremento del riesgo de desarrollar algún trastorno del neurodesarrollo moderado o severo en la infancia y para las que existe consenso de informarlas en las guías internacionales. Quedan contempladas asimismo, las variantes patogénicas o probablemente patogénicas en genes con patrón de herencia autosómico recesivo sólo con alta frecuencia en nuestra población (ejemplo, Fibrosis Quística) o ligados al cromosoma X en fetos femeninos. Será requisito indispensable el consentimiento específico y expreso por parte del paciente o tutor legal para reflejar en el informe este tipo de resultados.

El laboratorio, como norma general, NO informará del estado de portador para enfermedades con patrón de herencia recesivo si no se comunica la existencia de consanguinidad, ni informará aquellas variantes que afecten a genes asociados a patología neurodegenerativa con debut en la edad avanzada

En los casos de resultados alterados se notificarán previamente por teléfono al facultativo solicitante y se recomendará un adecuado asesoramiento genético.

Tras el nacimiento, se recomienda adjuntar el informe de esta prueba en el historial del recién nacido.

LIMITACIONES ESPECÍFICAS DEL ARRAY-CGH PRENATAL

Aunque el array CGH es una técnica precisa y específica no permite detectar:

- Reordenamientos cromosómicos equilibrados en los que no hay variación en la cantidad de material cromosómico, tales como translocaciones, inversiones, inserciones.
- Variaciones cromosómicas de un tamaño menor al límite o nivel de resolución del array-CGH empleado, o localizadas en regiones no cubiertas por las sondas de éste y que podrían detectarse con arrays de mayor resolución.
- Cambios o mutaciones puntuales en un gen determinado,
- Trastornos genéticos causados por otros mecanismos moleculares (alteraciones de impronta genómica, disomías uniparentales, poliploidias completas)
- Anomalías cromosómicas en mosaico inferior al 30%

El plazo estimado para la obtención de resultados puede verse afectado por diversos motivos:

- Si se detecta contaminación materna, se demorará la realización del análisis mediante arrayCGH hasta la obtención de una nueva muestra de ADN fetal de calidad óptima (bien por cultivo celular de la muestra original o por nueva prueba invasiva).
- Si la calidad, cantidad y/o estado de la muestra recibida no es la adecuada, pudiéndose incluso necesitar de una nueva prueba invasiva.
- Si es necesario realizar otros análisis genéticos complementarios en la muestra fetal o en progenitores.

RIESGOS DE LA PRUEBA

1. Los riesgos asociados a la obtención de la muestra (que serán explicados por el médico que solicita el estudio)
2. Riesgos personalizados: si la enfermedad que padece el individuo genera algún riesgo añadido a los anteriores.
3. En caso de situación de infracción o ciberataque que ocasione una posible brecha de seguridad según el Reglamento de la Protección de datos sanitarios se notificará de dicho incidente, existiendo un plan de respuesta ante incidentes de este tipo

REEVALUACION DE CASOS

El laboratorio podrá revisar los datos del arrayCGH prenatal cuando exista una causa o un fenotipo sugestivo de patología postnatal, la pareja planea un futuro embarazo o ha pasado mucho tiempo desde el estudio inicial, y siempre por exclusiva indicación facultativa. Esta revisión puede revelar:

- La existencia de variantes que se consideraron como VOUS y por tanto, no se informaron prenatalmente, y que sean susceptibles de una ampliación del estudio postnatal.
- Variantes de neurosusceptibilidad de baja penetrancia.
- Variantes patogénicas como consecuencia de la reclasificación de variantes por la actualización de las bases de datos. De esta forma, una variante detectada en el momento de la prueba prenatal y considerada como VOUS, podría resultar patogénica en la revisión.

El laboratorio emitirá un informe con las actualizaciones pertinentes con la indicación de que se trata de una reevaluación de un informe previo prenatal.

PROTECCION DE DATOS PERSONALES Y CONFIDENCIALIDAD

- Las muestras destinadas al análisis genético se analizarán en el CBGC y, si los progenitores así lo autorizan, se almacenarán en este laboratorio un mínimo de 5 años o hasta su extinción para poder satisfacer futuras necesidades asistenciales del paciente y sus familiares.
- Sus datos personales y de salud serán incorporados y tratados en una base de datos informatizada con fines asistenciales, de gestión, investigación científica y docencia, cumpliendo con las garantías que establece el Reglamento Europeo general de protección de datos, la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales y la legislación sanitaria aplicable. Podrá ejercer el derecho a acceso, cancelación, rectificación y oposición en la Dirección Gerencia del centro sanitario. El Responsable del tratamiento de los datos es el Director Gerente del Servicio Murciano de Salud, con domicilio C/ Central nº 7. Edf Habitamia I. 30100-Espinardo (Murcia). Si precisa contactar con el Delegado de Protección de datos: dpd-sms@carm.es.
- El personal debidamente autorizado que acceda a los datos genéticos en el ejercicio de sus funciones quedará sujeto al deber del secreto de forma permanente.
- Se le informará de los resultados por el médico que solicitó el estudio o en la Sección de Genética Médica del Servicio de Pediatría del HCVUA. Tiene también derecho a que no se le informe de sus datos genéticos. La información es estrictamente personal, salvo que usted autorice expresamente a terceras personas. Si estos datos pueden afectar a algunos miembros de su familia dependerá de usted transmitirles dicha información.
- En el caso de que los datos genéticos obtenidos (previamente anonimizados) puedan ser utilizados con fines docentes y de investigación biomédica, se le solicitará un consentimiento independiente a este documento así como para el almacenamiento del material biológico sobrante en el BIOBANCO-IMIB.

DECLARACIONES Y FIRMAS

CONSENTIMIENTO INFORMADO. FIRMA DEL /LA PACIENTE O REPRESENTANTE LEGAL

D./D^a (paciente)..... con DNI.....

Fecha de nacimiento: CIP autonómico.....

Representante Legal: D/D^a..... con DNI.....

Confirmando por la presente que el otro progenitor no se opone a la realización de la prueba de mi hijo El firmante es el único tutor legal

Estoy satisfecho/a y he comprendido la información recibida. Se me ha informado verbalmente del procedimiento del análisis genético a realizar, he resuelto las dudas y comprendo su alcance. (La aceptación o rechazo de las opciones propuestas a continuación no afectarán, en ningún caso, a la realización del estudio solicitado):

Deseo / **No deseo** que se me informe de posibles hallazgos incidentales

Deseo / **No deseo** que se me informe de hallazgos secundarios

Autorizo / **No autorizo** a que se conserven los datos genéticos obtenidos y el material biológico sobrante en el CBGC

Autorizo / **No autorizo** a que, pasado un tiempo y según el avance del conocimiento científico, se pueden reanalizar mis datos genómicos.

Por lo que, doy VOLUNTARIAMENTE MI CONSENTIMIENTO PARA REALIZAR EL ANÁLISIS GENÉTICO EN EL CBGC.

En.....a.....de.....de 20 Firma:

Relativo a la no aceptación (REVOCACIÓN) del consentimiento informado:

D./D^a (paciente).con D.N.I.

Representante Legal: D/D^a.....con DNI.....

He sido informado de que puedo revocar este documento previamente a la realización de la prueba, por lo que manifiesto que NO doy mi Consentimiento para someterme a la realización de la misma, dejando sin efecto mi Consentimiento anterior.

En.....a.....de.....de 20 Firma:

Relativo a la RENUNCIA al Derecho de Información:

D./D^a (paciente).con D.N.I.

Representante Legal: D/D^a.....con DNI.....

Pongo de manifiesto que, por razones personales, renuncio al derecho de información que me corresponde como paciente y expreso mi deseo de no recibir información, en el momento actual, sobre el proceso de mi enfermedad, sin que ello implique que no pueda dar mi consentimiento para someterme a la realización de esta intervención, tal como he prestado y firmado en el apartado anterior. Según la normativa actual, cuando esta información sea necesaria para evitar un grave perjuicio para la salud de los familiares biológicos, se podrá informar a los afectados o a su representante legalmente autorizado. En todo caso, la comunicación se limitará exclusivamente a los datos necesarios para estas finalidades (Art. 49.2. Ley 14/2007 de Investigación Biomédica)

En.....a.....de.....de 20 Firma:

Declaración del médico / PROFESIONAL de la Salud que obtiene el consentimiento

D. /D^a. N° de colegiado.....

Hospital/Servicio.....

He informado al paciente y/o al tutor o familiar del objeto y naturaleza del procedimiento que se le va a realizar explicándole los beneficios, riesgos, limitaciones y alternativas posibles. Y le he proporcionado una copia de este consentimiento informado

En.....a.....de.....de 20 Firma: