

**ESTUDIOS GENÉTICOS DIRIGIDOS A  
GINECÓLOGOS Y OBSTETRAS**



**CALDERÓN**  
CENTRO DIAGNÓSTICO



**CALDERÓN**  
CENTRO DIAGNÓSTICO

# laboratorio

---

## **TRAYECTORIA**

El Centro Diagnóstico Calderón es un laboratorio de análisis clínicos ubicado en Castellón de la Plana que abrió sus puertas al público a principios de los años 60. Desde sus inicios, su principal objetivo ha sido ofrecer un servicio ágil y de calidad a sus clientes, intentando en todo momento implantar las tecnologías más avanzadas y mantener el mayor grado de profesionalidad de las personas que desarrollan su actividad en él.

## **EQUIPO**

El Centro Diagnóstico Calderón está dirigido por Jesús Calderón Amigo (Farmacéutico especialista en análisis clínicos) y por Isabel Calderón Amigo (Farmacéutica genetista). En estos momentos, el Centro Diagnóstico Calderón cuenta con un personal, tanto técnico como facultativo, constituido por 15 personas, necesarias para el adecuado desarrollo de la actividad de sus diferentes áreas de trabajo: Bioquímica-Hematología, Microbiología-Serología, Genética-Biología molecular, Densitometría ósea y Sensibilidad alimentaria.

## **CLIENTES EMPRESAS**

El Centro Diagnóstico Calderón colabora con clínicas y laboratorios de análisis ubicados a lo largo de toda la Península Ibérica. A nivel local, además mantiene concierto con la totalidad de hospitales de la red Pública de Castellón.

# índice

## 1 ESTUDIOS DE INFERTILIDAD

- 1.1. Estudios indicados en parejas con problemas de fertilidad
  - 1.1.1. Estudios genéticos relacionados con Infertilidad Femenina
  - 1.1.2. Estudios genéticos relacionados con Infertilidad Masculina
  - 1.1.3. Estudios de infertilidad relacionados con enfermedades de transmisión sexual
- 1.2. Estudios genéticos indicados en parejas con abortos de repetición
  - 1.2.1. Pruebas de diagnóstico cromosómico
  - 1.2.2. Otras pruebas genéticas relacionadas con abortos de repetición

## 2 DIAGNÓSTICO PRENATAL

- 2.1. Motivos para realizar un Diagnóstico Prenatal
- 2.2. Estudios disponibles:
  - 2.2.1. Estudios en células fetales
  - 2.2.2. Estudios en sangre materna
  - 2.2.3. Estudios microbiológicos

## 3 MICROBIOLOGÍA

- 3.1. Detección de microorganismos relacionados con alteraciones prenatales
- 3.2. Detección de microorganismos relacionados con infertilidad
- 3.3. Otros microorganismos de transmisión sexual

## 4 ALTERACIONES MONOGÉNICAS TRANSMISIBLES A LA DESCENDENCIA

- 4.1. Enfermedades autosómicas recesivas
- 4.2. Enfermedades autosómicas dominantes

PRUEBA	Indicación	Estudio	Método	Muestra	Plazo
<b>Cariotipo en sangre periférica</b>	<b>En mujeres:</b> Amenorrea, Fallo ovárico, Hipogonadismo hipergonadotropo <b>En hombres:</b> Ginecomastia, Hipogonadismo, Hipospadias, Criptorquidia, Azoospermia no obstructiva u oligozoospermia <b>Abortos de repetición</b>	Cariotipo	Bandas G	2 ml Sangre total con Li-Heparina. Refrigerar	2-3 semanas
<b>Fragilidad del cromosoma X</b>	Fallo ovárico precoz (menopausia prematura)	Expansión CGG FMR1	Anál. fragmentos	3 ml Sangre total EDTA. Refrig	7 días
<b>Microdeleciones del cromosoma Y</b>	Azoospermia no obstructiva u oligozoospermia	AZFa, AZFb, AZFc	PCR-SSO	3 ml Sangre total EDTA. Refrig	2 semanas
<b>Fibrosis quística</b>	Agenesia bilateral congénita de conductos deferentes Sospecha por antecedentes familiares	CFTR 50 mutaciones	ARMS-PCR	3 ml Sangre total EDTA. Refrig L. amniótico estéril. Tª amb	10 días 3 semanas
		CFTR cds (gen comp.)	Secuenciación	3 ml Sangre total EDTA. Refrig L. amniótico estéril. Tª amb	3 meses
<b>Aneuploidias en espermatozoides</b>	Cariotipo normal y parámetros seminales alterados Abortos de repetición	Cromosomas X, Y, 13, 18, 21 Cromosomas X, Y, 13, 16, 18, 21, 22 Cromosomas X, Y, 13, 15, 16, 17, 18, 21, 22	FISH	> 1 ml Semen . Refrig	3 semanas
<b>Estudio de fragmentación de ADN en espermatozoides</b>	Cariotipo normal y parámetros seminales alterados. Abortos de repetición	Fragmentación ADN espermática	SCD	> 1 ml Semen. Refrig	6 días
<b>Cariotipo en restos fetales</b>	Abortos de repetición	Cariotipo	Bandas G	Restos fetales (medio especif. prop. por lab.)	3 semanas
<b>Aneuploidias en restos abortivos (KaryoLite)</b>	Abortos de repetición	23 cromosomas	BoBs (Luminex)	Restos fetales (estéril). Tª amb	11 días
<b>Factor V (Leiden)</b>	Abortos de repetición	R506Q	PCR tiempo real	3 ml Sangre total EDTA. Refrig.	7 días
<b>Factor II (Protrombina)</b>	Abortos de repetición	G20210A	PCR tiempo real	3 ml Sangre total EDTA. Refrig.	7 días
<b>MTHFR (Metilentetrahidrofolato reductasa)</b>	Abortos de repetición	C677T, A1298C	PCR tiempo real	3 ml Sangre total EDTA. Refrig.	7 días
<b>Tipaje HLA DQ (enfermedad celíaca)</b>	Infertilidad idiopática femenina, masculina y abortos de repetición	DQ2, DQ7, DQ8	PCR-SSO	3 ml Sangre total EDTA. Refrig Mucosa bucal (2 escobillones). Tª amb	10 días
		DQ2, DQ7, DQ8, DQ9	PCR-SSP		10 días
		Tipaje DQA1/DQB1	PCR-SSO		2 semanas



DIAGNÓSTICO PRENATAL	PRUEBA	Indicación	Estudio	Método	Muestra	Plazo
	<b>Cariotipo en líquido amniótico</b>	Diagnóstico prenatal	Cariotipo	Bandas G	L. amniótico estéril. Tª amb	2-3 sem.
	<b>Cariotipo en biopsia corial</b>	Diagnóstico prenatal	Cariotipo	Bandas G	Biopsia corial (medio especif. Prop. por lab.)	1 semana
	<b>Screening de aneuploidías</b>	Diagnóstico prenatal. Test rápido	Crom X, Y, 13, 18, 21	QF-PCR	L. amniótico estéril. Tª amb Biopsia Corial en medio específico	1 día lab.
	<b>BoBs Prenatal</b>	Diagnóstico prenatal	Aneupl X, Y, 13, 18, 21 + 9 síndromes	BoBs	L. amniótico estéril. Tª amb Biopsia Corial en medio específico	6 días lab.
	<b>Microarray de CGH prenatal</b>	Diagnóstico prenatal	Aprox 200 síndromes	Microarray CGH	L. amniótico estéril. Tª amb Biopsia Corial en medio específico	2 semanas
	<b>Diagnóstico molecular de craneosinostosis</b>	Diagnóstico prenatal (sospecha ecográfica)	58 mut. 4 genes	Microarray SNPs	L. amniótico estéril. Tª amb Biopsia Corial en medio específico	3 semanas
	<b>Diagnóstico molecular de displasias esqueléticas</b>	Diagnóstico prenatal (sospecha ecográfica)	49 mut. 6 genes	Microarray SNPs	L. amniótico estéril. Tª amb Biopsia Corial en medio específico	3 semanas
	<b>Diagnóstico molecular de enfermedades metabólicas</b>	Diagnóstico prenatal (sospecha ecográfica)	102 mut. 25 genes	Microarray SNPs	L. amniótico estéril. Tª amb Biopsia Corial en medio específico	3 semanas
	<b>Diagnóstico molecular de Síndr. Noonan</b>	Diagnóstico prenatal (sospecha ecográfica)	80 mut. 8 genes	Microarray SNPs	L. amniótico estéril. Tª amb Biopsia Corial en medio específico	3 semanas
<b>Test de cribado prenatal no invasivo</b>	Diagnóstico prenatal no invasivo	Aneupl X, Y, 13, 18, 21	NGS	10 ml Sangre total en tubo especif. Prop. por lab. Tª ambiente.	4 semanas	

MICROBIOLOGÍA	PRUEBA	Indicación	Estudio	Método	Muestra	Plazo
	<b>Toxoplasma gondii</b>	Serología positiva	Detección ADN	PCR	L. amniótico estéril. Tª amb	1 semana
	<b>Virus de la Rubéola</b>	Serología positiva o sintomatología materna	Detección ARN	PCR	L. amniótico estéril. Tª amb B.corial en agua dest.estéril	2 semanas
	<b>Citomegalovirus (CMV)</b>	Serología positiva	Detección ADN	PCR	L. amniótico estéril. Tª amb Orina, sangre, exudado faríngeo o LCR neonato	1 semana
<b>Virus Varicela-Zóster (VVZ)</b>	Serología positiva o sintomatología materna	Detección ADN	PCR	L. amniótico estéril. Tª amb Raspado lesiones o LCR neonato	1 semana	



**MICROBIOLOGÍA**

PRUEBA	Indicación	Estudio	Método	Muestra	Plazo
<b>Herpes simplex I/II</b>	Sintomatología materna	Detección ADN	PCR	Lesiones madre. Refrig Lesiones, fluidos o LCR neonato. Refrig	2 semanas
<b>Parvovirus B-19</b>	Sospecha clínica	Detección ADN	PCR	L. amniótico estéril. Tª amb	2 semanas
<b>Chlamydia trachomatis</b>	ETS, infertilidad	Detección ADN	PCR	Muestra susceptible. Refrig	1 semana
<b>Mycoplasma genitalium</b>	ETS, infertilidad	Detección ADN	PCR	Muestra susceptible. Refrig	2 semanas
<b>Virus del Papiloma Humano (HPV)</b>	ETS, sospecha clínica, cribado de riesgo	Detección y tipado (59 tipos)	PCR-RFLP	Muestra susceptible. Refrig	1 semana

**ALTERACIONES MONOGENICAS**

PRUEBA	Indicación	Estudio	Método	Muestra	Plazo
<b>Atrofia muscular espinal (AME)</b>	Sospecha por antecedentes familiares	SMN1/2 Delec/Dupl	MLPA	L. amniótico estéril. Tª amb ó 3 ml Sangre total EDTA. Refrig	3 semanas
<b>Poliquistosis renal AR (PQRAR)</b>	Sospecha por antecedentes familiares	PKHD1 cds (gen comp.)	Secuenciación	L. amniótico estéril. Tª amb ó 3 ml Sangre total EDTA. Refrig	3 meses
<b>Hiperplasia adrenal congénita</b>	Sospecha por antecedentes familiares	cds/Delec/Dupl	Secuenc+MLPA	L. amniótico estéril. Tª amb ó 3 ml Sangre total EDTA. Refrig	3 semanas
<b>Beta talasemia</b>	Sospecha por antecedentes familiares	HBB cds (gen comp.)	Secuenciación	L. amniótico estéril. Tª amb ó 3 ml Sangre total EDTA. Refrig	2 semanas
		HBB Delec/Duplic	MLPA		4 semanas
<b>Distrofia miotónica tipo 1 (DM1) Enf Steinert</b>	Sospecha por antecedentes familiares	Expansión CTG DMPK	Anál. fragmentos	L. amniótico estéril. Tª amb ó 3 ml Sangre total EDTA.Refrig	3 semanas
<b>Neoplasia endocrina múltiple (MEN2A)</b>	Sospecha por antecedentes familiares	RET exones 10, 11,13,14,15 y 16	Secuenciación	L. amniótico estéril. Tª amb ó 3 ml Sangre total EDTA. Refrig	3 semanas
		RET cds (gen comp.)			45 días
<b>Neurofibromatosis tipo 1</b>	Sospecha por antecedentes familiares	NF1 cds (gen comp.)	Secuenciación	L. amniótico estéril. Tª amb ó 3 ml Sangre total EDTA. Refrig	2 meses
		NF1 Delec/Duplic	MLPA		2 semanas
<b>Poliposis adenomatosa familiar</b>	Sospecha por antecedentes familiares	APC cds (gen comp.)	Secuenciación	L. amniótico estéril. Tª amb ó 3 ml Sangre total EDTA. Refrig	45 días
		APC Delec/Duplic	MLPA		3 semanas

ALTERACIONES MONOGENICAS	PRUEBA	Indicación	Estudio	Método	Muestra	Plazo
	Enfermedad de Von Hippel-Lindau	Sospecha por antecedentes familiares	VHL cds (gen comp.)	Secuenciación	L. amniótico estéril. Tª amb ó 3 ml Sangre total EDTA. Refrig	2 semanas
			VHL Delec/Duplic	MLPA		1 mes
	Ataxia espinocerebelosa tipo 1 (SCA1)	Sospecha por antecedentes familiares	Expansión CAG ATXN1	Anál. fragmentos	L. amniótico estéril. Tª amb ó 3 ml Sangre total EDTA. Refrig	2 semanas
	Enfermedad de Machado Joseph (SCA3)	Sospecha por antecedentes familiares	Expansión CAG ATXN1	Anál. fragmentos	L. amniótico estéril. Tª amb ó 3 ml Sangre total EDTA. Refrig	2 semanas
	Síndrome de Charcot-Marie-Tooth 1A	Sospecha por antecedentes familiares	PMP22 Delec/Duplic	MLPA	L. amniótico estéril. Tª amb ó 3 ml Sangre total EDTA. Refrig	2 semanas
			PMP22 cds (gen comp.)	Secuenciación		1 mes
	Enfermedad de Huntington	Sospecha por antecedentes familiares	Expansión CAG HTT	Anál. fragmentos	L. amniótico estéril. Tª amb ó 3 ml Sangre total EDTA. Refrig	2 semanas
	Esclerosis tuberosa	Sospecha por antecedentes familiares	TSC1 cds (gen comp.)	Secuenciación	L. amniótico estéril. Tª amb ó 3 ml Sangre total EDTA. Refrig	45 días
			TSC2 cds (gen comp.)	Secuenciación		45 días
TSC 1 y TSC2 cds (gen comp.)			Secuenciación	45 días		
TSC1 Delec/Duplic			MLPA	1 mes		
TSC2 Delec/Duplic			MLPA	1 mes		

## ENVÍO DE MUESTRAS AL LABORATORIO

Una vez obtenida y conservada la muestra según las indicaciones expuestas anteriormente se debe proceder a su envío al laboratorio. Para ello se deben seguir los siguientes pasos:

1. Llamar al teléfono gratuito 900 100 000, que la mensajería “Nacex” disponible para informar de la delegación a la que debe dirigirse para que le retiren el paquete en su domicilio.
2. Llamar al teléfono de la delegación indicada.
3. Preparar el paquete atendiendo a las condiciones de conservación indicadas anotando la dirección de destino (Centro Diagnóstico Calderón. C/Colón nº 37-12001 Castellón. Número de abonado Nácex 12001/75) y el remite.
4. Introducir la muestra correspondiente claramente identificada junto con el \*Volante de solicitud del análisis en la bolsa destinada a tal efecto y todo ello en el paquete de envío, precintarlo y esperar la llegada del mensajero
5. En caso de incidencia llamar al Tfno. 964 220 216

\* Cualquier volante donde aparezcan los datos del paciente, del solicitante y las pruebas a realizar sería suficiente. En cualquier caso, el laboratorio proporcionará volantes de solicitud específicos



## ESTUDIOS DE INFERTILIDAD:

La infertilidad afecta aproximadamente al 15% de las parejas. Hoy día, el laboratorio de genética y biología molecular está contribuyendo de forma muy eficaz a identificar patologías que son causa directa o indirecta de infertilidad y patologías relevantes transmisibles a la descendencia y que en algunos casos imposibilitan que el embarazo llegue a término. En este sentido los estudios genéticos están contribuyendo a orientar la estrategia terapéutica ayudando a escoger el tratamiento más adecuado o la propuesta para abordar la mejor alternativa en reproducción asistida.



## Infertilidad de causa genética



### Hallazgo clínico

Fallo ovárico precoz (menopausia prematura)

Amenorrea, Fallo ovárico, Hipogonadismo hipergonadotropo

Infertilidad idiopática

### Estudio genético

Síndrome del cromosoma X-frágil

Cariotipo en sangre periférica

Tipado HLA DQA1/DQB1 (enfermedad celíaca)



Ginecomastia, Hipogonadismo, Hipospadias, Criptorquidia

Azoospermia no obstructiva u oligozoospermia

Agenesia bilateral congénita de conductos deferentes

Hipogonadismo, ginecomastia, criptorquidia, hipospadia

Cariotipo normal y parámetros seminales alterado

Infertilidad idiopática

Cariotipo en sangre periférica

Cariotipo en sangre periférica  
Microdeleciones del cromosoma Y

Estudio de mutaciones del gen CFTR (gen de la fibrosis quística)

Cariotipo en sangre periférica  
Diagnóstico genético de enfermedades concretas (consultar)

Aneuploidías en espermatozoides. FISH de 5,7 o 9 cromosomas  
Estudio de fragmentación de ADN en espermatozoides (test SCD)

Tipado HLA DQA1/DQB1 (enfermedad celíaca)

### Infeciosa

Relacionadas con enfermedades de transmisión sexual

\* Ver apartado microbiología

### Abortos de repetición

Pérdida de 2 o más gestaciones antes de la semana 20

Cariotipo en restos fetales

Aneuploidías en restos abortivos de los 23 cromosomas (KaryoLite)

Cariotipo en sangre periférica de ambos progenitores

Tipado HLA DQA1/DQB1 (enfermedad celíaca)

Perfil de trombofilia (riesgo de trombosis):

Factor V (Leiden)

Factor II (Protrombina)

MTHFR (Metilentetrahidrofolato reductasa)

Aneuploidías en espermatozoides. FISH de 5, 7 o 9 cromosomas

Estudio de fragmentación de ADN en espermatozoides (test SCD)

## 1. 1. ESTUDIOS INDICADOS EN PAREJAS CON PROBLEMAS DE FERTILIDAD

Actualmente conocemos que existen alteraciones genéticas que se asocian directamente con la infertilidad. Estudios científicos sugieren que el 10% de los varones y el 15% de las mujeres presentan alteraciones genéticas (en cromosomas y/o genes) relacionados con la infertilidad.

En otros casos, la infertilidad tiene su origen en procesos infecciosos, para los cuales los estudios de detección de ADN o ARN de microorganismos son, en algunos casos, una alternativa mucho más eficaz que los estudios clásicos.

### 1.1.1 ESTUDIOS GENÉTICOS RELACIONADOS CON INFERTILIDAD FEMENINA:

#### Cariotipo en sangre periférica:

Se obtiene una representación gráfica de los cromosomas lo que permite identificar anomalías numéricas y estructurales.

Está indicado en los siguientes casos:

- Fallo ovárico precoz. (20% presentan cariotipo alterado).
- Hipogonadismo Hipergonadotropo.
- Amenorrea primaria (50 % presentan cariotipo alterado).
- Amenorrea secundaria (10% presentan cariotipo alterado).

#### Estudio del gen FMR1 (síndrome de cromosoma X-frágil)

El Síndrome del cromosoma X-Frágil es la forma más común de retraso mental hereditario cuyos efectos pueden ir de leves a severos. Se produce por una mutación en el gen FMR1 localizado en el cromosoma X. Dicha mutación consiste en un número variable de repeticiones del triplete CGG, agravándose los síntomas cuanto mayor es este número. De este modo podemos encontrarnos con una “mutación completa” (se presenta retraso mental) o con una “premutación” (la persona no manifiesta síntomas pero es portadora de la enfermedad). Estudios recientes demuestran que aproximadamente el 20% de las mujeres portadoras de la premutación desarrolla insuficiencia ovárica y menopausia prematura.

Otros síndromes que también provocan fallo ovárico precoz son el Síndrome de Turner, Síndrome de Swyer, Síndrome de Insensibilidad a Andrógenos (todos ellos detectables mediante el cariotipo).

#### Tipado HLA DQA1/DQB1 (enfermedad celíaca)

En la enfermedad celíaca (EC), además de los típicos síntomas intestinales, muchos adultos presentan síntomas inespecíficos, entre los que se encuentran los problemas de fertilidad. Entre un 10 - 15% de los casos de infertilidad son de causa desconocida. Estudios recientes relacionan un 6% de ellos a la EC.

En las mujeres con EC la infertilidad se puede producir por un déficit de vitaminas y nutrientes (calcio, magnesio, ácido fólico, hierro, vitamina D, entre otros) o por la asociación entre EC con otras patologías autoinmunes como el hipotiroidismo.

La dieta sin gluten retorna a unos niveles normales la fertilidad, de ahí la importancia del diagnóstico y tratamiento correcto de la enfermedad.

Se recomienda descartar EC en casos de:

- Menarquia tardía, menopausia precoz, amenorrea secundaria.
- Dolor pélvico crónico.
- Infertilidad de origen desconocido.

Pruebas disponibles:

Para el diagnóstico de EC se emplea el tipado HLA (Human Leukocyte Antigen). El 99% de los pacientes con EC presentan el haplotipo DQ2, DQ8, o “half DQ2” (DQ2.2 y DQ7.5). Recientemente se ha descrito un nuevo haplotipo que también se asocia a EC y que podría explicar el 1% restante de los enfermos celíacos que no son DQ2 o DQ8 positivos. Este es un tema en continuo estudio, por ello además de la detección de los haplotipos citados, también ofrecemos el tipaje completo de los genes DQA1, DQB1. El resultado de estas pruebas tiene un valor predictivo negativo.

- Detección de los principales haplotipos HLA relacionados con EC: DQ2, DQ7, DQ8.
- Detección de los haplotipos HLA relacionados con EC ampliada: DQ2, DQ7, DQ8, DQ9.
- Tipaje completo HLA-DQA1/DQB1

## 1.1.2 ESTUDIOS GENÉTICOS RELACIONADOS CON INFERTILIDAD MASCULINA:

### Cariotipo en sangre periférica:

Se obtiene una representación gráfica de los cromosomas lo que permite identificar anomalías numéricas y estructurales.

Está indicado en los siguientes casos:

- Azoospermia no obstructiva (El 14% presentan cariotipo alterado).
- Oligozoospermia ( $< 10^7$  Esperm/mL).
- Ginecomastia.
- Hipogonadismo.
- Hipospadia.
- Criptorquidia.

### Microdelecciones del cromosoma Y:

Son deleciones de pequeño tamaño en el cromosoma Y, no detectables en el cariotipo. Suelen aparecer “de novo” y posteriormente se transmiten a los hijos varones.

Se analizan tres regiones AZF (Factor de Azoospermia): AZFa, AZFb y AZFc. En total se usan 6 marcadores recomendados por

la EEA (Academia Europea de Andrología) que detectan >95% de las deleciones clínicamente relevantes.

Está indicado en los siguientes casos:

- Azoospermia no obstructiva (10% presentan test de microdeleciones alterado).
- Oligozoospermia severa ( $<5 \times 10^6$  Esperm/mL) (3-7% presentan el test de microdeleciones alterado).

La utilidad de esta prueba:

- 1) Conocer la causa genética de la azoospermia.
- 2) Si la deleción abarca las 3 regiones AZF, no se encontrarán espermatozoides en un TESE (extracción de esperma testicular), sería inútil hacerlo.
- 3) Si se consigue un embarazo, se deberían seleccionar embriones femeninos, ya que los varones serán estériles.

### Estudio de mutaciones del gen CFTR (gen de la fibrosis quística)

La agenesia bilateral congénita de conductos deferentes (ABCCD) está presente en el 2% de los varones infértiles. Supone entre el 6%-8% de las causas de azoospermia obstructiva. En >90% de los casos está causada por mutaciones en el gen CFTR, gen implicado en la fibrosis quística. La proteína CFTR es necesaria para el desarrollo embrionario de los conductos seminales, es por eso que el 98% de los varones afectados de fibrosis quística son estériles y presentan ABCCD. Por tanto, la detección de mutaciones en el gen CFTR es importante no solo como método diagnóstico de infertilidad masculina, sino que el resultado debe tenerse en cuenta de cara a un futuro embarazo, puesto que la transmisión de mutaciones a la descendencia puede producir fibrosis quística (ver apartado de enfermedades monogénicas).

Pruebas disponibles:

Debido a la gran cantidad de mutaciones descritas hasta el momento en el gen CFTR, el análisis que suele hacerse es el rastreo de las 50 mutaciones más frecuentes en la población española, cuyo poder de detección es aproximadamente del 83%. Si se desea un análisis más exhaustivo, se puede solicitar la secuenciación completa del gen CFTR.

- Estudio de mutaciones frecuentes en el gen CFTR en la población española: 50 mutaciones + alelo T.
- Secuenciación completa del gen CFTR.

### Aneuploidias en espermatozoides:

Mediante la técnica de FISH (Hibridación In Situ Fluorescente) se estudia el porcentaje de espermatozoides aneuploides de los 5, 7 o 9 cromosomas de mayor transcendencia en el campo de la infertilidad. La presencia de espermatozoides nulisómicos aumenta el riesgo de descendencia con alguna monosomía, por el contrario si son disómicos, pueden darse casos de trisomías. Este estudio genético está indicado en:

- Parejas con abortos de repetición.
- Parejas con varios tratamientos de reproducción asistida sin embarazo.
- Varones con un patrón cromosómico normal pero que generan embriones cromosómicamente anormales.



## Estudio de fragmentación de ADN espermático (test SCD, test de dispersión de la cromatina)

Se analiza el porcentaje de espermatozoides con ADN fragmentado, con rotura del material genético. Esta circunstancia puede dar lugar a un fallo de implantación, un desarrollo embrionario anómalo o un aborto en fases más tardías.

Las causas que provocan este daño en el ADN son múltiples: ineficiencia en la selección y eliminación de los espermatozoides dañados, fallos en la maduración de los espermatozoides a nivel de epidídimo, exposición a quimio/radioterapia o tóxicos ambientales, episodios de fiebre alta, varicocele.

Este estudio está indicado en:

- Varones con infertilidad idiopática (tras descartar patología femenina).
- Fallos en técnicas de reproducción asistida por fallos de fecundación, de implantación o mala calidad embrionaria.
- En abortos de repetición.
- En varones con edades superiores a los 45 años.
- Episodios febriles en los últimos 3 meses.
- Infección con Ureoplasma o Chlamydia Trachomatis.
- Diagnóstico y seguimiento de varicocele.
- Exposición a radicales libres, tanto a nivel testicular (inflamación aguda o crónica) como post-testicular.

Cuando la tasa de fragmentación es elevada la administración de antioxidantes por vía oral puede reducirla en algunos casos.

## Tipado HLA DQA1/DQB1 (enfermedad celíaca)

En la enfermedad celíaca (EC), además de los típicos síntomas intestinales, muchos adultos presentan síntomas inespecíficos, entre los que se encuentran los problemas de fertilidad. Entre un 10 - 15% de los casos de infertilidad son de causa desconocida. Estudios recientes relacionan un 6% de ellos a la EC.

En los varones, la EC puede producir disminución de testosterona con inmadurez de los caracteres sexuales secundarios y reducción de la calidad del semen (reducción de la concentración y la movilidad de los espermatozoides, con incremento de las formas anormales de los mismos). También puede producir impotencia y disminución de la libido por aumento de la prolactina. La dieta sin gluten retorna a unos niveles normales la fertilidad, de ahí la importancia del diagnóstico y tratamiento correcto de la enfermedad.

Se recomienda descartar EC en los casos en los que se observe algún síntoma de los anteriormente descritos.

Pruebas disponibles: (Ver apartado de infertilidad femenina).

## 1.1.3 ESTUDIOS DE INFERTILIDAD RELACIONADOS CON ENFERMEDADES DE TRANSMISIÓN SEXUAL

(Ver apartado de Microbiología)

## 1.2. ESTUDIOS GENÉTICOS INDICADOS EN PAREJAS CON ABORTOS DE REPETICIÓN

### 1.2.1. PRUEBAS DE DIAGNÓSTICO CROMOSÓMICO

Un 50% de los abortos de repetición se deben a alteraciones cromosómicas.

De estas un % son generadas “de novo”, es decir, no heredadas de sus progenitores, en cuyo caso no comprometen a futuros embarazos en mayor medida que cualquier otra pareja de edad similar. Esta circunstancia evita la realización de pruebas adicionales para encontrar otras causas de aborto.

El % restante de las alteraciones cromosómicas son heredadas de los padres, comprometiendo a futuros embarazos. Estos casos requieren asesoramiento genético.

#### Cariotipo en restos fetales

Es el método tradicional.

Tras el cultivo de las células fetales, se estudia la imagen de los cromosomas ordenados de acuerdo a su forma y tamaño. Permite detectar alteraciones tanto numéricas como estructurales en todos los pares de cromosomas.

#### Karyolite

Es una técnica molecular que persigue los mismos objetivos que el cariotipo en restos fetales ya que permite detectar cambios numéricos en todos los pares de cromosomas, así como alteraciones estructurales no balanceadas que afectan a las regiones centroméricas y subteloméricas de cada cromosoma.

A lo largo de cada región telomérica y centromérica se localizan tres sondas BACs de gran tamaño por lo que en total se estudian 12 sondas por cromosoma.

La ventaja fundamental de KaryoLite frente al cariotipo convencional es que, debido a las características de la muestra, en el cultivo de células de restos fetales hay un elevado porcentaje de casos con “no crecimiento”, lo que imposibilita la obtención de resultados. El KaryoLite, al ser una técnica molecular, no precisa de cultivo celular previo, por lo que el porcentaje de muestras fallidas es prácticamente nulo.

Asimismo, el tiempo de respuesta es otro factor importante a tener en cuenta. El KaryoLite permite obtener resultados en 5 días frente a las 3 semanas que suele tardar el cariotipo convencional.

#### Cariotipo en sangre periférica de ambos progenitores

Se estima que en el 5% de las parejas con 2 ó más pérdidas fetales, al menos uno de los dos miembros presenta una translocación balanceada en alguno de sus cromosomas, siendo el portador asintomático pero teniendo el riesgo de transmitir importantes alteraciones cromosómicas a su descendencia. Por ello la realización de un cariotipo de los progenitores es fundamental, si los estudios fetales previos lo indican.

**Aneuploidias en espermatozoides**  
(Ver Apartado de infertilidad masculina)

## 1.2.2. OTRAS PRUEBAS GENÉTICAS RELACIONADAS CON ABORTOS DE REPETICIÓN

### Perfil de trombofilia

El 10% de las mujeres con abortos de repetición presentan un perfil genético de riesgo. Se analizan las alteraciones con mayor implicación en este campo. Cuando se conjuga embarazo con alguna de las mutaciones descritas a continuación aumenta el riesgo a padecer preeclampsia, desprendimiento prematuro de placenta, muerte fetal y retraso en el crecimiento intrauterino.

1. Factor II (protombina). Detección de la mutación G20210A, la cual provoca que los niveles de protrombina funcional en plasma se vean aumentados, lo cual incrementa el riesgo de trombosis.
2. Factor V (Leiden). Detección de la mutación R506Q causante de la resistencia a la proteína C activa. Es el trastorno de hipercoagulabilidad hereditaria más común.
3. Metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR). Detección de las mutaciones C677T y A1298C, las cuales producen una variante de enzima termolábil y menos activa que provoca que se acumule homocisteína en plasma.

### Tipado HLA DQA1/DQB1 (enfermedad celíaca)

La tasa de abortos espontáneos en la población general es del 6%, sin embargo, llega al 15% en las mujeres celíacas no diagnosticadas o no tratadas.

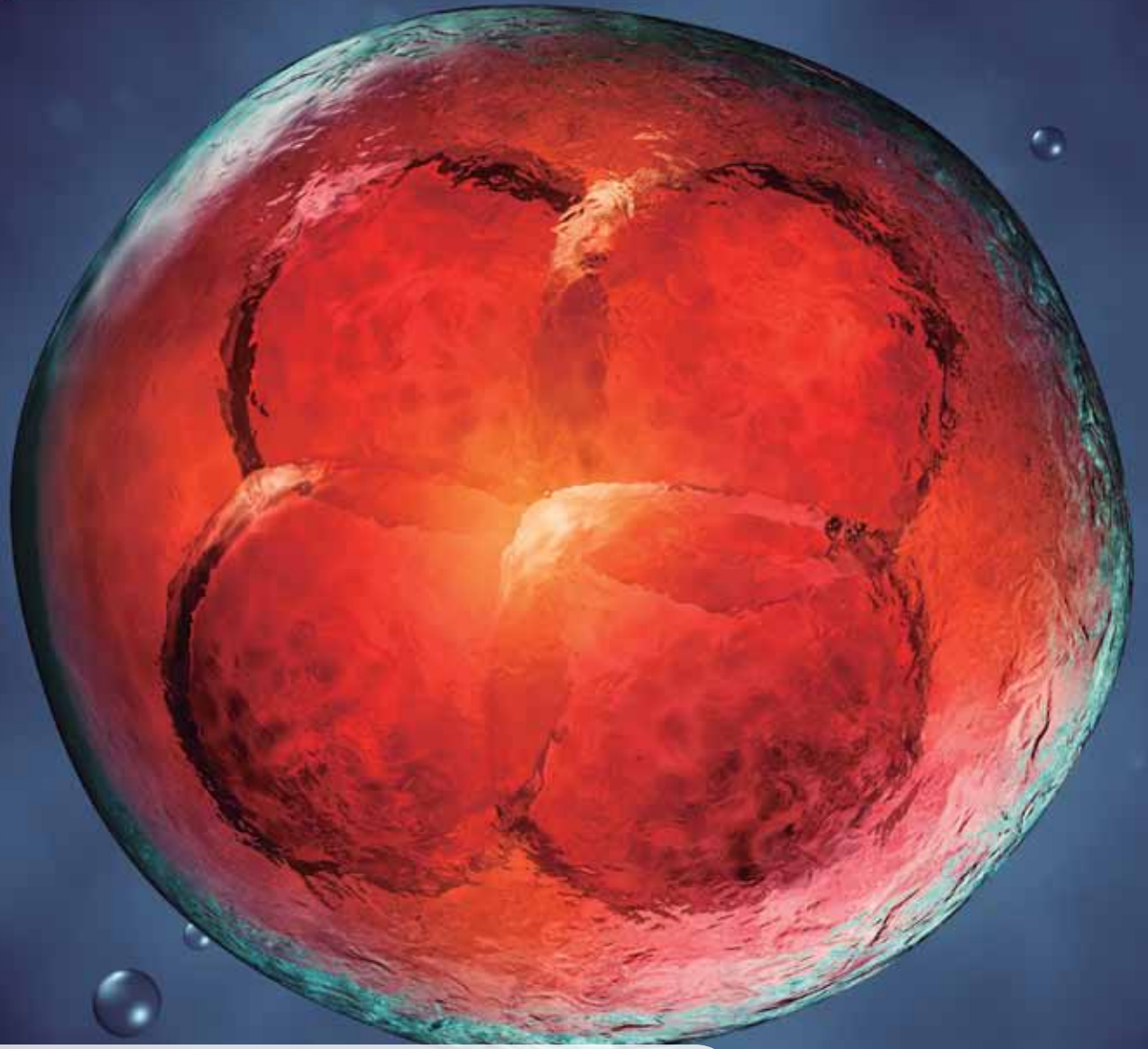
Durante la gestación, la mujer requiere un aporte extra de nutrientes y vitaminas. La EC altera la absorción intestinal provocando un mayor riesgo de abortos espontáneos, crecimiento intrauterino retardado y bajo peso del bebé al nacimiento. Los abortos de repetición también podrían deberse a que los anticuerpos generados por la respuesta inmunitaria al gluten se dirigen a la placenta y destruyen las células encargadas de nutrir al feto. Todas estas complicaciones se resuelven con la dieta sin gluten y además la EC bien tratada no tiene ninguna repercusión negativa sobre el crecimiento y desarrollo fetal.

Se recomienda descartar EC antes que otras patologías, que son más graves y mucho menos frecuentes, en mujeres que hayan sufrido varios abortos espontáneos, siempre que la causa de estas situaciones no haya sido identificada.

Para el diagnóstico de EC se emplea el tipado HLA (Human Leukocyte Antigen) ya que esta enfermedad se asocia a determinados haplotipos.

Pruebas disponibles: (Ver apartado de infertilidad femenina).

**Estudio de fragmentación de ADN espermático** (Test SCD, Test de Dispersión de la Cromatina)  
(Ver Apartado de infertilidad masculina)



# DIAGNÓSTICO PRENATAL

El 5% de los fetos pueden presentar algún tipo de anomalía. El diagnóstico prenatal es el conjunto de técnicas disponibles para conocer la adecuada formación y el correcto desarrollo del feto antes de su nacimiento.



## 2.1. MOTIVOS PARA REALIZAR UN DIAGNÓSTICO PRENATAL

- 2.1.1. Serología TORCH positiva
- 2.1.2. Edad materna avanzada (>35 años), edad paterna avanzada (>50 años)
- 2.1.3. Estudio bioquímico de alteraciones cromosómicas elevado
- 2.1.4. Alteraciones cromosómicas en alguno de los miembros de la pareja
- 2.1.5. Alteraciones cromosómicas en un hijo anterior
- 2.1.6. Antecedentes familiares
- 2.1.7. Problemas de infertilidad o de abortos de repetición
- 2.1.8. Exposición a agentes nocivos (fármacos, radiaciones....)
- 2.1.9. Distintas situaciones obstétricas que lleven al médico a solicitar dichas pruebas

## 2.2. ESTUDIOS DISPONIBLES

### 2.2.1. ESTUDIOS EN CÉLULAS FETALES

#### Cariotipo

Se obtiene una representación gráfica de los cromosomas que nos permite identificar anomalías numéricas y alteraciones estructurales de gran tamaño.

Un resultado no patológico no descarta la presencia de anomalías genéticas.

- **En líquido amniótico**

El cariotipo se realiza en células de descamación del feto cultivadas.

El tiempo de respuesta es de 2-3 semanas.

Tiene una fiabilidad del 99%.

Tiene una resolución de 3000-5000Kb.

- **En vellosidad corial**

El cariotipo se realiza en células de tejido trofoblástico obtenido por vía transvaginal o transabdominal.

Al no requerir cultivo celular, el tiempo de respuesta es 1 semana.

Tiene una fiabilidad del 95%.

La resolución es moderadamente inferior a la del cariotipo en líquido amniótico.

---

## **Detección de aneuploidías mediante QF-PCR (reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa y fluorescente)**

Es una técnica de diagnóstico muy rápido que permite descartar las alteraciones numéricas de los cromosomas (13, 18, 21, X, Y). A pesar de que únicamente se estudian 5, se descarta aproximadamente un 90% de las posibles alteraciones cromosómicas. En caso de resultado patológico se recomienda confirmar el resultado con otra técnica.

Tiene una fiabilidad del 99%.

Se puede realizar a partir de líquido amniótico o de velloidad corial.

El tiempo de respuesta es de aproximadamente 1 día.

## **BoBs**

Es una técnica recientemente desarrollada que utiliza células sin cultivar. Permite detectar las alteraciones analizadas mediante QF-PCR pero, debido a su alta resolución, también es capaz de descartar ganancias y pérdidas de ADN asociadas a 9 síndromes relativamente frecuentes (1/1600 nacimientos) que no se detectan mediante el cariotipo y que cursan con retraso mental. En la mayoría de los casos los fetos afectados no presentan alteraciones ecográficas.

Debido a la exactitud de la técnica, no es preciso confirmar los resultados por otro método. El tiempo de respuesta es de 6 días laborables.

## **Microarrays de CGH**

Un microarray de CGH es un soporte sólido que contiene regiones representativas del genoma (sondas) en el que se realiza una hibridación de un ADN control y el ADN fetal, ambos se marcan con dos fluorocromos diferentes. Las señales emitidas tras la hibridación se analizan informáticamente de forma que la diferencia en la emisión de fluorescencia indica ganancia o pérdida de una región de ADN en la muestra fetal.

Contiene entre 60.000 y 244.000 fragmentos de ADN. Detecta la presencia de deleciones o duplicaciones del genoma que pueden estar asociadas a un número elevado de patologías como retraso mental, autismo, cardiopatías, etc.

La aportación más importante de los arrays de CGH al diagnóstico prenatal es su gran resolución ya que permite detectar ganancias o pérdidas de fragmentos de ADN de 30 kb frente a las 3000-5000kb del cariotipo, lo que permite la detección de aproximadamente 200 síndromes en la mayoría de los casos no detectables mediante el resto de las técnicas de diagnóstico prenatal (<http://www.laboratoriocalderon.com/secciones/analisis>).

Mediante el array de CGH no es posible detectar reordenamientos cromosómicos equilibrados, poliploidías completas, ni la presencia de mosaicismo por debajo de, aproximadamente, un 30% de la población celular.

Se requiere confirmar la presencia de las alteraciones detectadas en un microarray empleando un método alternativo.

## Otros arrays prenatales

Todas las pruebas anteriormente descritas en este apartado de diagnóstico prenatal están destinadas a la detección de ganancias, pérdidas o traslocaciones de fragmentos de ADN, pero ninguna de ellas tiene la capacidad de detectar mutaciones puntuales. Actualmente contamos con arrays mutacionales dirigidos a patologías concretas (previa sospecha ecográfica):

### 1. Diagnóstico Molecular de Craneosinostosis

Se define Craneosinostosis (CS) como una situación caracterizada por el cierre prematuro de una o más suturas de los huesos del cráneo, provocando alteraciones en la configuración craneofacial. El desarrollo anómalo de los huesos del cráneo, al no acompañar adecuadamente a las restantes estructuras cerebrales, provoca frecuentemente retraso mental, retraso en el desarrollo y problemas de visión y audición.

Los distintos tipos de Craneosinostosis presentan una incidencia global en recién nacidos de 1:2.000 – 1:2.500. Aunque la mayoría de los casos se diagnostican durante el periodo neonatal, muchos se detectan más temprano a través de ecografía. Puede constituir una anomalía aislada o acompañarse de otras anomalías congénitas, estando incluida en más de 130 síndromes genéticos. En estos síndromes, clínicamente heterogéneos, existe muchas veces una superposición de señales clínicas que hace muy difícil un diagnóstico preciso.

Sin embargo, los más frecuentes, como el Síndrome de Muenke, el Síndrome de Pfeiffer, el Síndrome de Apert, el Síndrome de Crouzon, el Síndrome de Jackson-Weiss y el Síndrome de Shaethre-Chatzen, corresponden a mutaciones específicas, identificadas y localizadas en los diferentes genes de los receptores para los factores de crecimiento de los fibroblastos 1, 2 y 3, lo que posibilita un diagnóstico diferencial a través de pruebas moleculares. El Síndrome de Carpenter, a pesar de tener muy escasa incidencia, también está incluido en el array para aumentar las posibilidades de diagnóstico diferencial de CS.

### 2. Diagnóstico Molecular de Displasias Esqueléticas

Las Displasias Esqueléticas (DE) están constituidas por cerca de 400 enfermedades genéticas del esqueleto, aunque raras, en su conjunto constituyen el 5% de las enfermedades genéticas en el recién nacido y son la causa de graves problemas.

Las DE pueden identificarse en el feto durante el 2º Trimestre y, con frecuencia, antes de las 20 semanas. En la mayoría de las situaciones, no existe historia familiar de DE y el diagnóstico, basado esencialmente en las características ecográficas del feto, es muy difícil, ignorándose en cerca del 60% de los casos.

El array, especialmente desarrollado para el diagnóstico de estas patologías más está constituido por sondas capaces de detectar 50 mutaciones puntuales presentes en 6 genes directamente implicados en estas DE (75% de las mutaciones causantes de DE).

### 3. Diagnóstico Molecular de Enfermedades Metabólicas

Los trastornos metabólicos son enfermedades causadas por alteraciones en los procesos bioquímicos celulares. Generalmente cursan con variaciones en los niveles de enzimas o de hormonas, o con alteraciones funcionales de las mismas. En cualquiera de las dos situaciones, la alteración metabólica genera síntomas graves de enfermedad.

---

Es importante establecer el diagnóstico molecular del trastorno metabólico, ya que la sintomatología de este tipo de enfermedades es muy inespecífica.

(retraso del crecimiento, déficits neuromotores, alteraciones del equilibrio electrolítico, afectación multisistémica), por lo que es difícil establecer clínicamente el origen de la entidad nosológica.

La frecuencia de cada uno de estos trastornos metabólicos es relativamente baja, pero considerados como grupo son lo suficientemente prevalentes como para considerar su utilidad en el ámbito del diagnóstico prenatal. La intervención desde los primeros días de vida evita, en muchos casos, el desarrollo de las alteraciones derivadas del trastorno metabólico, y cuando no es posible, modula el impacto de la alteración.

Dada la gran variedad de genes implicados, el microarray de genotipado proporciona una información rápida y precisa, con anterioridad a la aparición de los primeros síntomas, permitiendo la instauración de la terapia más adecuada, la planificación del seguimiento y el consejo genético.

Este microarray está constituido por un panel de 102 mutaciones puntuales, que han sido identificadas en 25 genes causantes de trastornos metabólicos, permitiendo identificar la base molecular de las formas más frecuentes y graves de las siguientes 21 patologías metabólicas:

MCAD, leucodistrofia metacromática, enfermedad de Wilson, deficiencia de biotimidasa, lipofuscinosis neuronal ceroides, deficiencia en CPT II, tirosinemia, GSD I, enfermedad de pompe o GSD II, enfermedad de Krabbe, galactosemia, enfermedad de Gaucher, LCHAD, enfermedad de tay-sachs, alcaptonuria, deficiencia en alfa-manosidosis, enfermedad de Niemann-Pick, enfermedad de Zellweger, enfermedad de Mc Ardle o GSD V.

#### **4. Diagnóstico Molecular de Noonan/ fenotipo tipo Noonan**

El Síndrome de Noonan es una enfermedad congénita frecuente, que afecta tanto a varones como a mujeres con una frecuencia calculada entre 1:1.000-2.500 recién nacidos. Presenta una gran variabilidad clínica.

Con mucha frecuencia este síndrome no es diagnosticable, por lo que se presentan graves complicaciones como alteraciones de la coagulación y displasias linfáticas. El diagnóstico precoz facilita un tratamiento apropiado y temprano, con instauración de medidas de seguimiento y un consejo genético apropiado.

El Array contiene 80 mutaciones puntuales identificadas en los 8 genes involucrados con más frecuencia en el Síndrome de Noonan y otros Síndromes relacionados (4 síndromes en total).

Síndrome de Noonan, síndrome de Leopard, síndrome de Costello, síndrome Cardiofaciocutáneo.



## 2.2.2 ESTUDIOS EN SANGRE MATERNA

### TEST DE CRIBADO PRENATAL NO INVASIVO

Permite valorar la presencia de las siguientes alteraciones cromosómicas fetales en una muestra de sangre materna extraída a partir de la semana 12 de embarazo:

- Trisomía 21. Síndrome de Down
- Trisomía 13 Síndrome de Patau
- Trisomía 18. Síndrome de Edwards
- Aneuploidías del par sexual. Síndrome de Turner, Síndrome de Klinefelter, XXX, XYY...

La ventaja de este test frente a otros test prenatales, es que se realiza mediante técnicas no invasivas.

El test, avalado por estudios científicos, realizado mediante técnicas de secuenciación masiva de ADN (NGS) y empleando procesos bioinformáticos para el tratamiento de los datos obtenidos, ofrece una alta sensibilidad.

SÍNDROMES	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
S. de Down (T21)	100	97,90
S. de Patau (T13)	100	98,90
S. de Edwards (T18)	91,90	98
Aneuploidías par sexual	98	98

No se trata de una prueba diagnóstica, es decir, que si el resultado es positivo, debe ser confirmado en muestra fetal.

El tiempo de respuesta es de 3 semanas.

## 2.2.3 ESTUDIOS MICROBIOLÓGICOS

(Ver apartado de Microbiología)



# MICROBIOLOGÍA

Referente al campo de la microbiología, la valoración de la presencia de patógenos a nivel ginecológico mediante técnicas de biología molecular proporciona una serie de ventajas frente a algunas técnicas clásicas, en las cuales los principales problemas están relacionados con la viabilidad de la muestra durante su transporte, con la dificultad de cultivo en el caso de los virus que solo se pueden reproducir con ayuda de animales o empleando cultivos celulares que no están al alcance de cualquier laboratorio y, en el caso de las técnicas inmunológicas, con las reacciones cruzadas y el hecho de que la presencia de anticuerpos en sangre puede perdurar más allá del tiempo que dura la infección.



Ciertas técnicas de biología molecular se consideran el nuevo patrón de referencia en el campo de la microbiología debido a su alta sensibilidad (pueden detectar una sola copia genómica) y no necesitan que el microorganismo sea viable, además de facilitar el diagnóstico de aquellos patógenos de difícil cultivo. Estas mejoras pueden ser de gran relevancia en el diagnóstico prenatal, en el estudio de infertilidad y en la valoración de enfermedades de transmisión sexual.

### 3.1. DETECCIÓN DE MICROORGANISMOS RELACIONADOS CON ALTERACIONES PRENATALES

Los microorganismos relacionados con problemas en el feto son: Toxoplasma, virus de la Rubéola, Citomegalovirus, virus de la Varicela (Herpes zoster), virus Herpes simplex y Parvovirus B-19. La valoración de su presencia en líquido amniótico empleando técnicas de biología molecular (Detección de ADN o ARN) es aconsejable en caso de que, por la clínica, por posibles fuentes de contagio, por hallazgos ecográficos y/o por los resultados de las pruebas serológicas exista la sospecha de una infección producida durante el embarazo por cualquiera de estos agentes patógenos.

#### Toxoplasma

Se transmite al embrión durante la fase de parasitemia materna y está aceptado que esta transmisión sólo tiene lugar durante la primoinfección. Cuanto más precoz sea la infección en el embarazo menor será el riesgo de transmisión fetal (10-20% en el primer trimestre, 25-30% en el segundo y 60-80% en el tercero), pero las consecuencias para el feto serán más graves si la infección es precoz, que si se trasmite en fases tardías.

Pruebas disponibles:

- Detección de ADN de Toxoplasma en líquido amniótico a partir de la semana 18-20 de gestación.

#### Rubéola

La frecuencia de esta infección congénita es muy baja debido al uso generalizado de la vacuna en los humanos. En la rubéola materna con erupción en las primeras 12 semanas de embarazo, la infección del feto supera el 80%, posteriormente disminuye llegando al 30% hacia las 30 semanas y asciende de nuevo hasta el 100% en el último mes.

La detección del ARN del virus de la Rubéola posee menos sensibilidad en líquido amniótico que en biopsia corial, por lo que el resultado negativo no excluye totalmente la existencia de infección embrionaria. Un resultado positivo tampoco implica una correlación completa con la afectación fetal.

Pruebas disponibles:

- Detección de ARN del virus de la Rubéola en líquido amniótico a partir de la semana 20 de gestación.
- Detección de ARN del virus de la Rubéola en biopsia corial a partir de la semana 20 de gestación.

## Citomegalovirus

Es la infección congénita más común. Este virus produce primoinfección en un 1-2,5% de las gestantes y en el 30-40% de ellas se produce una infección fetal. También la infección recurrente de la embarazada puede afectar al feto, pero con menor frecuencia y parece que en forma más leve.

Algunos recién nacidos adquieren la infección en el período perinatal, al pasar por el canal del parto, pero ésta suele ser subclínica o en algunos casos presentarse como síndrome mononucleósico. También puede adquirirse por leche materna.

Pruebas disponibles:

- Detección de ADN de Citomegalovirus en líquido amniótico a partir de la semana 20 de gestación.
- Detección de ADN de Citomegalovirus en orina, sangre o exudado faríngeo del neonato (en caso de infección perinatal el virus no se detecta en orina hasta pasadas 4-6 semanas).
- Detección de ADN de Citomegalovirus en LCR del neonato si se sospecha afectación neurológica.

## Varicela (herpes zoster)

En nuestro medio aproximadamente el 85% de las embarazadas son inmunes a este virus y la frecuencia de infecciones en el embarazo es de 2-3/1000, pero puede ser más elevada en gestantes procedentes de países tropicales donde su seroprevalencia en la edad adulta es menor.

El virus se transmite poco por vía transplacentaria antes de las 20 semanas (2-8%) por lo que la embriofetopatía por varicela es poco frecuente. El mayor riesgo se produce cuando la varicela materna aparece entre los 5 días previos al parto y los dos días posteriores a éste, cuando la transmisión es elevada (50%) y puede dar lugar a una varicela neonatal muy grave.

Pruebas disponibles:

- Detección de ADN de Herpes zoster en líquido amniótico a partir de la semana 18 de gestación y transcurridas 6 semanas de la infección materna.
- Detección de ADN de Herpes zoster en raspado de lesiones del neonato.
- Detección de ADN de Herpes zoster en LCR del neonato para confirmar afección neurológica.

## Herpes simplex I/II

La incidencia de infección neonatal por VHS en algunos países desarrollados está alrededor de 1/3500 partos. La primoinfección materna conlleva afectación del 30-50% de los fetos y en las reinfecciones se afectan entre el 1 y el 5%. La mayor parte de las infecciones por VHS (87%) se transmiten al feto a través del canal del parto, siendo excepcional la afectación del feto en los dos primeros trimestres del embarazo por transmisión hematológica. Existe la posibilidad de contaminación postnatal por contacto



con lesiones herpéticas no genitales  
(10% de los casos de herpes neonatal).

Pruebas disponibles:

- Detección de ADN de Herpes simplex I/II en lesiones genitales de la madre.
- Detección de ADN de Herpes simples I/II en lesiones cutáneas o en fluidos biológicos del neonato.
- Detección de ADN de Herpes simples I/II en LCR del neonato para confirmar afectación neurológica.

### Parvovirus B-19

El 30% de las infecciones maternas son asintomáticas y la tasa de transmisión al feto es del 33% en primoinfección. Esta transmisión no provoca malformaciones en el embrión pero es causa de aborto en el 6%, de hidrops fetal en el 1% y también puede dar lugar a anemia del recién nacido que ocasionalmente se asocia con afectación directa del miocardio.

Pruebas disponibles:

- Detección de ADN de Parvovirus B-19 en líquido amniótico.

## 3.2. DETECCIÓN DE MICROORGANISMOS RELACIONADOS CON INFERTILIDAD

Los procesos infecciosos son el origen de un porcentaje significativo de casos de infertilidad, pudiendo afectar tanto al hombre como a la mujer. En muchos casos, la detección del microorganismo responsable puede realizarse empleando técnicas clásicas de laboratorio, como los cultivos en medios específicos, las técnicas serológicas o la observación al microscopio. Sin embargo, en otros casos, la dificultad de crecimiento en medios habituales, la escasa viabilidad del microorganismo fuera del huésped o la escasa sensibilidad de algunos métodos analíticos clásicos hace aconsejable emplear técnicas de biología molecular para descartar la presencia de ciertos agentes patógenos.

### Chlamydia trachomatis:

La infección por Chlamydia trachomatis es la enfermedad de transmisión sexual más común. Esta infección se denomina habitualmente la “Epidemia Silenciosa” porque puede pasar inadvertida durante meses, incluso años. En el 80% de las mujeres y el 50% de los hombres cursa sin sintomatología pero es una de las principales causas de infertilidad, pudiendo afectar a ambos sexos. Además, las mujeres infectadas con Chlamydia tienen 5 veces más probabilidad de infectarse con VIH si se exponen al virus.

---

Por todo ello, la prevención y la detección son la única forma de evitarla o de tratarla.

Las técnicas habitualmente empleadas en los laboratorios microbiológicos, basadas en enzimoimmunoensayo para la detección de antígenos de *Chlamydia trachomatis*, ofrecen una especificidad elevada (alrededor del 99%) pero una sensibilidad muy reducida (62 – 74 %). Las técnicas de biología molecular mejoran en este aspecto de forma muy significativa, pudiendo detectar hasta un 28% más de casos positivos que las técnicas clásicas.

## Mycoplasmas

Hay diversas especies de mycoplasmas que afectan al tracto urogenital: *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum* y *Mycoplasma genitalis*. Todos ellos se transmiten por contacto sexual, provocando infecciones que pueden llegar a comprometer la fertilidad en ambos sexos. Por ello es imprescindible su diagnóstico en la pareja infértil.

Los métodos clásicos de cultivo son válidos para la detección de *Mycoplasma hominis* y *Ureaplasma urealyticum*, ya que ofrecen una sensibilidad aceptable y, además, permiten la realización del antibiograma con el fin de optimizar las terapias.

En la actualidad estos medios de cultivo no permiten el crecimiento de *Mycoplasma genitalis*, por lo que el método de elección para su detección es la amplificación de fragmentos de ADN específico por la técnica PCR.

### Pruebas disponibles

- Detección de ADN de *Chlamydia trachomatis* en muestra susceptible (Exudado cervical, uretral o primera fracción de primera orina a.m.).
- Detección de ADN de *Mycoplasma genitalis* en muestra susceptible (Exudado cervical, uretral o primera fracción de primera orina a.m.).

### 3.3. OTROS MICROORGANISMOS DE TRANSMISIÓN SEXUAL

#### Virus del papiloma humano (HPV):

Los virus del papiloma humano comprenden un grupo de virus que se transmiten, casi exclusivamente por contacto sexual, y cuya infección es la causa de la producción del cáncer de cuello de útero, además de otros cánceres de vulva, vagina, ano y pene.

Existen más de 150 tipos de Virus del Papiloma Humano, aunque solo una parte de ellos es considerada como de alto riesgo carcinogénico. La detección y tipificación del virus mediante técnicas de biología molecular es el único método directo para su valoración con el fin de extremar las medidas de precaución y vigilancia.

Centro Diagnóstico Calderón ofrece una prueba de detección y tipado de HPV que presenta ciertas ventajas frente a la mayoría de las pruebas existentes:

- Emplea una técnica combinada de PCR + RFLP que permite valorar coinfecciones de varios tipos diferentes. Esta característica es de gran trascendencia ya que mediante la aplicación de otros métodos es posible no detectar infecciones de tipos de alto riesgo si coexisten de forma minoritaria con tipos de bajo riesgo.
- Emplea una técnica de alta sensibilidad capaz de valorar 59 tipos de HPV diferentes, siendo en estos momentos la técnica más completa en este sentido.

#### Clasificación de los HPVs detectados:

HPVs Alto Riesgo: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 66 variante, 68, 69, 73, 82, 82 (ISO396), 82 (MM4), 85.

HPVs Alto Riesgo Probable: 30, 32, 97.

HPVs Bajo Riesgo: 6, 11, 13, 34, 40, 42, 43, 44, 54, 55, 57, 61, 62, 64, 67, 70, 71, 71 (CP806), 72, 72 (A0383), 74, 81, 83, 84, 86, 87, 89, 90, 91.

HPVs Riesgo Indeterminado: 101, 102, 102 (GA605), 103, 106.



# ALTERACIONES MONOGÉNICAS TRANSMISIBLES A LA DESCENDENCIA

Las enfermedades monogénicas se manifiestan como rasgos genéticos que se transmiten dentro de familias de acuerdo con las leyes mendelianas de la herencia. Son consecuencia de mutaciones producidas en la secuencia de bases del ADN de uno o ambos alelos de un único gen. Se han descrito un gran número de enfermedades monogénicas que se incluyen en varios grupos específicos: enfermedades monogénicas autosómicas recesivas y autosómicas dominantes. Se han descrito más de 6000 alteraciones de este tipo que afectan a uno de cada 200 nacidos vivos.

La detección de mutaciones es la base del diagnóstico genético molecular. Es muy importante en el diagnóstico de pacientes asintomáticos con antecedentes familiares. Si en una familia existe una determinada enfermedad genética se pueden realizar a los familiares un estudio puntual de una mutación concreta que ya se conoce.

## 4.1 ENFERMEDADES AUTOSÓMICAS RECESIVAS:

A grandes rasgos, decimos que una patología tiene una herencia autosómica recesiva, cuando deben estar presentes dos copias de un gen anormal para que se desarrolle la enfermedad. Pudiendo en este caso presentarse las siguientes posibilidades:

4.1.1. De un cruce de un individuo afectado + individuo sano, el resultado es todos los descendientes portadores.

4.2.2. De un cruce de un individuo afectado + individuo portador, el 50% de los descendientes serán afectados y el resto son portadores.

4.3.3. Del cruce de dos individuos portadores el resultado es 25% afectados, 50% portadores y 25% sanos.

Las más comunes:

### Fibrosis quística

Se trata de una enfermedad pulmonar crónica, que cursa principalmente con insuficiencia pancreática exocrina y se manifiesta a través del aumento de cloruro en el sudor. Los defectos glandulares provocan infecciones pulmonares e insuficiencia hepática. También está asociada con un tipo de infertilidad masculina (ABCCD). En la mayoría de los casos, está causada por mutaciones en el gen CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) localizado en el cromosoma 7, en el que se han descrito más de 1800 mutaciones. Presenta una alta prevalencia en la población europea (1/2.000) y raramente aparece en otros grupos étnicos. Actualmente se sabe que un 4-5% de la población es portadora de alguna mutación en el gen CFTR, por este motivo, países como EEUU ya recomiendan el rastreo de mutaciones frecuentes de fibrosis quística en los pacientes que desean ser padres (diagnóstico preconcepcional). Al ser un trastorno recesivo, si un progenitor es portador de una mutación, se debe analizar al otro progenitor para saber si también lo es, ya que si esto ocurre existe un 25% de probabilidad de tener un hijo enfermo de fibrosis. De este modo, conociendo previamente las mutaciones de los padres, se podría recurrir a un diagnóstico genético preconcepcional (DGP) o prenatal.

Pruebas disponibles: (Ver apartado de infertilidad masculina)

### Atrofia muscular espinal (AME)

Los síntomas se inician antes de la edad adulta y se caracterizan por debilidad muscular progresiva. En función de la edad de aparición se clasifican en: SMA I (Werdnig-Hoffman), II, III (Kugelberg-Welander) y IV (iniciación adulta), siendo más leves los síntomas cuanto más tardía es la edad de aparición. La causa más frecuente son deleciones en el gen SMN1 (Survival Motor Neuron), localizado en el cromosoma 5. La prevalencia en población española es de 1 de cada 10.000 nacimientos. Se estima que la tasa de portadores es de 1/40-1/60, por lo que al igual que el gen CFTR, en EEUU también recomiendan el análisis del gen SMN1 en la consulta preconcepcional. A nivel prenatal es muy difícil sospechar que existe una AME. Solo en ocasiones, puede observarse en casos de AME tipo 1, movimientos fetales reducidos y polihidramnios (por los problemas de deglución del feto).

### Poliquistosis renal (PQRAR)

La poliquistosis renal autosómica recesiva es una enfermedad hereditaria renal que se manifiesta en la infancia y adolescencia en la casi totalidad de los casos, con una afectación predominante renal y hepática. Es más rara que la poliquistosis renal

dominante pero más grave. Esta patología la presenta 1/10.000 -40.000 nacimientos. El gen afectado es PKHD1 (cromosoma 6). En la mayoría de los casos la PQRAR se evidencia en el momento del nacimiento, encontrándose hallazgos ecográficos en las semanas 14 a 17 de gestación en los casos más severos, pero de manera general, entre las 24 y 30 semanas, siendo tardíos para poder realizar un diagnóstico prenatal. Los hallazgos ecográficos más característicos son unos riñones grandes e hiperecogénicos. También la presencia de oligohidramnios.

#### **Hiperplasia adrenal congénita (déficit de la 21 hidroxilasa):**

La Hiperplasia Adrenal Congénita supone una biosíntesis adrenal excesiva de andrógenos, que resulta en virilización y, a veces, pérdida de sales. El 50% de los afectados presenta la mutación IVS2-13 A/C-G en el gen CYP21A2, la cual produce una actividad de la enzima 21-hidroxilasa de menos de un 1%.

#### **Beta talasemia**

Es una forma de talasemia caracterizada por un déficit de la síntesis de cadenas beta de la hemoglobina. Se produce por una mutación en el gen HBB en el cromosoma 11. La característica es la producción anormal de hemoglobina.

## **4.2. ENFERMEDADES AUTOSÓMICAS DOMINANTES:**

En este caso, para que una característica heredable se exprese basta con que el descendiente reciba el gen de uno solo de sus progenitores. Es decir, solo es necesaria una copia del gen anormal para que la patología se exprese.

Como regla general: la mitad de la descendencia de un individuo afectado hereda la afección.

Las más comunes:

#### **Distrofia miotónica tipo 1 (enfermedad de Steinert)**

Es una enfermedad multisistémica crónica, de progresión lenta y que se puede manifestar en cualquier momento de la vida. Su prevalencia se estima en 1/ 20.000. Se caracteriza por una reducción de la masa muscular, cataratas, defectos de conducción del impulso cardiaco, cambios endocrinos y miotonía. Muestra una expresividad variable entre los distintos pacientes, tanto en su gravedad clínica como en la edad de inicio. Esto es debido a su causa genética: una amplificación de la repetición de tres nucleótidos (CTG) en el gen DMPK del cromosoma 19. En este sentido es muy importante el análisis del ADN para establecer la gravedad de la enfermedad.

#### **Neoplasia endocrina múltiple (MEN2A)**

Se trata de un síndrome neoplásico poliglandular caracterizado por la existencia de un carcinoma medular de tiroides, un feocromocitoma y un hiperparatiroidismo primario. La prevalencia de todas las variantes de MEN2 es de 1/ 35.000, el MEN2A corresponde al 70-80% de todos los casos. Las manifestaciones de esta enfermedad están relacionadas con los subtipos del síndrome y dependen de la mutación específica del gen RET.

#### **Neurofibromatosis**

Es una de las enfermedades más comunes, afectando a 1/3.000-4.000 individuos. El gen NF1 responsable de la enfermedad se localiza en el brazo largo del cromosoma 17. La NF1 se caracteriza por una variabilidad en su expresión clínica, incluso dentro de la misma familia. Los síntomas o criterios para el diagnóstico son: 6 o más manchas color café con leche, hiperpigmentación difusa, dos o más neurofibromas cutáneos, dos o más nódulos de Lisch, una lesión esquelética específica, glioma óptico y un pariente de primer grado afectado.



### **Poliposis adenomatosa familiar**

Se caracteriza por la aparición, en la segunda década de la vida, de cientos o miles de adenomas en la zona del recto y del colon. La incidencia al nacimiento es de 1/ 8.300 individuos. La mayoría de los pacientes son asintomáticos durante años, hasta que se produce sangrado rectal, anemia e incluso cáncer. La PAF clásica es el resultado de una mutación en el gen APC (5q21-q22). La mayoría de los pacientes (un 79%) posee un historial familiar de pólipos colorrectales y cáncer.

### **Enfermedad de von Hippel- lindau**

Es un síndrome de predisposición al cáncer, asociado a una variedad de neoplasias benignos y malignos, principalmente tumores de retina y de cerebelo, hemangioblastomas del sistema nervioso central, carcinomas de células renales y feocromocitoma. La prevalencia se estima en 1/53.000 y la incidencia al nacimiento de 1/36.000. La edad media del momento del diagnóstico es de 26 años. Esta enfermedad está causada por mutaciones en el gen supresor de tumores: VHL (3p25,3) la mayoría de los casos se diagnostican por identificación de la mutación germinal del VHL.

### **Ataxia espinocerebelosa tipo 1 (SCA1)**

Se caracteriza por disartria, dificultades en la escritura, ataxia de las extremidades, y, con frecuencia, nistagmo y anomalías sacádicas. La prevalencia se estima 1-2/100.000. La SCA1 está causada por expansiones de repeticiones del triplete CAG en la región del gen ATXN1 en el cromosoma 6p23.

### **Sca3 o enfermedad de Machado Joseph**

Es una ataxia que se caracteriza por ataxia en las extremidades, espasticidad, marcha tambaleante, movimientos oculares involuntarios, visión doble, micción frecuente. Algunos pacientes tienen distonía o síntomas similares a la enfermedad de Parkinson. El inicio más temprano se asocia con una forma más grave de la enfermedad.

### **Síndrome de Charcot-Marie-Tooth**

Comprende un grupo heterogéneo de neuropatías periféricas hereditarias no inflamatorias: suele comenzar a los 10-20 años, aunque a veces lo hace más tarde 50-60 años. Se produce una desmielinización segmentaria crónica de los nervios periféricos con cambios hipertróficos causados por la remielinización. Este síndrome se debe a alteraciones en el gen PMP22 en el 80% de los casos, aunque puede deberse a la mutación de otro gen el MPZ.

### **Enfermedad de Huntington**

Es un trastorno neurodegenerativo del sistema nervioso central caracterizado por movimientos involuntarios, trastornos conductuales y psiquiátricos y demencia. Se estima que la prevalencia en la raza caucásica es de 1/10.000 – 1/20.000. La edad media de aparición de los síntomas es entre los 30-50 años. Los síntomas pueden aparecer antes de los 20 años, con trastornos conductuales y dificultades de aprendizaje en el colegio. Está causada por una expansión del triplete CAG en el brazo corto del cromosoma 4 en el gen HTT. Cuanto mayor es la expansión de repeticiones de CAG, antes aparece la enfermedad.

### **Esclerosis tuberosa**

Tiene una incidencia de 1/10.000 nacimientos. Se han identificado dos genes responsables TSC1 y TSC2, ambos son genes supresores de tumores. La mitad de los casos son espontáneos debidos a mutaciones de novo. En la edad adulta, la mayoría de los pacientes presentan lesiones muy distintas: angiofibromas faciales, tumores de Koenen, placas fibrosas en la frente y calota craneal, hematomas en la retina. La epilepsia, normalmente generalizada, es frecuente (60% de los casos) y difícil de controlar.



# CALDERÓN

CENTRO DIAGNÓSTICO

[www.laboratoriocalderon.com](http://www.laboratoriocalderon.com)



Centro Diagnóstico Calderón • C/Colón nº37 12001 Castellón  
Tel. (+34) 964 220 216 • Fax (+34) 964 231 497