



Hallazgos incidentales o secundarios en medicina genómica



Daños colaterales: Hallazgos incidentales en la era de la genómica

Un hallazgo incidental, en la práctica médica, es una anomalía de algún tipo hallada de forma fortuita durante un procedimiento que no se encuentra relacionado con el objetivo del estudio asociado al diagnóstico presuntivo del paciente. En la genómica, esto se traduciría en el hallazgo de una variante patogénica¹ (o probablemente patogénica) y con relevancia clínica en un gen no relacionado con el síndrome o la condición por la cual el paciente fue derivado a la consulta. La terminología varía entre hallazgos incidentales o secundarios ya que, técnicamente, para que estas variantes sean encontradas deben ser buscadas intencionalmente.

La secuenciación del exoma (o genoma) completo de un paciente provee una cantidad enorme de información que es procesada (bio)informáticamente en un primer paso y analizada de manera manual y detallada, buscando variantes patogénicas en aquellos genes que se encuentran relacionados, con mayor o menor asociación, a la patología en estudio, con el objetivo de llegar a un "diagnóstico molecular" preciso y personal. Sin embargo, durante el procesamiento (bio)informático de los datos genómicos del paciente también se produce información acerca de todos los otros genes. En este contexto, entonces, cabe preguntarse: ¿Qué pasa si un paciente con un diagnóstico de, por ejemplo, retraso general del desarrollo, presenta mutaciones

patogénicas en BRCA1 o BRCA2, genes altamente asociados con el cáncer de mama y ovario hereditario?, ¿Y saber si es portador de una variante trunca de TTN, una mutación que aparece en el 25% de los pacientes con miocardiopatía dilatada, para la cual existen medidas preventivas?

¿Qué tan ético es obviar esta información si existe la posibilidad de accionar en función de esa mutación tomando medidas preventivas?

Esta pregunta no posee una respuesta fácil, ni única: En Noviembre de 2011, el American College of Medical Genetics (ACMG) creó un grupo de trabajo específico para analizar y estipular el manejo responsable de los hallazgos incidentales (ACMG Working Group on Incidental Findings in Clinical Exome and Genome Sequencing, Green et al., 2013), el cual llevó a cabo un proceso de consenso de un año de duración, incluido un foro abierto en la Reunión Anual de 2012 y examen por expertos externos que produjo recomendaciones específicas y detalladas, incluyendo antecedentes y fundamentos de cómo proceder en relación con los hallazgos incidentales cuando se realizan estudios genómicos.

Lo primero que se destaca, es que la importancia de los hallazgos incidentales radica en su potencial implicación en la salud presente (o futura) del paciente, y en la posibilidad de accionar preventiva o terapéuticamente en función de las variantes encontradas, tanto para el paciente como para sus descendientes o familiares directos. Sin embargo, es importante mencionar

¹ Una variante patogénica es aquella para la cual hay evidencia suficiente para justificar el desarrollo de la enfermedad y que se encuentra asociada a un diagnóstico molecular con alto nivel de confianza.



Hallazgos incidentales o secundarios en medicina genómica

que dado el estado actual del conocimiento, no existe evidencia suficiente acerca de los beneficios, riesgos, y costos de transmitir estos hallazgos y/o del impacto de su inclusión en la historia clínica de un paciente, o la garantía de que esto no genere una potencial discriminación más tarde. Por todo esto, el manejo de esta información presenta enormes desafíos éticos y morales. Veamos ahora con mayor detalle, que recomienda específicamente la ACMG.

Genes y patologías incluidas en la recomendación del ACMG

El genoma humano está formado por unos 22.000 genes. La secuenciación exómica de un individuo puede dar lugar, en promedio, a la detección de unas de unas 40-80.000 variantes (2-5 millones en caso de secuenciación de un genoma completo). Si bien la mayoría de estas variantes suelen ser benignas (también llamadas polimorfismos), algunas pueden conducir a un aumento significativo del riesgo de padecer una determinada enfermedad. Existen también variantes que no producen patología si se presentan en heterocigosis pero cuyo portador podría tener hijos que sí la desarrollen, como por ejemplo, en los casos de enfermedades ligadas al cromosoma X, donde los hijos varones de madres portadoras son hemocigotas y tienen un 50% de probabilidades de heredar la patología.

Las recomendaciones de la ACMG (Green et al., 2013; Kalia et al., 2017), diseñadas originalmente como un recurso educativo para médicos genetistas y otros proveedores de salud, incluyen en primer lugar una lista de genes y patologías relevantes en el contexto de hallazgos incidentales elaborada a partir de una encuesta realizada a profesionales de la genética. El grupo de trabajo incluyó principalmente

condiciones para las cuales existiera la posibilidad de una confirmación diagnóstica por otro método. Se priorizaron, además, desórdenes para los cuales existieran medidas preventivas y/o tratamientos posibles, y aquellos para los cuales los individuos con mutaciones patogénicas pudieran ser asintomáticos durante largos períodos de tiempo. Clasificaron las variantes reportables en dos grupos: Variante patogénica conocida (KP, por sus siglas en inglés) y Variantes patogénicas esperadas (EP), principalmente por las dificultades derivadas del reporte e interpretación de variantes de significado incierto (VUS)².

La propuesta de la ACMG en la práctica, busca que cada vez que se solicite un exoma (o genoma) en busca de variantes que soporten un diagnóstico clínico, los laboratorios analicen además esta lista de condiciones, genes y variantes presentada por el ACMG de manera rutinaria, y luego se genere un reporte de "hallazgos incidentales/secundarios" para presentar al especialista, quien sería el encargado de analizarlas en función de la historia clínica y familiar, examen físico, y otros estudios del paciente. La segunda edición de las guías, publicada en 2017 (Kalia et al., 2017), actualiza la lista de genes y patologías y enfatiza la continuidad del grupo de trabajo, la apertura del proceso de nominación de genes para su inclusión en la lista y la necesidad de evaluar la penetrancia de las patologías en base a la inclusión de la información de los hallazgos incidentales en bases de datos públicas como ExAC³.

La lista de condiciones y genes actualizada en la segunda edición publicada en 2017 incluye: Cáncer de mama y ovario hereditario (BRCA1, BRCA2), Síndrome de Li-Fraumeni (TP53), Síndrome de Peutz-Jeghers (STK11), Síndrome de Lynch (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2), Poliposis adenomatosa



2



² Ver: <https://www.bitgenia.com/buscando-el-significado-de-las-variantes-de-significado-incierto-vus/>

³ Ver: <http://exac.broadinstitute.org/>



Hallazgos incidentales o secundarios en medicina genómica

familiar (APC), Poliposis asociada a MYH y Cáncer colorrectal (MUTYH), Poliposis juvenil (BMPR1A, SMAD4), Síndrome de Von-Hippel-Lindau (VHL), Neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN1) y tipo 2 (RET), Cáncer de medular tiroideo familiar (RET), Síndrome de Cowden o síndrome de hamartomas múltiples (PTEN), Retinoblastoma (RB1), Síndrome de Paraganglioma-Feocromocitoma hereditario (SDHD, SDHAF2, SDHC, SDHB), Esclerosis tuberosa (TSC1, TSC2), Tumor de Wils (WT1), Neurofibromatosis tipo 2 (NF2), Síndrome de Ehlers-Danlos tipo vascular (COL3A1), Síndrome de Marfan, Loeys-Dietz, y aneurismas y disecciones aórticas familiares (FBN1, TGFBR1, TGFBR2, SMAD3, ACTA2, MYH11), Miocardiopatías hipertróficas y Miocardiopatías dilatadas (MYBPC3, MYH7, TNNT2, TNNI3, TPM1, MYL3, ACTC1, PRKAG2, GLA, MYL2, LMNA), Taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica (RYR2), Miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho (PKP2, DSP, DSC2, TMEM43, DSG2), Síndrome de Romano-Ward tipo 1, 2 y 3 y Síndrome de Brugada (KCNQ1, KCNH2, SCN5A), Hipercolesterolemia Familiar (LDLR, APOB, PCSK9), Enfermedad de Wilson (ATP7B), Deficiencia de Ornitina Transcarbamilasa (OTC) e Hipertermia Maligna Familiar (RYR1, CACNA1S).

¿El conocimiento es poder? (Pros y contras del reporte de hallazgos incidentales)

La recomendación original del ACMG implicaba que estos genes fueran analizados sin necesidad de que el paciente diera su consentimiento, aduciendo a que la logística de proveer una consulta adecuada y responsable respecto de todas las condiciones incluidas en la lista, prevenía la firma de un consentimiento realmente informado. La ACMG ponía en las manos del médico la decisión de comunicar o no la información al paciente frente a los resulta-

dos obtenidos. Esto causó un revuelo en la comunidad de la medicina genética, ya que suponía violar, de alguna manera, la autonomía del paciente de tomar decisiones respecto de su propia información médica, es decir, "el derecho a no saber". La única opción que se le presentaba al paciente era negarse a realizarse un análisis que necesitaba en primer lugar. Sin embargo, en 2014 y debido a la controversia generada, la ACMG reconoció la necesidad de darle la opción al paciente de tomar la decisión de recibir (o no) información acerca de los hallazgos incidentales.

Las razones para objetar el estudio compulsivo de la lista presentada por el ACMG son variadas. Por un lado, un paciente que asiste a una consulta genética puede estar ya batallando con alguna enfermedad como un cáncer en estadio avanzado, o tener una edad avanzada en la cual esta información se comportaría más como un peso adicional que como un beneficio. La aparición de variantes patogénicas en ciertos genes puede conllevar a intervenciones diagnósticas, e incluso profilácticas, innecesarias para el paciente si el manejo no es adecuado. El argumento del beneficio hacia los familiares del paciente también puede ser refutado si se considera que el estudio se debería realizar en beneficio de la persona que está siendo evaluada, y que no se trata de imponer información sobre alguien para beneficio de terceros. Los puntos sensibles también incluyen el tratamiento especial en menores de edad, que aún no pueden dar su consentimiento, y los tests preconceptionales, prenatales o en recién nacidos. Por último, resta mencionar la posible sobrepoblación del sistema de salud debido al probable alto número de falsos positivos generados por estos reportes (Wolf et al., 2013; Allyse and Michie, 2013).

En el lado opuesto, por decirlo de alguna manera, se encuentran los beneficios que conlleva el conocimiento. Los beneficios

3



Hallazgos incidentales o secundarios en medicina genómica

para la salud individual son evidentes, ya que conocer riesgos de padecer ciertas enfermedades lleva a un mejor cuidado de la salud del paciente, profilaxis y prevención. No podemos afirmar simultáneamente que la genómica haya generado grandes avances en el campo de la medicina, y al mismo tiempo ignorar mutaciones clasificadas como patogénicas y de alta penetrancia encontradas incidentalmente en las personas en estudio (McCormick et al., 2014; Jansweijer et al., 2016). Además, y no tan evidentemente, esta información también supone beneficios a nivel de la sociedad en general. En la medida en la que se quiera avanzar en el conocimiento acerca de estas enfermedades, es necesario reportar y publicar las frecuencias poblacionales de variantes patogénicas o probablemente patogénicas, conocer su penetrancia, su nivel real de asociación con las condiciones que causan, etc. Este conocimiento puede llevar a agregar o incluso eliminar variantes y genes de la lista (Biesecker, 2013). En cuanto al problema de la autonomía del paciente y sus derechos a no enterarse, ciertos autores defienden la posición del ACMG porque consideran que el conocimiento de las variantes que el individuo trae solamente aumentan las opciones que tiene el paciente para elegir (y por ende su autonomía respecto de sus opciones), y que en ningún caso "no saber" es una situación que mejora la libertad de una persona sobre sus elecciones de vida (Vayena & Tasioulas, 2013).

La situación actual en nuestro país

En Argentina, la legislación actualmente existente no está dirigida en forma específica a la problemática planteada en este

artículo sino que aborda los temas antes mencionados solamente en forma indirecta. Sin embargo, es importante destacar que sí existe legislación que aborda los temas de discriminación, particularmente la ley de Penalización de Actos discriminatorios de 1988⁴, que penaliza actos discriminatorios determinados por motivos tales como raza o caracteres físicos, entre otros. A nivel provincial, como en la Ciudad de Buenos Aires, se dictaron normas específicas como la Ley N°712 del año 2001⁵, contra la discriminación genética, que tiene el objetivo de prohibir la discriminación de personas o miembros de sus familias sobre la base de información genética o servicios genéticos, y prohíbe a las compañías de seguros, obras sociales, empresas de medicina prepaga o ARTs a solicitar análisis genéticos previos a la cobertura de seguros o servicios de salud; a requerir, recopilar, canjear o comprar información genética; y a entregar información genética a otras compañías, personas o empleadores, prohibiendo también a los empleadores a realizar distinción alguna sobre estas bases. En la provincia de Córdoba, se publica la Ley N°8953, de Inviolabilidad del genoma humano, en 2002⁶. Esta prohíbe la realización de estudios genéticos para la elaboración de informes genéticos como parte de los análisis preocupacionales y para compañías de seguros, entre otras.

Sin embargo, más allá de tratar el problema de la posible discriminación, en Argentina no existe legislación alguna que enmarque la posibilidad y/u obligación de la divulgación al paciente de los "posibles" hallazgos incidentales. El Instituto Nacional del Cáncer publicó en 2018 el Consenso sobre Informes de Estudios Moleculares en Cáncer Hereditario⁷, para el cual realizaron



4



⁴ Ver: <http://www.saij.gob.ar/23592-nacional-penalizacion-actos-discriminatorios-Ins0003479-1988-08-03/123456789-0abc-defg-g97-43000scanyel>

⁵ Ver: https://www.buenosaires.gob.ar/areas/leg_tecnica/sin/normapop09.php?id=17360&qu=c&

⁶ Ver: <http://test.e-legis-ar.msal.gov.ar/leisref/public/showAct.php?id=5798>

⁷ Ver: <http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000001143cnt-20180409-consenso-informes-estudios-moleculares-cancer-hereditario.pdf>



Hallazgos incidentales o secundarios en medicina genómica

una encuesta en la que participaron los principales laboratorios que realizan este tipo de estudios (incluyendo a Bitgenia) y una lista de autoridades médicas del área. Los resultados de la encuesta respecto de la necesidad, o no, de reportar los hallazgos incidentales indican que más del 80% de los médicos opina que se debe devolver al paciente todos los hallazgos (incluidos los incidentales), mientras que en el caso de los laboratorios, el 60% de los encuestados opina que debe informar las variantes solo en los genes solicitados. Esto habla de la falta de consenso sobre este tema incluso a nivel local.

Nuestra propuesta de trabajo en el marco de este debate desde Bitgenia es la implementación de un procedimiento que, en primer lugar, busca consensuar con el médico la posibilidad de ofrecer la inclusión de la búsqueda de posibles hallazgos incidentales (estableciendo los genes a analizar de antemano), y estar de acuerdo en cómo se hará la devolución. En segundo lugar, la firma de un consentimiento informado que presente al paciente la opción de recibir el resultado del análisis de hallazgos incidentales de acuerdo a lo recomendado por la ACMG en 2017. En tercer lugar, si el paciente consiente se procede a analizar la presencia de los mismos y realizar un reporte complementario al reporte diagnóstico solicitado, que comprende el reporte de hallazgos incidentales. El mismo se realiza tanto en caso de hallazgos positivos como negativos, detallando en todos los casos los genes analizados. De esta manera esperamos poder contribuir de manera constructiva al debate y su implementación en el ámbito local.

Panel ACMG (2017):

BRCA1, BRCA2, TP53, STK11, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, APC, MUTYH, BMPR1A, SMAD4, VHL, MEN1, RET, RET, PTEN, RB1, SDHD, SDHAF2, SDHC, SDHB, TSC1, TSC2, WT1, NF2, COL3A1, FBN1,

TGFBR1, TGFBR2, SMAD3, ACTA2, MYH11, MYBPC3, MYH7, TNNT2, TNNT3, TPM1, MYL3, ACTC1, PRKAG2, GLA, MYL2, LMNA, RYR2, PKP2, DSP, DSC2, TMEM43, DSG2, KCNQ1, KCNH2, SCN5A, LDLR, APOB, PCSK9, ATP7B, OTC, RYR1, CACNA1S

Bibliografía

- Allyse M, Michie M. Not-so-incident findings: the ACMG recommendations on the reporting of incidental findings in clinical whole genome and whole exome sequencing. *Trends Biotechnol.* 2013;31(8):439-441. doi:10.1016/j.tibtech.2013.04.006
- Biesecker LG. Incidental variants are critical for genomics. *Am J Hum Genet.* 2013;92(5):648-651. doi:10.1016/j.ajhg.2013.04.001
- Green RC, Berg JS, Grody WW, et al. ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing [published correction appears in *Genet Med.* 2017 May;19(5):606]. *Genet Med.* 2013;15(7):565-574. doi:10.1038/gim.2013.73
- Jansweijer JA, Nieuwhof K, Russo F, et al. Truncating titin mutations are associated with a mild and treatable form of dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(4):512-521. doi:10.1002/ejhf.673
- Kalia SS, Adelman K, Bale SJ, et al. Recommendations for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing, 2016 update (ACMG SF v2.0): a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics [published correction appears in *Genet Med.* 2017 Apr;19(4):484]. *Genet Med.* 2017;19(2):249-255. doi:10.1038/gim.2016.190
- McCormick JB, Sharp RR, Farrugia G, et al. Genomic medicine and incidental findings: balancing actionability and patient autonomy. *Mayo Clin Proc.* 2014;89(6):718-721. doi:10.1016/j.mayocp.2014.04.008
- Vayena E, Tasioulas J. Genetic incidental findings: autonomy regained?. *Genet Med.* 2013;15(11):868-870. doi:10.1038/gim.2013.104
- Wolf SM, Annas GJ, Elias S. Point-counterpoint. Patient autonomy and incidental findings in clinical genomics. *Science.* 2013;340(6136):1049-1050. doi:10.1126/science.1239119

5

