

Hallazgos secundarios en Genómica Clínica -

¿Hallazgos inesperados o esperados?

TOMANDO CONCIENCIA ACERCA DE LOS ALCANCES DE LA SECUENCIACIÓN MASIVA

Por: MSc. Ana Clara Lugones (Bioquímica),
Nicolás Martín Aguirre (Bioquímico) y el Dr. Marcelo Martí

Un hallazgo secundario, en la práctica médica, es una alteración 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 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 se realiza la búsqueda de forma manual y detallada, buscando variantes relevantes en aquellos genes que se encuentran relacionados, con mayor o menor fuerza de asociación, a la patología en estudio. El principal objetivo consiste en llegar a un "diagnóstico molecular" preciso. Sin embargo, durante la secuenciación tanto de un exoma como de un genoma completo del paciente, también se produce información acerca de todos los otros genes no relacionados. En este contexto, entonces, cabe preguntarse: ¿Qué pasa si un paciente con un diagnóstico de, por ejemplo, Retraso Global del Desarrollo (RGD), presenta variantes patogénicas en *BRCA1* o *BRCA2*, genes altamente asociados con el Cáncer de mama y ovario hereditario?, ¿Y si es portador de una variante truncante en *TTN*

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 esas variantes 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 a los hallazgos secundarios cuando se realizan estudios genómicos. Lo primero que se destaca, es que la importancia de los hallazgos secundarios 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 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 tiempo más tarde. Por todo esto, el manejo de esta información presenta enormes desafíos éticos y morales. Veamos ahora con mayor detalle, qué recomienda específicamente la ACMG.

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.

Genes y patologías incluidas en la recomendación del ACMG

El genoma humano está formado por unos 22.000 genes aproximadamente. La secuenciación exómica de un individuo puede dar lugar, en promedio, a la detección de unas 40.000-80.000 variantes (2-5 millones en caso de secuenciación de un genoma completo). Si bien la mayoría de estas variantes suelen ser benignas (anteriormente 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 se vean afectados. Las recomendaciones de la ACMG (*Green et al., 2013; Kalia et al., 2017; Miller et al., 2023*), diseñadas originalmente como un recurso educativo para médicos genetistas y otros proveedores de salud, abarcaron 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 principal objetivo del grupo de trabajo es recomendar una lista de genes que suponga una carga adicional limitada para los pacientes, los laboratorios clínicos y, al mismo tiempo, maximice el potencial de reducción de la morbilidad y la mortalidad cuando se realizan estudios de Exoma/Genoma. Asimismo, recomiendan que únicamente las variantes con una mayor probabilidad de causar enfermedad se informen como hallazgos secundarios, aunque reconocen que en muchos casos

se dispone de datos limitados para realizar dicha evaluación. Es aquí donde surge el concepto de accionabilidad clínica, el cual consiste en aquellos genes humanos que, cuando presentan una variante (probablemente) patogénica, confieren un alto riesgo de enfermedad grave que podría prevenirse o mitigarse si se conociera dicho riesgo. La propuesta de la ACMG en la práctica, busca que cada vez que se solicite un exoma (o genoma) con el objetivo de buscar variantes que contribuyan a un diagnóstico molecular, los laboratorios analicen además esta lista de condiciones, genes y variantes de manera rutinaria, y luego se reporten en el informe de resultados como los "hallazgos secundarios" para presentar al especialista. Él será 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 secundarios en bases de datos públicas como ExAC. Con el correr del tiempo esta lista de genes se fue actualizando, siendo la última lanzada el año pasado en donde se incorporaron genes y patologías adicionales (*ACMG SF v3.2 list, Miller et al., 2023, Tabla 1*)

Tabla 1. Lista de Genes de notificación de hallazgos secundarios

GEN	MIM del Gen	Condición/Fenotipo	MIM del Fenotipo	Herencia	Variantes a informar
ACTA2	102620	Aneurisma de aorta torácica familiar	611788	AD	Todas las P y LP
ACTC1	102540	Miocardiopatía hipertrófica	612098	AD	Todas las P y LP
ACVRL1	601284	Telangiectasia hemorrágica hereditaria	600376	AD	Todas las P y LP
APC	611731	Poliposis adenomatosa familiar	175100	AD	Todas las P y LP
APOB	107730	Hipercolesterolemia familiar	144010	AD	Todas las P y LP
ATP7B	606882	Enfermedad de Wilson	277900	AR	P y LP (2 variantes)
BAG3	603883	Miocardiopatía dilatada	613881	AD	Todas las P y LP
BAG3	603883	Miopatía miofibrilar	612954	AD	Todas las P y LP
BMPR1A	601299	Síndrome de poliposis juvenil	174900	AD	Todas las P y LP
BRCA1	113705	Cáncer hereditario de mama y ovario	604370	AD	Todas las P y LP
BRCA2	600185	Cáncer hereditario de mama y ovario	612555	AD	Todas las P y LP
BTBD	609019	Deficiencia de biotinidasa	253260	AR	P y LP (2 variantes)
CALM1	114180	Síndrome de QT largo tipo 14	616247	AD	Todas las P y LP
CALM2	114182	Síndrome de QT largo tipo 15	616249	AD	Todas las P y LP
CALM3	114183	Síndrome de QT largo tipo 16	618782	AD	Todas las P y LP
CACNA1S	114208	Hipertermia maligna	601887	AD	Todas las P y LP
CASQ2	114251	Taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica	611938	AR	P y LP (2 variantes)
COL3A1	120180	Síndrome de Ehlers-Danlos, tipo vascular	130050	AD	Todas las P y LP
DES	125660	Miocardiopatía dilatada	604765	AD	Todas las P y LP
DES	125660	Miopatía miofibrilar	601419	AD	Todas las P y LP
DSC2	125645	Miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho	610476	AD	Todas las P y LP
DSG2	125671	Miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho	610193	AD	Todas las P y LP

Tabla 1. Lista de Genes de notificación de hallazgos secundarios

GEN	MIM del Gen	Condición/Fenotipo	MIM del Fenotipo	Herencia	Variantes a informar
DSP	125647	Miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho	607450	AD	Todas las P y LP
DSP	125647	Miocardiopatía dilatada	615821	AD	Todas las P y LP
ENG	131195	Telangiectasia hemorrágica hereditaria	187300	AD	Todas las P y LP
FBN1	134797	Síndrome de Marfan	154700	AD	Todas las P y LP
FLNC	102565	Miocardiopatía dilatada	617047	AD	Todas las P y LP
GAA	606800	Enfermedad de Pompe	232300	AR	P y LP (2 variantes)
GLA	300644	Enfermedad de Fabry	301500	XL	Todos los hemi, het, homocigotos P y LP
HFE	613609	Hemocromatosis hereditaria (c.845G> A; homocigotos p.C282Y solamente)	235200	AR	Sólo homocigotos p.C282Y
HNF1A	142410	Inicio de madurez de la diabetes en los jóvenes	600496	AD	Todas las P y LP
KCNH2	152427	Síndrome de QT largo tipo 2	613688	AD	Todas las P y LP
KCNQ1	607542	Síndrome de QT largo tipo 1	192500	AD	Todas las P y LP
LDLR	606945	Hipercolesterolemia familiar	143890	AD	Todas las P y LP
LMNA	150330	Miocardiopatía dilatada	115200	AD	Todas las P y LP
MAX	154950	Síndrome de paraganglioma-feocromocitoma hereditario	171300	AD	Todas las P y LP
MEN1	613733	Neoplasia endocrina múltiple tipo 1	131100	AD	Todas las P y LP
MLH1	120436	Síndrome de Lynch	609310	AD	Todas las P y LP
MSH2	609309	Síndrome de Lynch	120435	AD	Todas las P y LP
MSH6	600678	Síndrome de Lynch	614350	AD	Todas las P y LP
MUTYH	604933	Poliposis asociada a MUTYH	608456	AR	P y LP (2 variantes)
MYBPC3	600958	Miocardiopatía hipertrófica	115197	AD	Todas las P y LP
MYH11	160745	Aneurisma de aorta torácica familiar	132900	AD	Todas las P y LP
MYH7	160760	Miocardiopatía hipertrófica	192600	AD	Todas las P y LP
MYH7	160760	Miocardiopatía dilatada	613426	AD	Todas las P y LP
MYL2	160781	Miocardiopatía hipertrófica	608758	AD	Todas las P y LP
MYL3	160790	Miocardiopatía hipertrófica	608751	AD	Todas las P y LP
NF2	607379	Neurofibromatosis tipo 2	101000	AD	Todas las P y LP
OTC	300461	Deficiencia de ornitina transcarbamilasa	311250	XL	Todos hemi, het, homocigotos P y LP
PALB2	610355	Cáncer de mama hereditario	114480	AD	Todas las P y LP
PCSK9	607786	Hipercolesterolemia familiar	603776	AD	Todas las P y LP
PKP2	602861	Miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho	609040	AD	Todas las P y LP
PMS2	600259	Síndrome de Lynch	614337	AD	Todas las P y LP
PRKAG2	602743	Miocardiopatía hipertrófica	600858	AD	Todas las P y LP
PTEN	601728	Síndrome de tumor de hamartoma PTEN	158350	AD	Todas las P y LP
RB1	614041	Retinoblastoma	180200	AD	Todas las P y LP
RBM20	613171	Miocardiopatía dilatada	613172	AD	Todas las P y LP
RET	164761	Cáncer de tiroides medular familiar	155240	AD	Todas las P y LP
RET	164761	Neoplasia endocrina múltiple tipo 2A	171400	AD	Todas las P y LP
RET	164761	Neoplasia endocrina múltiple tipo 2B	162300	AD	Todas las P y LP
RPE65	180069	Retinopatía relacionada con RPE65	204100, 613794	AR	P y LP (2 variantes)
RYR1	180901	Hipertermia maligna	145600	AD	Todas las P y LP
RYR2	180902	Taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica	604772	AD	Todas las P y LP
SCN5A	600163	Síndrome de QT largo tipo 3	603830	AD	Todas las P y LP
SCN5A	600163	Síndrome de Brugada	601144	AD	Todas las P y LP
SCN5A	600163	Miocardiopatía dilatada	601154	AD	Todas las P y LP

Tabla 1. Lista de Genes de notificación de hallazgos secundarios					
GEN	MIM del Gen	Condición/Fenotipo	MIM del Fenotipo	Herencia	Variantes a informar
SDHAF2	613019	Síndrome de paraganglioma-feocromocitoma hereditario	601650	AD	Todas las P y LP
SDHB	185470	Síndrome de paraganglioma-feocromocitoma hereditario	115310, 171300	AD	Todas las P y LP
SDHC	602413	Síndrome de paraganglioma-feocromocitoma hereditario	605373	AD	Todas las P y LP
SDHD	602690	Síndrome de paraganglioma-feocromocitoma hereditario	168000, 171300	AD	Todas las P y LP
SMAD3	603109	Síndrome de Loeys-Dietz	613795	AD	Todas las P y LP
SMAD4	600993	Síndrome de poliposis juvenil	174900	AD	Todas las P y LP
SMAD4	600993	Telangiectasia hemorrágica hereditaria	175050	AD	Todas las P y LP
STK11	602216	Síndrome de Peutz-Jeghers	175200	AD	Todas las P y LP
TGFBR1	190181	Síndrome de Loeys-Dietz	609192	AD	Todas las P y LP
TGFBR2	190182	Síndrome de Loeys-Dietz	610168	AD	Todas las P y LP
TMEM127	613403	Síndrome de paraganglioma-feocromocitoma hereditario	171300	AD	Todas las P y LP
TMEM43	612048	Miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho	604400	AD	Todas las P y LP
TNNC1	191040	Miocardiopatía dilatada	611879	AD	Todas las P y LP
TNNI3	191044	Miocardiopatía hipertrófica	613690	AD	Todas las P y LP
TNNT2	191045	Miocardiopatía dilatada	601494	AD	Todas las P y LP
TNNT2	191045	Miocardiopatía hipertrófica	115195	AD	Todas las P y LP
TP53	191170	Síndrome de Li-Fraumeni	151623	AD	Todas las P y LP
TPM1	191010	Miocardiopatía hipertrófica	115196	AD	Todas las P y LP
TRDN	603283	Taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica	615441	AR	Todas las P y LP
TRDN	603283	Síndrome de QT largo	n/a	AD	Todas las P y LP
TSC1	605284	Complejo de esclerosis tuberosa	191100	AD	Todas las P y LP
TSC2	191092	Complejo de esclerosis tuberosa	613254	AD	Todas las P y LP
TTN	188840	Miocardiopatía dilatada (solo variantes truncadas)	604145	AD	P y LP (solo variantes truncadas)
TTR	176300	Amiloidosis hereditaria relacionada con la transtiretina	105210	AD	Todas las P y LP
VHL	608537	Síndrome de Von Hippel-Lindau	193300	AD	Todas las P y LP
WT1	607102	Tumor de Wilms relacionado con WT1	194070	AD	Todas las P y LP

P = Patogénicas, LP= Probablemente Patogénicas

La intención del grupo de trabajo es actualizar este listado de genes accionables año a año, basados en que la evidencia y los estándares de las prácticas clínicas se encuentran en constante evolución e invitan a los diferentes laboratorios clínicos a incorporar las actualizaciones en sus flujos de trabajo. Adicionalmente, recomiendan que dicha exploración es para variantes patogénicas y probablemente patogénicas en genes que son accionables. No recomiendan reportar variantes de significado incierto (VUS), eliminando, de esta manera, un resultado incierto. Básicamente, sugieren genes con características especiales con penetrancia completa y alto poder predictivo sobre el desarrollo de la enfermedad.

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

La recomendación original de ACMG implicaba que estos genes fueran analizados sin necesidad de que el paciente diera su consentimiento, aduciendo 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. De esta manera, la ACMG ponía en las manos del médico tratante la decisión de comunicar o no la información al paciente frente a los resultados 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 sus hallazgos secundarios. 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.

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 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. Asimismo, la idea de incluir una lista limitada, específica y no aleatoria de genes, permite restringir y poder asesorar previa- y posteriormente al paciente para que comprenda con precisión los alcances y limitaciones del estudio. Esto, adicionalmente, se suma la posibilidad de que las variantes que pueden detectarse en el panel de hallazgos secundarios son variantes en genes con accionabilidad clínica es decir, para las cuales existe un tratamiento y una vía terapéutica con lo que esto reduce la carga excesiva psicológica que puede ocasionar la incertidumbre de un resultado.

No podemos afirmar simultáneamente que la Genómica haya generado grandes avances en el campo de la medicina, y al mismo tiempo ignorar variantes 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 notificar 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 de la 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 1988, 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 2001, 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 2002. 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 secundarios. El Instituto Nacional del Cáncer publicó en 2018 el Consenso sobre Informes de Estudios Moleculares en Cáncer Hereditario, para el cual realizaron 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 secundarios indican que más del 80% de los médicos opina que se debe devolver al paciente todos los hallazgos (incluidos los secundarios), 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 la firma de un consentimiento informado que presente al paciente la opción de recibir o no el resultado del análisis de hallazgos incidentales de acuerdo a lo recomendado por la ACMG en su último listado en 2023. En segundo lugar, si el paciente consiente se procede a analizar la presencia de variantes en los mismos y añadir al informe de resultados los detalles de los hallazgos secundarios. 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.

Bibliografia

- **Allyse M, Michie M.** Not-so-incidental 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
- **Miller, David T et al.** “ACMG SF v3.2 list for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing: A policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG).” *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics* vol. 25,8 (2023): 100866. doi:10.1016/j.gim.2023.100866