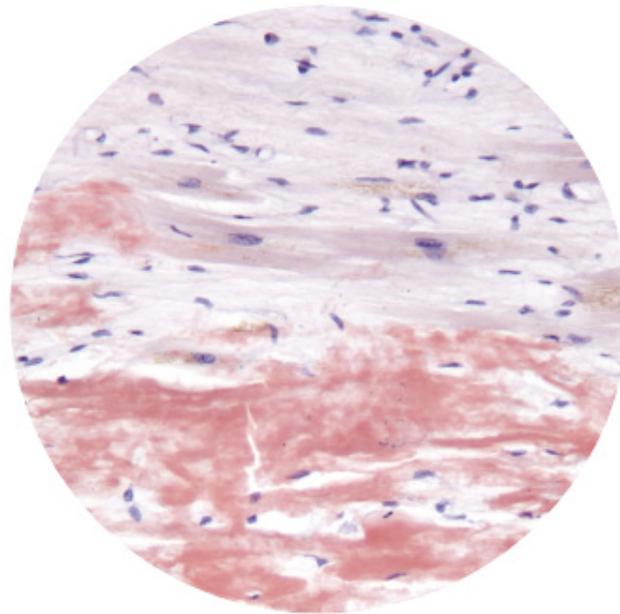




Asociación Española  
Enfermedad de Andrade  
(Amiloidosis Hereditaria por Transtirretina)

# II JORNADAS AMILOIDOSIS HEREDITARIA por TRANSTIRRETINA (AhTTR) PACIENTES



Viernes 5 de Octubre de 2018  
Hospital Son Llàtzer (Salón de Actos)  
Palma de Mallorca

# INTRODUCCIÓN AL DIAGNÓSTICO GENÉTICO PREIMPLANTACIONAL



II Jornadas Españolas de  
Pacientes de Amiloidosis  
hereditaria por Transtirretina  
(AhTTR)

Antonia Roig Ferrá  
Unidad de Reproducción Asistida  
Hospital Son Llätzer

# Enfermedad de Andrade o Polineuropatía Amiloidótica Familiar

## ***Mutación gen Transtirretina (TTR) localizado en cr 18***

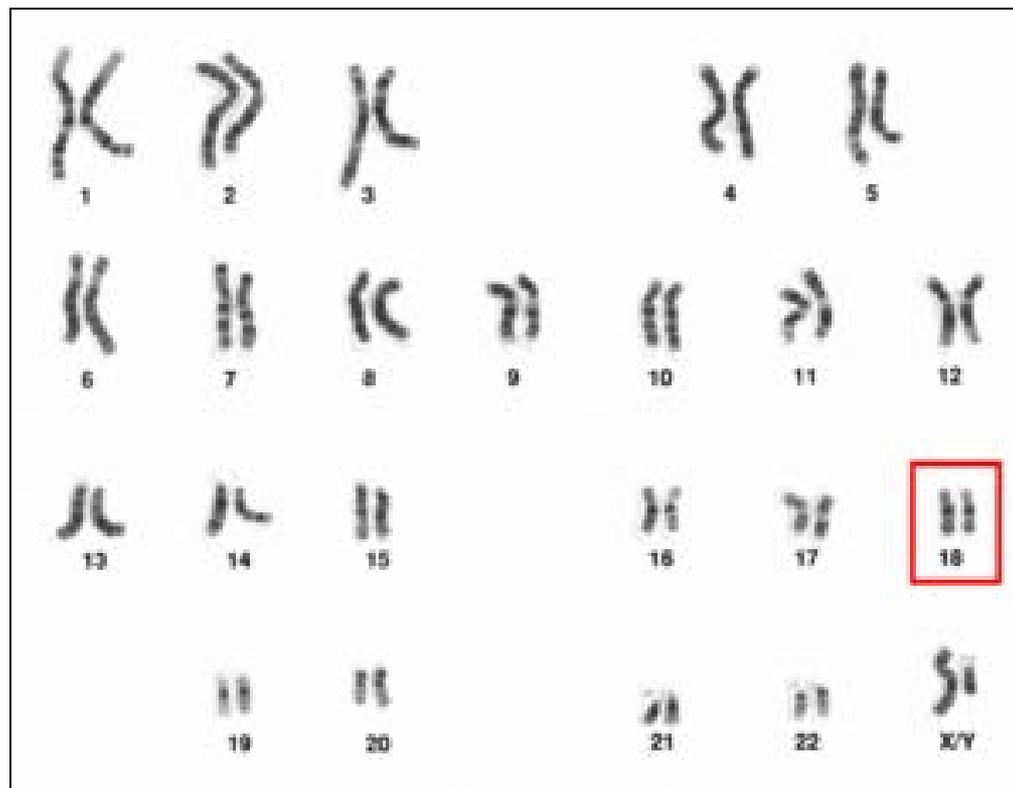
- Descrita por Corino Andrade 1952 en Povia de Varzim.
- Neuropatía axonal: SN periférico sensitivo, motor y autonómico.
- Comienzo tardío (25-35 años edad) y 10 años de duración.
- Polineuropatía progresiva, problemas cardíacos e insuficiencia renal
- Mutación en gen que codifica la TTR: depósitos de proteínas inestables en forma de amiloide
- Enfermedad *rara*: prevalencia inferior a 5/10.000
- Descrita por todo el mundo:
  - Focos en Portugal (1952), Japón (1968), Suecia (1974) y Brasil
  - En España (quinto foco mundial):
    - » Mallorca
    - » Huelva (Valverde del Camino)
- **Transmisión autosómica dominante**



II JORNADAS  
AMILOIDOSIS HEREDITARIA  
por TRANSTIRRETINA (AhTTR)  
PACIENTES



Asociación Española  
Enfermedad de Andrade  
(Amiloidosis Hereditaria por Transtirretina)

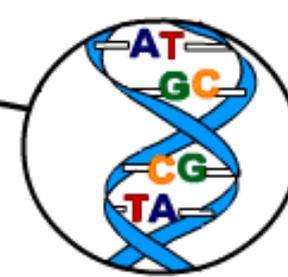
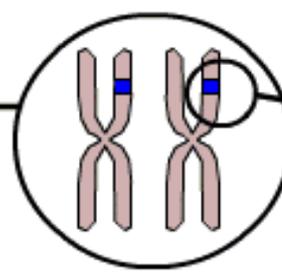
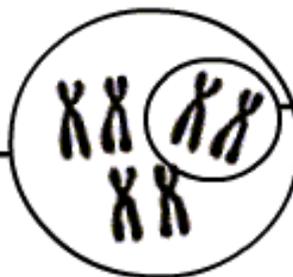
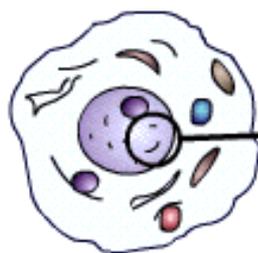


**Celula sin  
ampliación**

**Ampliación del  
centro de Celula**

**Ampliación de  
Cromosomas**

**Ampliación de  
un Gen**



**Celula**

**Cromosomas**

**Gen de un  
cromosoma**

**ADN**

## Enfermedad monogénica

Mutación **gen Transtirretina** (TTR) localizado en **cr 18**:

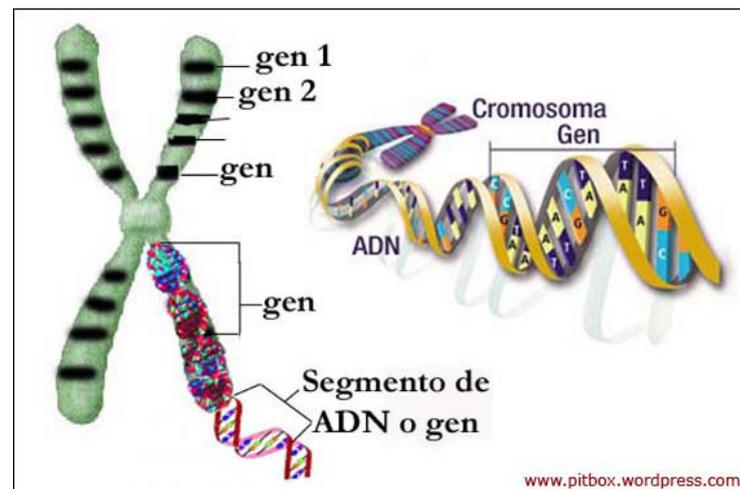
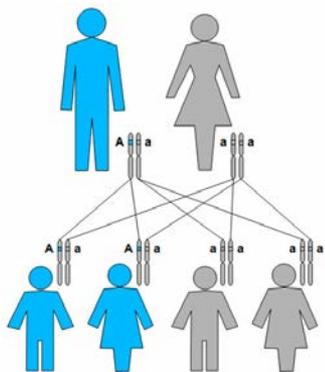
sustitución de un aminoácido por otro en una determinada posición.

Se han descrito más de 80 nuevas mutaciones, la más frecuente es la sustitución de la valina por la metionina.

La variante de la TTR :

- Circulación sanguínea: *portadores asintomáticos*
- Depósitos en det tejidos en forma de amiloide: *enfermedad*

## Herencia autosómica dominante



Pacientes JÓVENES

Detección PRECOZ

Deseo GESTACIONAL

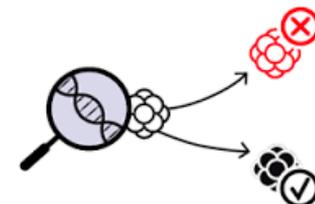


*Niño sano*





# DIAGNÓSTICO GENÉTICO PREIMPLANTACIONAL



## OBJETIVO:

**Prevención de la transmisión** a la descendencia de enfermedades o trastornos de origen cromosómico o genético graves de aparición precoz no susceptibles de tratamiento curativo

## DIRIGIDO A:

Parejas con riesgo genético → con algún **miembro afecto o portador** de alguna enfermedad genética y hereditaria

## MÉTODO:

Mediante el estudio genético de los embriones con el fin de conseguir embriones **genéticamente “sanos”**, antes de ser transferidos al útero materno y por tanto antes de la implantación



## Islas Baleares

Incluido en la cartera de servicios de la sanidad pública siguiendo las recomendaciones de la orden SSI/2065/2014 de 31 de Octubre, apartado 5.3.8 del Real Decreto 1030/2006 del BOE

### EXCLUSIÓN:



*Criterios exclusión de FIV*



Edad de la mujer  $> o = 40$  años/ Edad del varón  $> o = 55$  años



Hijo previo en común SANO

### INDICACIONES:



- Enfermedades monogénicas o ligadas al X, susceptibles de ser diagnosticadas desde el punto de vista citogenético y molecular
- Anomalía cromosómica estructural o numérica materna o paterna

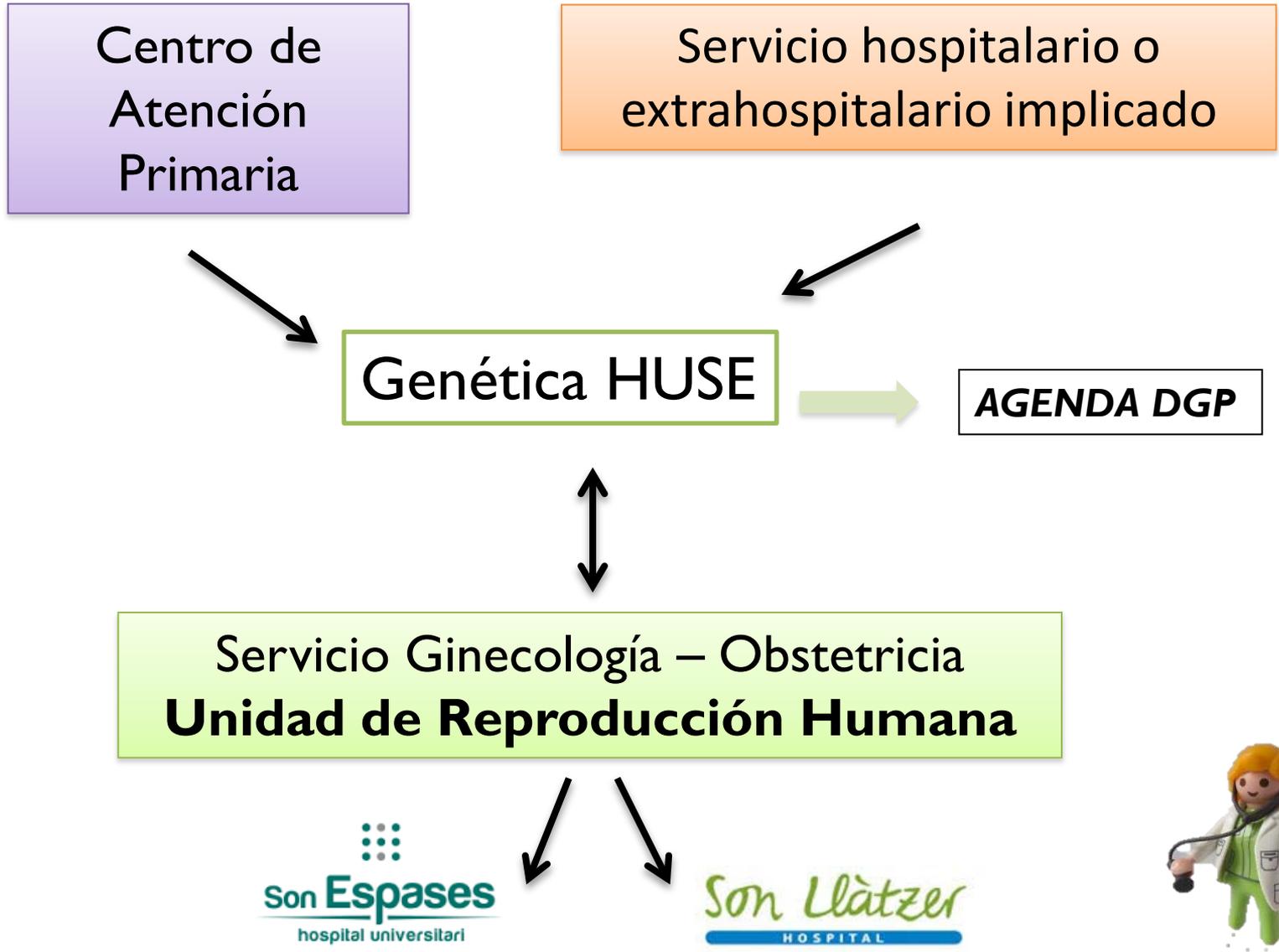


**Govern  
de les Illes Balears**

Servei de Salut

- 1.- Atròfia muscular espinal
- 2.- Distròfia muscular de Duchenne
- 3.- Malaltia de Huntington
- 4.- Fibrosi quística
- 5.- Hemofília A
- 6.- Hemofília B
- 7.- Altres malalties amb herència recessiva lligada al cromosoma X
- 8.- Sd Alport lligat al cromosoma X
- 9.- Distròfia miotònica tipus I
- 10.- Sd X-Fràgil
- 11.- Sd Marfan
- 12.- Poliposi adenomatosa familiar del còlon
- 13.- Selecció HLA
- 14.- Atàxia espinocerebel·losa autosòmica dominant:
  - AEC 1 - AEC 2 (SCA2)
  - Malaltia de Machado-Joseph (MJD) (SCA3)
  - AEC 6 (SCA6)
  - AEC 7 (SCA7)
  - AEC 8 (SCA8)
  - Atròfia Denato-rubro-pal·lido-luisiana (DRPLA)
- 15.- Beta-Thalassemia Major
- 16.- Distonia primària de torsió (DYT-1)
- 17.- Distrofia muscular oculofaríngia (DMOF)
- 18.- Malaltia de Charcot-Marie-Tooth (gens PMP22, GJB1 i MPZ)
- 19.- Sd de neoplàsia endocrina múltiple de tipus I: MEN 1
- 20.- Sd de neoplàsia endocrina múltiple de tipus 2: MEN 2
- 21.- Sd de Von Hippel Lindau (VHL)
- 22.- Càncer de còlon no polipòsic (Sd Lynch)
- 23.- Càncer de mama i ovari hereditari
- 24.- Sd de McKusick Kaufman
- 25.- Amiloïdosi visceral familiar (gens APOA1, FGA i LYZ)
- 26.- Malaltia de Pompe

# CIRCUITO





# Servicio Ginecología – Obstetricia Unidad de Reproducción Humana

I<sup>a</sup> VISITA



## **Anamnesis** completa de la *pareja*:

- Edad de ambos.
- Trastorno o afectación por la que el/la paciente son tributarios de DGP (estudio genético previo).
- Antecedentes familiares y personales.

## **Exploración física** de la paciente

### **Ecografía transvaginal:**

- Morfología uterina y de ovarios.
- Recuento de folículos antrales.





## Servicio Ginecología – Obstetricia Unidad de Reproducción Humana

Solicitud de **estudio básico** a la pareja:

### ELLA

- Analítica de sangre general
- Serologías: VHB, VHC, Lúes, VIH
- Analítica hormonal 1ª fase del ciclo (DH3)
- Informe: NO contraindicación gestación

### ÉL

- Analítica de sangre general
- Serologías
- Seminograma básico - REM



*Los pacientes serán remitidos para descripción del patrón de herencia y asesoramiento a **Genética HUSE**, en los casos en que la afectación no haya sido motivo de estudio previamente y no esté descrita entre las enfermedades susceptibles de DGP (Comité Técnico DGP)*



## Servicio Ginecología – Obstetricia Unidad de Reproducción Humana

2ª VISITA

- Revisión de resultados de pruebas solicitadas
- Informe **Servicio Genética**
- Consentimiento Informado



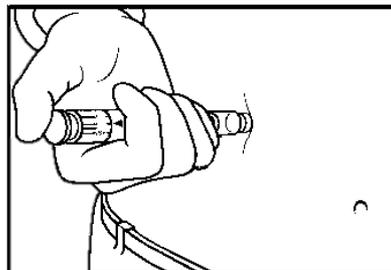
Laboratorio de Genética Reproductiva  
(SISTEMAS GENÓMICOS- Valencia)

### Solicitud de **estudio de informatividad genética**

Todos tenemos dos copias de cada gen (cada una heredada de un progenitor). El estudio de informatividad nos permite saber en qué copia del gen está la mutación que causa la enfermedad en cada pareja.

## Estimulación ovárica controlada

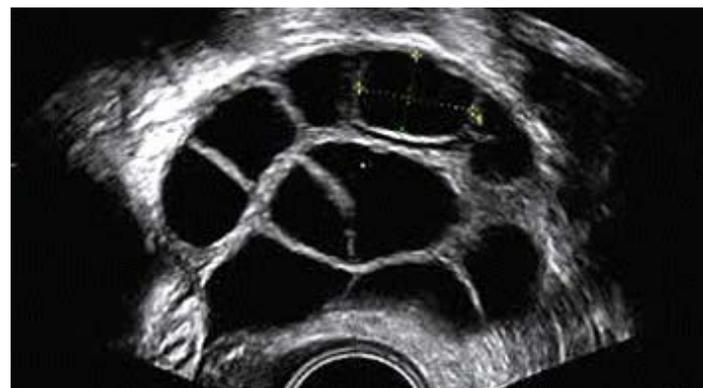
- FSH +/- LH
- HMG



## Controles ecográficos y analíticos periódicos



Endometrio trilaminar

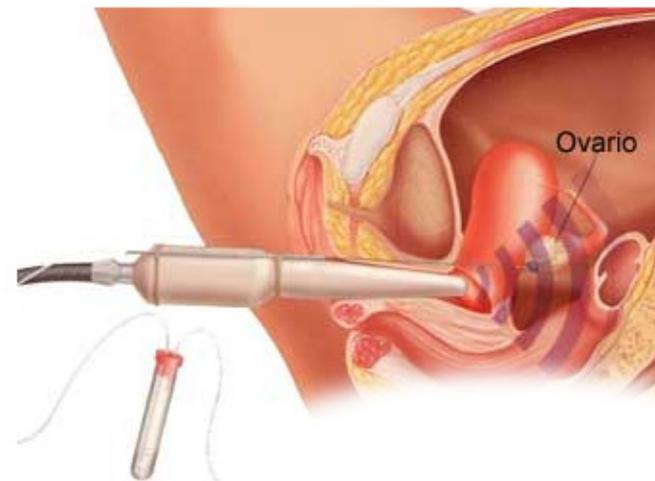
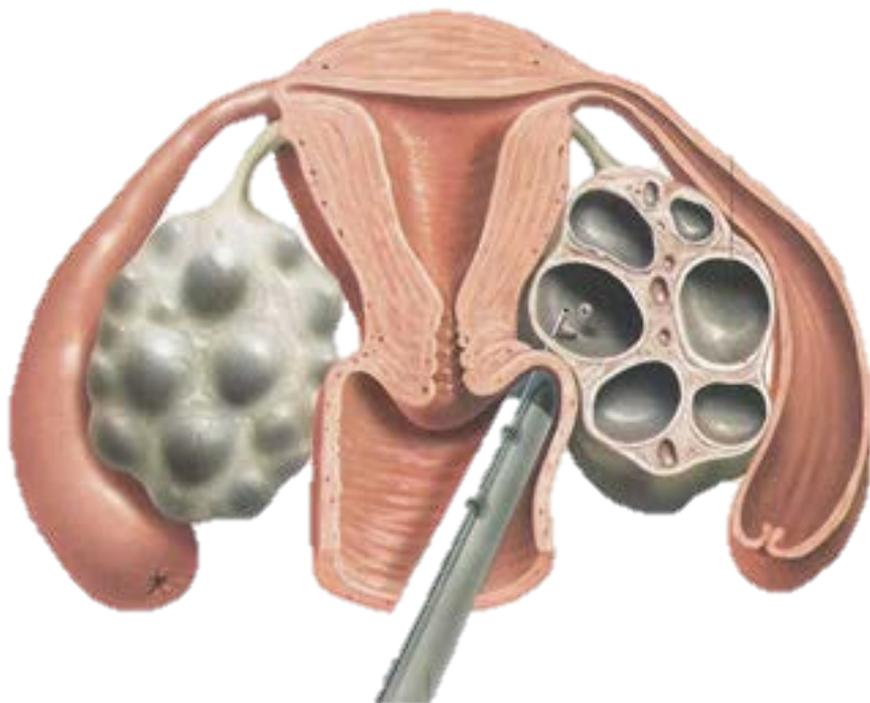


Folículos ováricos tras estímulo hormonal

## Inducción de ovulación

- HCG r

## Punción folicular ecoguiada





## LABORATORIO FIV - embriólogos

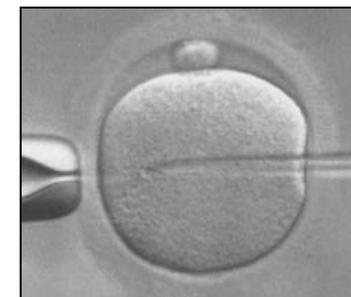


### Captación **ovocitos** y preparación del semen

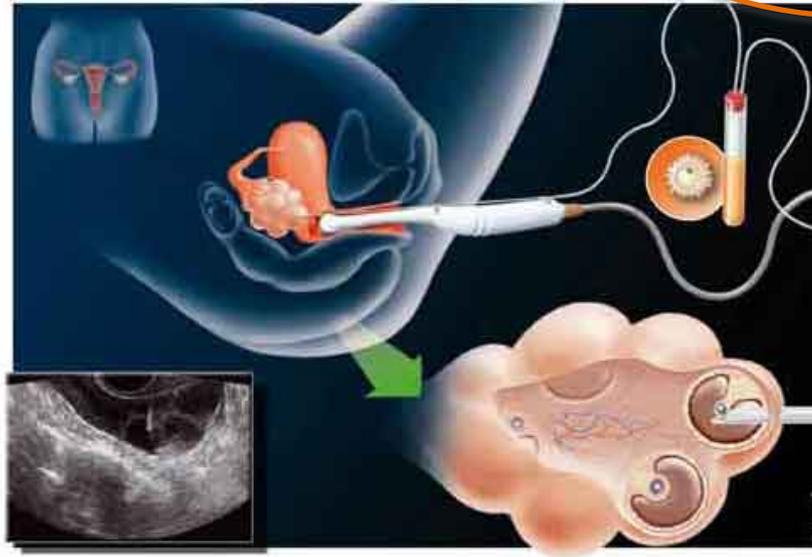
**Denudación de los ovocitos:** son liberados de la corona radiata (previa a ICSI)

**Fecundación:** mediante **ICSI**

Microinyección intracitoplásmica del espermatozoide (**ICSI**)



**División:** búsqueda de signos de fecundación (dos pronúcleos, dos corpúsculos polares). Se produce tras 17-20h de la fecundación



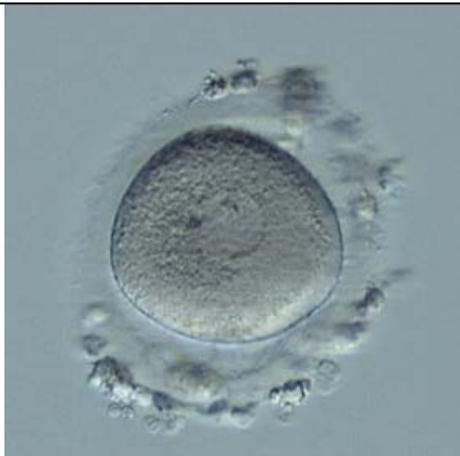
## CÚMULO OOFORO

Ovocito rodeado por células de la granulosa



## PROFASE I o VESÍCULA GERMINAL

Ovocito inmaduro, diploide,  
no tiene corpúsculo polar  
Presenta *vesícula germinal visible* (núcleo)



## METAFASE I

Ovocito inmaduro, haploide,  
no tiene corpúsculo polar

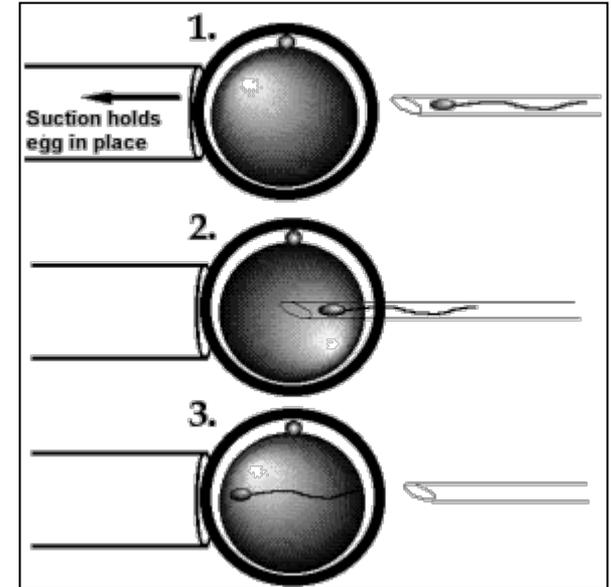


## METAFASE II

Ovocito maduro, haploide,  
presenta corpúsculo polar



# ICSI



# CULTIVO

FECUNDACION

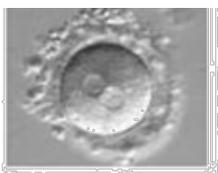
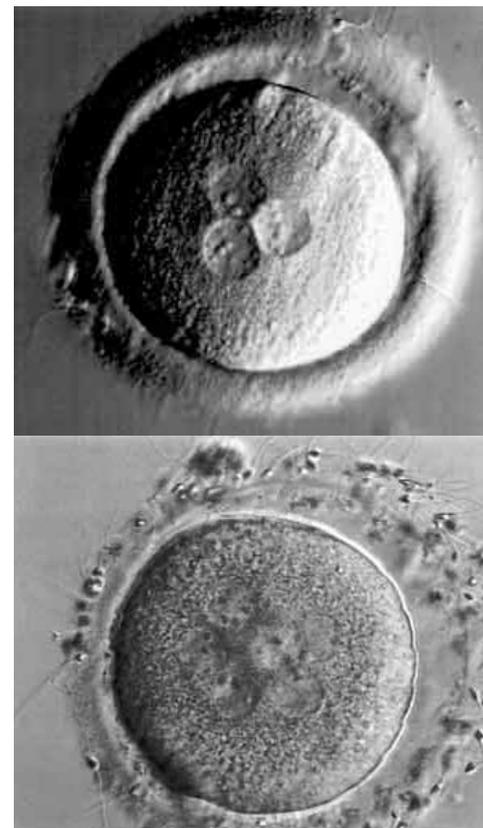
D+1 (17-20h)

Alteración FECUNDACIÓN:

Embriones multinucleados



Normal: 2 pronúcleos -2 CP



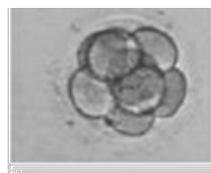
DÍA 1 (comienzo)



DÍA 1 (final)



DÍA 2



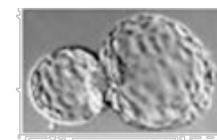
DÍA 3



DÍA 4

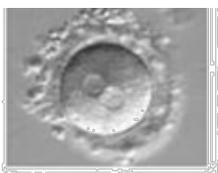
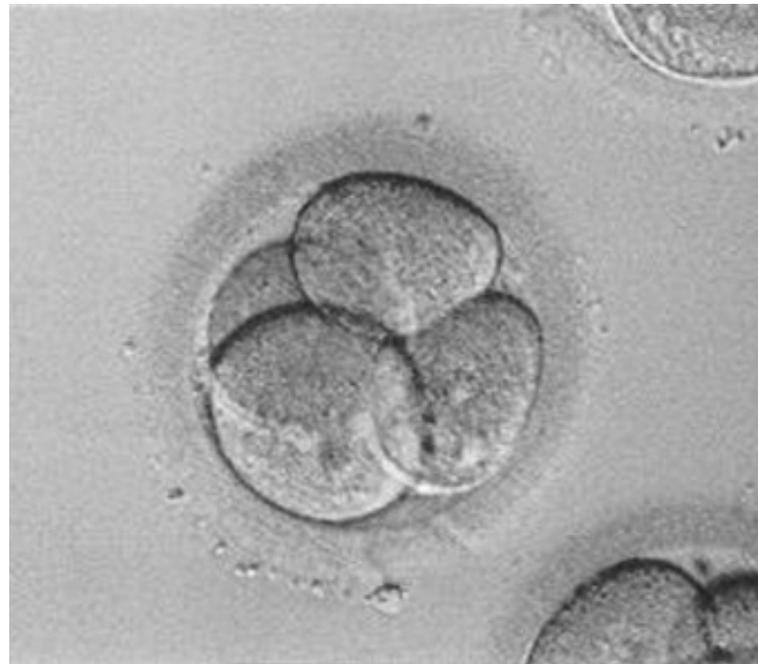


DÍA 5



DÍA 6

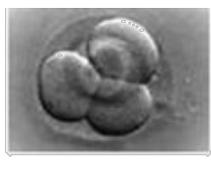
**DIVISIÓN D+2 Mitosis:** el embrión se ha dividido en 4 células



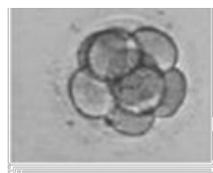
DÍA 1 (comienzo)



DÍA 1 (final)



DÍA 2



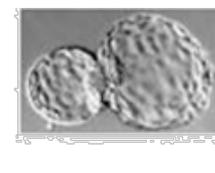
DÍA 3



DÍA 4



DÍA 5

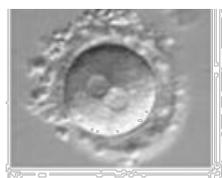
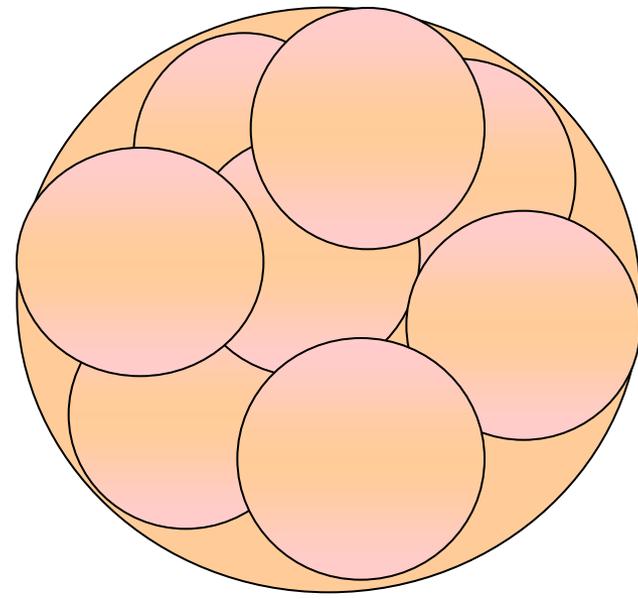


DÍA 6



# CULTIVO

**DIVISIÓN D+3** El embrión se ha dividido en 8 células



DÍA 1 (comienzo)



DÍA 1 (final)



DÍA 2



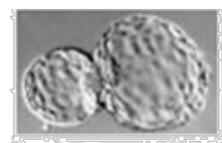
DÍA 3



DÍA 4



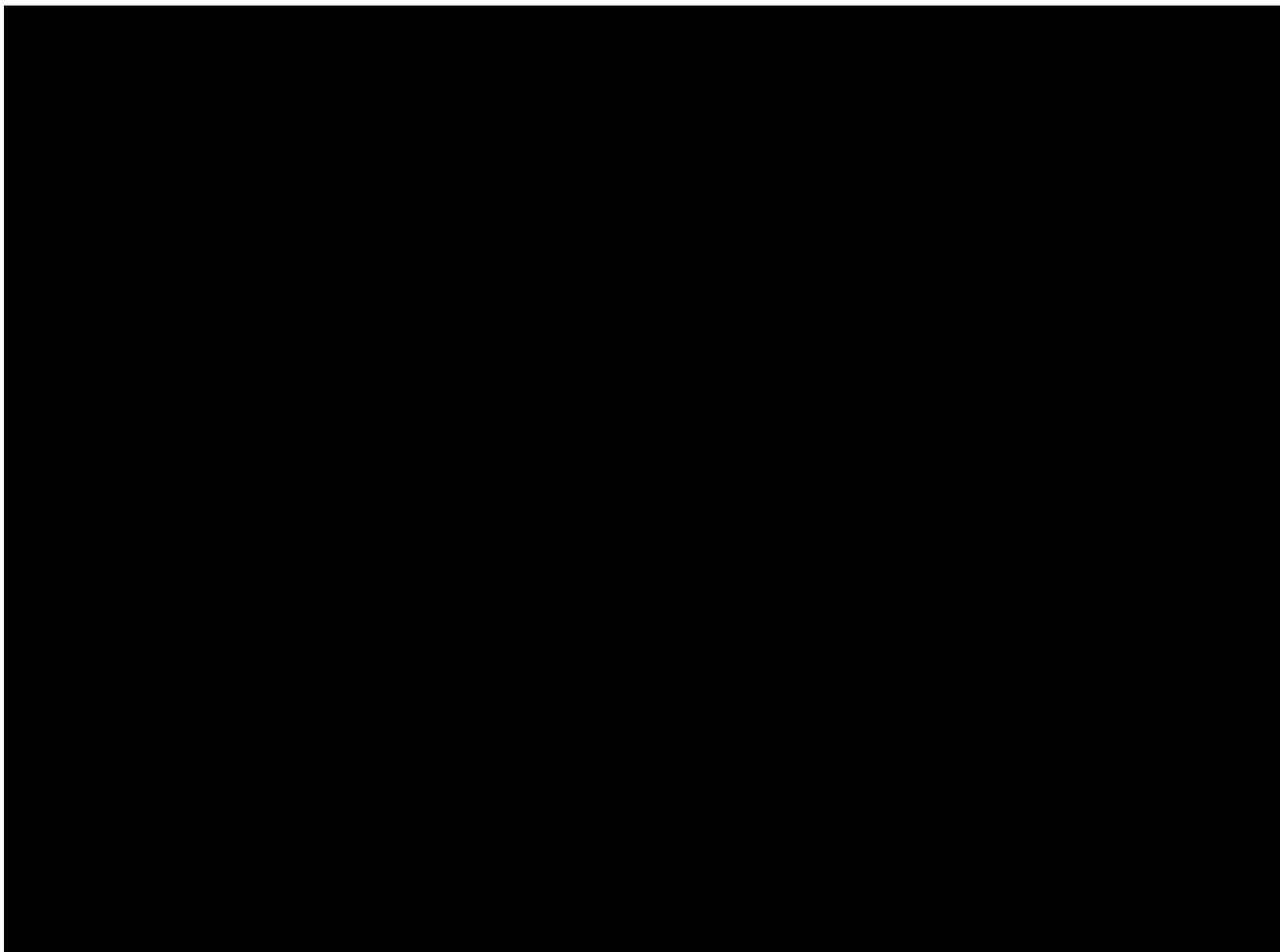
DÍA 5



DÍA 6

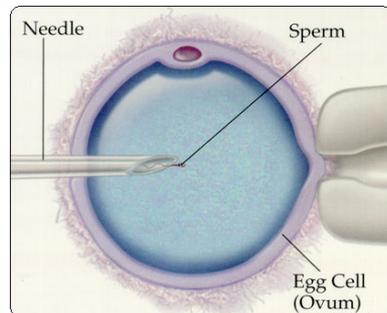


## BIOPSIA Y AISLAMIENTO NUCLEAR

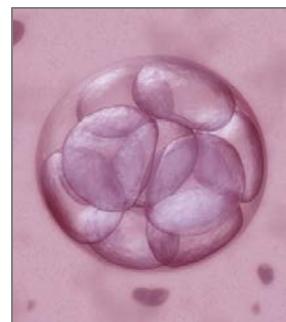




**ICSI**



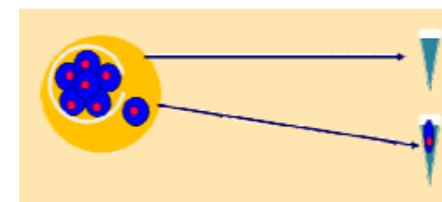
Día + 3



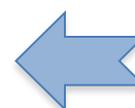
**Biopsia**



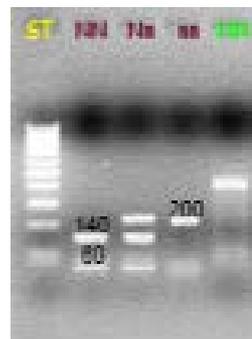
**Aislamiento del núcleo**



Día +3 +4



**PCR**



**TRANSFERENCIA**  
Dia + 5 Blastocisto



**Embrión sano**

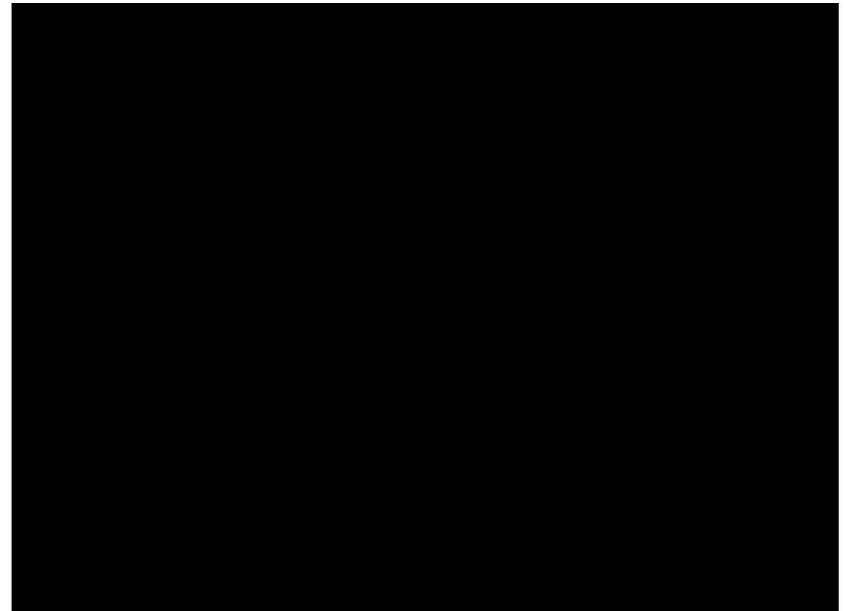
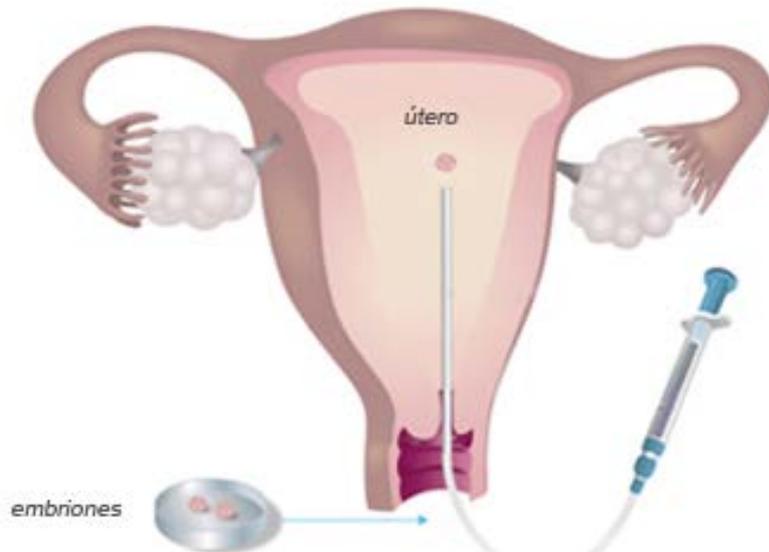


## TRANSFERENCIA EMBRIONARIA

D+5



Transferencia del embrión SANO seleccionado tras DGP





## Limitaciones del DGP *(5-10% error diagnóstico)*

- Contaminación con ADN exógeno
- Protocolos específicos para cada mutación: sólo permite detectar anomalías buscadas
- Fallo de amplificación de alelo específico
- Mosaicismo embrionario
- Bajas respondedoras en el tratamiento de FIV-ICSI



Gracias!!

