

Donació d'òvuls i risc de malaltia de Huntington

Procedència: Servei de Neurologia

Paraules clau: Huntington/ donació de gàmetes / confidencialitat / tests genètics

Resum

Dona de 34 anys d'edat, sense fills però amb intencions de procreació, que consulta per "moviments de braços" d'un any d'evolució i de curs progressiu. L'exploració clínica mostra moviments involuntaris coreics de predomini facial i en extremitats superiors. No constaven antecedents familiars de moviments involuntaris, encara que l'estudi de l'arbre genealògic estava limitat perquè la pacient no coneixia el seu pare biològic. No constava història farmacològica sospitosa de produir moviments involuntaris.

Es van plantejar diverses possibilitats diagnòstiques, encara que la malaltia de Huntington era una de les opcions més probables. Es tracta d'una malaltia hereditària del sistema nerviós central sense tractament ni curatiu ni modificador de la història natural conegut fins al moment. Presenta herència autosòmica dominant amb penetració del 100% (la presència de la mutació implica amb seguretat l'aparició de la malaltia) i expressivitat uniforme: debut de moviments involuntaris progressius en l'edat adulta i, molt sovint, acompanyats de demència progressiva. Es disposa d'un test genètic diagnòstic que permet fer el diagnòstic amb seguretat abans de l'aparició dels símptomes.

El debut més habitual és cap als 40 anys, però hi ha un fenomen anomenat d'anticipació que pot avançar l'edat de debut en generacions successives. A aquesta edat, habitualment ja s'ha tingut descendència, i això planteja altres dilemes ètics, sobretot relacionats amb la indicació potencial del test genètic esmentat als menors (actualment el consens és no recomanar-lo en el cas d'aquesta malaltia incurable i de debut en l'edat adulta).

Considerant la intenció de procrear de la pacient i d'acord amb ella se li va sol·licitar el test genètic de la malaltia de Huntington. En l'anamnesi sistemàtica, quan es preguntava per intervencions quirúrgiques, la pacient va manifestar que havia donat òvuls en diferents clíniques fins a set vegades, l'última feia uns deu anys.

La pacient no s'ha presentat a la prova genètica ni ha tornat fins ara a la consulta de

neurologia. No en coneixem el motiu, però aquest no és un fet inhabitual quan s'estableix la sospita d'una malaltia hereditària greu.

En aquesta situació l'equip assistencial es planteja els dubtes següents:

- Fins on ha d'arribar la nostra responsabilitat professional i/o corporativa en aquest cas amb la informació de què disposem? Hem d'informar a algú? A qui? De què? Podem adduir el risc per a terceres persones per divulgar la informació de què disposem?
- En cas que la pacient no torni i/o rebutgi el test genètic recomanat, com hem d'actuar? El risc sospitat té prou rellevància per pesar més que l'autonomia de la pacient?
- Considerant els nous models de relació familiar i les tècniques de reproducció assistida, hem de reconsiderar la manera d'interrogar els antecedents familiars en l'anamnesi quan sospitem de trastorns hereditaris?

Valors / principis en joc: no-maleficència / autonomia / responsabilitat / justícia

Aclariments

Es coneixen els controls concrets que es fan a les donants en les clíniques on es donen els gàmetes? Hi ha normes legals i/o reglaments al respecte que els especifiquin?

Marc legal

La Llei 14/2006, de 26 de maig, sobre tècniques de reproducció humana assistida estableix (*la negreta és nostra*):

“6. Els donants han de tenir **més de 18 anys**, bon estat de **salut psicofísica** i plena **capacitat d'obrar**. El seu estat psicofísic ha de complir les exigències d'un **protocol obligatori d'estudi** dels donants que ha d'incloure les seves característiques fenotípiques i psicològiques, així com les condicions clíniques i determinacions analítiques necessàries per **demostrar [...] que els donants no pateixen malalties genètiques, hereditàries o infeccioses transmissibles a la descendència.**” (article 5)

El Reial decret núm. 412/1996, d'1 de març, recull el protocol obligatori previ a la donació, segons el qual no poden ser donants de gàmetes i preembrions les persones

menors de 18 anys o majors de 35 anys ni les que pateixin (elles o els seus familiars directes) trastorns genètics coneguts. Descriu també els estudis mínims obligatoris: grup ABO, Rh, serologia de sífilis, hepatitis i VIH, estudi clínic per descartar fases infectives de toxoplasma, rubèola, herpes, citomegalovirus, gonorrea o clamídia. No inclou els tests genètics entre els mínims.

Informació a les pàgines web dels centres especialitzats

La majoria de les pàgines webs de les clíniques especialitzades declaren aquests cribratges previs, pel que fa al risc de transmissió de malalties:

- Tenir entre 18 i 35 anys i estar **sana física i mentalment**.
- No haver tingut més de 6 fills biològics (però es considera positivament que hagi estat mare amb anterioritat).
- **Ni la donant ni els familiars propers no poden patir malformacions, malalties genètiques congènites ni hereditàries.** S'exclouen donants amb algun membre de la família que pateixi síndrome de Down o altres cromosomopaties.
- **La donant no pot ser adoptada. És imprescindible conèixer l'historial mèdic dels familiars propers.**
- Controls analítics: VIH, VHB, VHC, RPR, grup sanguini i Rh.
- Cariotip, per excloure cromosomopaties.

Moltes clíniques exclouen les donants potencials que siguin adoptades per la impossibilitat de conèixer els antecedents familiars. Potser seria prudent mantenir les mateixes precaucions si la dona no coneix el seu pare biològic, com en el nostre cas.

Opinió dels experts

Hem consultat experts que ens han comentat que en l'estudi de donants no es fan sistemàticament proves genètiques que permetin detectar la malaltia de Huntington. Si la pacient oculta o obvia antecedents familiars en l'anamnesi o es tracta d'una mutació *de novo*, sobretot en malalties que no presenten símptomes

perceptibles en el moment de l'entrevista pot ser molt probable que la pacient no sigui descartada com a donant.

Aclariments

Hi ha límits legals en la quantitat de donacions que pot fer una sola persona?

Tornem a la Llei 14/2006 (*i a les nostres negretes*):

“Article 7. El **nombre màxim autoritzat de fills nascuts** a Espanya que hagin estat generats amb gàmetes d'un mateix donant **no ha de ser superior a sis**. Als efectes del manteniment efectiu d'aquest límit, els donants **han de declarar en cada donació si n'han fet altres de prèvies, així com les condicions d'aquestes, i indicar el moment i el centre en què s'hagin fet les donacions esmentades**.

És responsabilitat de cada centre o servei que utilitzi gàmetes de donants comprovar de manera fefaent la identitat dels donants, com també, si s'escau, les conseqüències de les donacions anteriors dutes a terme quant a la generació de fills nascuts prèviament. **Si s'acredita que el nombre d'aquests supera el límit establert, s'han de destruir les mostres procedents d'aquest donant**.

A partir de l'entrada en funcionament del **Registre nacional de donants** a què es refereix l'article 21, la comprovació de les dades esmentades es pot fer mitjançant consulta al registre corresponent.”

“Art 21. Registre nacional de donants.

1. El Registre nacional de donants, adscrit al Ministeri de Sanitat i Consum, és el registre administratiu en què s'han d'inscriure els donants de gàmetes i preembrions amb fins de reproducció humana, amb les garanties necessàries de confidencialitat de les dades dels donants.

2. Aquest Registre, les dades del qual es basen en les que siguin proporcionades per les comunitats autònomes pel que fa al seu àmbit territorial corresponent, també ha de consignar els fills nascuts de cadascun dels donants, la identitat de les parelles o dones receptores i la localització original dels uns i dels altres en el moment de la donació i de la seva utilització.

3. El Govern, amb l'informe previ del Consell Interterritorial del Sistema Nacional de Salut i mitjançant un reial decret, ha de regular l'organització i el funcionament del Registre nacional.”

Tanmateix, aquest “registre estatal” no s'ha materialitzat fins ara, la qual cosa fa molt difícil un control eficient dels límits de donacions i, sobretot, de fills nascuts. I no oblidem que el text és clar en relació amb la responsabilitat dels centres a l'hora de comprovar que no s'han superat els límits legals sobre nombre de fills generat a partir d'òocit de la mateixa donant.

Se sap per quin motiu va donar òvuls la pacient?

Pel que va explicar, per motius econòmics.

És probable el diagnòstic de la malaltia de Huntington des del punt de vista clínic?

Seria una de les opcions més plausibles del diagnòstic diferencial.

Els clínics considereu que la revelació de la donació en l'anamnesi tenia alguna intencionalitat?

La impressió del facultatiu no va ser aquesta. La pacient ho va comentar en resposta a preguntes sobre antecedents mèdics o d'intervencions. S'ha de tenir en compte que el procediment de donació d'òvuls és instrumental i les persones el poden assimilar perfectament a una petita intervenció.

Reflexions

Fins on ha d'arribar la nostra responsabilitat professional i/o corporativa en aquest cas amb la informació de què disposem? Hem d'informar algú? A qui? De què? Podem aduir el risc per a terceres persones, amb la informació de què disposem, per trencar la confidencialitat?

Responsabilitat clínica

En l'actualitat només tenim una sospita clínica no confirmada. Es tracta, doncs, d'un risc no immediat, només possible i cap a persones difícilment identificables en el cas que n'hi hagi. L'anamnesi recull set donacions en clíniques diferents i no existeix fins al moment un registre oficial de donacions que permeti fer efectiu amb garanties el límit legal de sis fills màxim per donant. A més a més si la pacient no retorna als controls ni es practica el test genètic no podrem confirmar si hi ha un risc de

transmissió hereditària.

Des d'una visió pragmàtica, els oòcits donats fa deu anys o més és molt probable que ja hagin estat utilitzats en alguna receptora. El que sí que pot passar és que aquestes receptores tinguin preembrions congelats procedents dels oòcits de la pacient, i sí que pot ser que aquests encara no s'hagin utilitzat.

El mal físic que caldria evitar és la transmissió d'una malaltia genètica greu i intractable. Com que és una herència autosòmica dominant (50% dels fills afectats), si la pacient patís Huntington i assumint que s'hagi aplicat correctament la Llei de reproducció assistida, hi hauria "només" tres casos de transmissió de la malaltia, i que molt probablement ja s'haurien produït. En aquest cas, el dany físic ja estaria fet i quedaria per discernir el dret a ser informats dels afectats, i és també difícil decidir a qui informar i amb quin objectiu. El problema afegit és que, tenint en compte les circumstàncies del cas i l'absència d'un registre oficial operatiu de control, no podem estar segurs d'aquesta estimació de danys. Pot ser que hi hagi menys o més fills vius amb dotació genètica de la pacient.

En cas que una pacient pateixi una malaltia de Huntington, l'únic dany físic que podríem evitar deu anys després de la donació (en aquells anys les tècniques de crioconservació encara no estaven tan desenvolupades i és poc probable que quedi cap òvul de la pacient per utilitzar) seria la transmissió a la descendència de la malaltia a través dels preembrions de les receptores que haguessin quedats congelats per a una hipotètica utilització posterior. Aquests preembrions sí que poden estar congelats durant anys.

Creiem, doncs, que la responsabilitat clínica, i fins i tot de la nostra institució, es redueix a assegurar la informació correcta de la pacient, provant de tornar a contactar amb ella si es considera necessari per aclarir dubtes i malentesos, amb l'objectiu de finalitzar l'estudi (hi ha intenció reproductiva i possible descendència genètica prèvia) sense oblidar que, de moment, qui està malalta és només ella.

Conegut el resultat, si aquest és positiu, s'hauria d'abordar amb humanitat i suport continu la conveniència de revelar aquesta informació a totes les clíniques on es van produir les donacions, bàsicament per evitar la utilització de preembrions congelats procedents dels oòcits de la pacient i evitar així el màxim possible de dany físic.

Però en la nostra opinió hi ha una altra component de responsabilitat social corporativa que cal destacar. Recordem que la responsabilitat d'acceptar la donació i utilitzar les gàmetes és, segons la llei, de les clíniques especialitzades en la donació de gàmetes, que s'han d'assegurar que:

- No se superen els límits establerts quant a nascuts vius d'una sola persona donant. El "registre nacional" que encara no s'ha desenvolupat era un mecanisme de seguretat, però la seva inexistència no hauria de diluir la responsabilitat.
- S'han fet les avaluacions adients per excloure la possibilitat d'una malaltia hereditària en la donant. El Reial decret 412/1996 parla d'assegurar-se que ni les donants ni els seus familiars directes pateixen malalties genètiques. Per aquesta raó molts centres exclouen les pacients adoptades. Considerem que el fet de no conèixer el pare biològic, seguint el mateix raonament, potser ja hauria d'haver estat un criteri d'exclusió.

Més enllà d'aquestes crítiques, hi ha una responsabilitat política. És evident que un tema tan sensible necessita mecanismes de seguretat. Com hem vist abans, si el previst a la llei (des de 1996!) es complís, en el pitjor dels casos, estaríem parlant d'uns tres possibles fills nascuts afectats i fàcilment identificables gràcies al registre promès.

Des de la reflexió ètica, sembla clar que:

- S'haurien d'activar registres centralitzats siguin autonòmics, estatals o europeus de donacions de gàmetes que evitin els excessos quant a donació i, sobretot, el naixement de més de sis fills procedents del mateix donant.
- S'hauria d'auditar l'activitat dels centres de donació de gàmetes.
- S'haurien d'excloure de la donació totes les persones de qui no es pugui definir un arbre genealògic complet. Tot i fer-ho, les falses paternitats han existit sempre i no reduiríem el risc a zero. Però sembla clar que el fet de ser adoptat o bé de no conèixer un dels progenitors, com en el nostre cas, hauria de ser un criteri d'exclusió ja que no permet fer un cribratge clínic mínim. Amb el mateix argument moltes clíniques exclouen donants adoptats.

No hem trobat casos ètics similars, ni jurisprudència al respecte. No ens ha d'estranyar perquè parlem d'una malaltia que debuta clínicament uns 40 anys després del naixement. Podríem estendre la cerca a altres malalties amb problemes similars, és a dir, de mal pronòstic, incurables, amb tests genètics diagnòstics, amb una penetració molt elevada i amb un possible debut més enllà de l'inici del període reproductiu. Podrien presentar-se situacions semblants amb les formes de malaltia d'Alzheimer de debut precoç genèticament determinades (per exemple,

presenilines), o amb el carcinoma de mama i les mutacions del gen BRCA, etc.

En cas que la pacient no torni i/o rebutgi el test genètic recomanat, com hem d'actuar? El risc sospitat té prou rellevància per pesar més que l'autonomia de la pacient?

Com podem veure, estem davant d'un risc qualitativament molt important per als afectats, però difícilment quantificable i de moment no confirmat. Sembla que, en aquests casos, la responsabilitat ha de posar l'accent en la vessant preventiva, ja que no es compleixen els requisits ètics per violar la confidencialitat de moment. El deure moral de revelar dades confidencials dels pacients és fort quan hi ha un perill cert, concret per a terceres persones determinades i que es pot mitigar o eliminar amb la revelació. És a dir, abans de revelar hem de preguntar-nos: què revelarem?, a qui?, fer-ho reduirà el risc o el dany?, quins efectes positius i negatius tindrà?, els interessos que volem protegir justifiquen els perjudicis?

Aquest balanç risc-benefici s'ha de tornar a fer quan coneguem el resultat del test genètic, si això passa finalment. Com que en aquest cas conèixer el resultat pot permetre confirmar o descartar un risc i, si és el cas, evitar un dany a tercers, la responsabilitat clínica implica estar segurs que la nostra pacient és conscient de les conseqüències negatives que es poden evitar i que practicar el test pot delimitar molt els riscos (hi ha la possibilitat que sigui negatiu i, per tant, que desaparegui el risc de maleficència).

Si la pacient, en l'exercici de la seva autonomia, decideix no practicar el test, també es podria activar un mecanisme de suspensió cautelar de la utilització dels preembrions congelats que encara quedin, encara que això podria alertar les receptores, si decideixen fer-ne ús, d'un risc incert i de reaccions psicològiques difícils de gestionar tant per a les persones com per als professionals (podrien ser mares que molt probablement ja tindrien un fill viu amb càrrega genètica "sospitosa" no estudiada).

Quin benefici tindria avisar els pares receptors?

Aquí ens situem en una situació en què hem confirmat que la malaltia té positiu el test genètic.

En la malaltia de què sospitem, amb l'actual estat del coneixement científic, els beneficis directes de conèixer la possibilitat que el fill tingui la mutació són ben pocs. Però una cosa és que no sigui gaire beneficiós el coneixement i una altra que els receptors dels oòcits no tinguin dret a saber-ho en cas que es confirmés el trastorn

genètic. La possibilitat que l'infant nascut amb els oòcits de la pacient patís la malaltia és d'un 50%.

Una altra dificultat és que els tests presimptomàtics de Huntington no es recomanen en menors precisament per l'absència pràcticament total de beneficis i pels resultats psicològics i d'estigma d'aquesta condemna genètica quan encara poden quedar més de vint anys per a l'aparició dels primers símptomes. D'una altra banda, respectar aquest consens bioètic generaria una incertesa terrible als pares durant trenta o quaranta anys.

Més tard, una vegada els "antics" infants arriben a l'edat reproductiva, conèixer el resultat aporta "beneficis" per ajudar a prendre decisions reproductives (d'una elevada càrrega ètica ja que la tecnologia permet seleccionar un fill sense Huntington i ser pare o mare; tanmateix, no li estalviarà al futur fill infant o adolescent patir la malaltia degenerativa molt cruel del seu progenitor).

Hem de reconsiderar la manera d'interrogar els antecedents familiars en l'anamnesi quan sospitem de trastorns hereditaris?

Potser hem de reflexionar sobre els objectius de l'anamnesi "familiar" en les nostres històries clíniques. Quan sospitem d'un trastorn genètic, el que busquem són antecedents en persones relacionades genèticament, no en les relacionades des del punt de vista afectiu, civil o de convivència. La situació és diferent quan del que sospitem és un factor tòxic o al·lèrgic ambiental.

Considerant el nous models de relació familiar i la proliferació dels naixements fruit de tècniques de reproducció assistida, dotacions genètiques alienes a les dels seus pares, sembla clar que la pregunta sobre els fills i els pares queda curta. Cada vegada més, quan sospitem de malaltia genètica, les preguntes sobre donació de gàmetes i per l'ús de reproducció assistida per part dels seus progenitors haurà de formar part de la rutina de l'anamnesi. Però no oblidem que són preguntes que apunten al rovell de la identitat i de la intimitat personal, i que s'han de saber fer.

Conclusions

- L'equip assistencial ha d'assegurar-se que la pacient ha entès la transcendència de la sospita diagnòstica i el valor del test genètic en aquest cas per delimitar o descartar riscos per a la seva descendència i la possibilitat d'evitar mal a tercers innocents alertant els centres que tinguin preembrions congelats.

- Tot això s'ha de portar a terme de forma humana i accessible, sense oblidar que, de moment, l'única malalta és ella. S'hauria de combinar el respecte a la nostra pacient i la responsabilitat, provant de treballar amb ella la repercussió de les donacions en aquest cas si existeix un trastorn genètic. Sempre és millor exercir la responsabilitat personal que haver de violar la confidencialitat aliena.
- Recomanem des d'aquest Comitè d'Ètica Assistencial (CEA) incorporar explícitament com a criteri d'exclusió de la donació de gàmetes la impossibilitat de fer una anamnesi completa de l'arbre genealògic (persones adoptades o que no coneixen algun dels progenitors).
- Recomanem el desenvolupament encara pendent de registres centralitzats (siguin autonòmics, estatals o europeus) de donacions de gàmetes i dels fills nascuts gràcies a aquestes amb totes les precaucions sobre confidencialitat, però amb mecanismes àgils de control i seguiment per evitar que se superin els límits legals quant a nombre de fills nascuts d'un mateix donant.
- Recomanem revisar les condicions de les donacions de gàmetes de manera que les compensacions i el nombre de donacions permès no pugui suposar un incentiu econòmic que faci dubtar de la validesa del consentiment informat dels donants.
- L'anamnesi, quan se sospita d'un trastorn genètic, ha d'incorporar referències a possibles donacions de gàmetes i/o ús de tècniques de reproducció assistida tant per als pacients com per als seus ascendents o descendents directes.
- Tot i l'atractiu poder diagnòstic del test genètic per a la malaltia de Huntington, no hauríem de pensar que els dilemes ètics es resoldran practicant tests a tothom, especialment quan parlem de persones asimptomàtiques i, encara més, si són menors.