



FACTOR GENÈTIC EN AVORTAMENTS DE REPETICIÓ

Iñaki González Foruria

DEFINICIÓ “RECURRENT PREGNANCY LOSS”

- RCOG: ≥ 3 pèrdues gestacionals consecutives abans de les 24 setmanes (1% de parelles)
- ESHRE: ≥ 3 pèrdues gestacionals consecutives
- ASRM: ≥ 2 pèrdues gestacionals consecutives (3-5% parelles)

AVORTAMENTS DE REPETICIÓ

- Gran impacte emocional en les parelles
- Pronòstic reproductiu final: 65-75% taxa de nounat viu (*Clifford K., Hum Reprod 1997; Brigham SA., Hum Reprod 1999;*)

ETIOLOGIA DELS AVORTAMENTS DE REPETICIÓ

TABLE 1. Etiologies of Sporadic and Recurrent Pregnancy Loss

Morphologic abnormalities/structural birth defects

Genetic abnormalities

- Chromosomal abnormalities
- Single gene disorders
- Parental balanced translocation
- Thrombophilia
- X-linked conditions
- Confined placental mosaicism

Endocrine

- Diabetes mellitus
- Thyroid disease
- Luteal phase defect
- Polycystic ovary syndrome

Environmental agents

- Alcohol
- Tobacco
- Drugs and chemicals

Immunologic

- Antiphospholipid syndrome
- Maternal autoimmune factors (acquired, inherited)

Uterine anatomic abnormalities

- Congenital uterine malformations
- Synechiae
- Myomas
- Cervical abnormalities

Infections

- Viral
 - Bacterial
 - Spirochetes
 - Mycoplasma
-

DISTRIBUCIÓ D'ANEUPLOIDIES

Table II. Frequency of chromosomal abnormalities in miscarriage.

Population	Abnormality (%)					Total abnormal
	45,X	Trisomy	Polyploid	Structural	Other	
Spontaneous miscarriages	8.60	26.8	9.8	2.0	0.7	47.9
Stillbirths	0.25	3.8	0.6	0.4	0.6	5.65
Live births	<0.01	0.3	–	0.6	0.02	0.93
All clinically recognized pregnancies*	1.30	4.3	1.5	0.8	0.15	8.05

*assuming 15% spontaneous miscarriages and 1% stillbirths (Jacobs and Hassold, 1995).

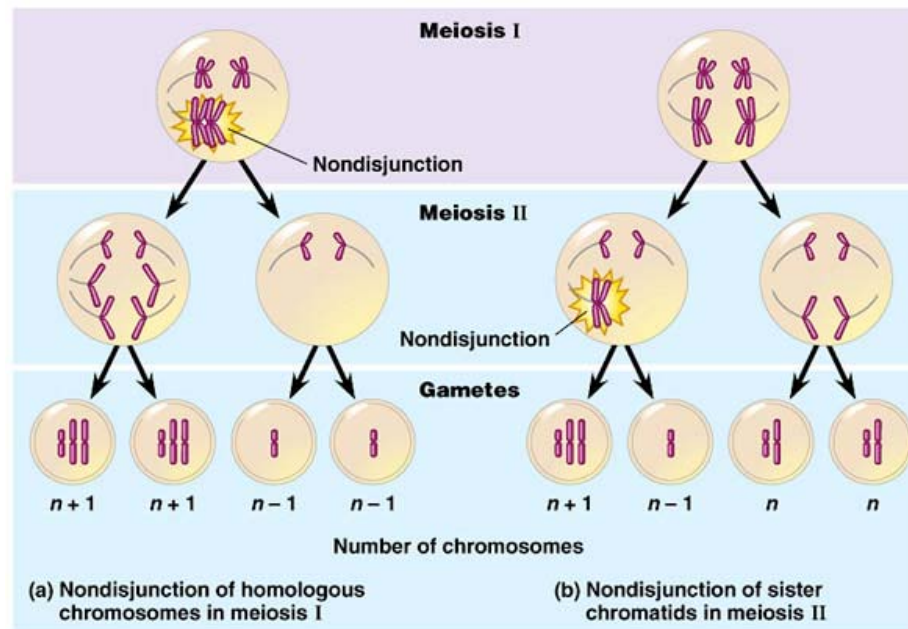
Table IV. Monosomy and trisomy: frequency and probability of survival to birth.

Chromosome	Population			Probability of survival to birth (%) ^a
	Spontaneous miscarriage	Stillbirths	Live births	
1–12	0.1–1.1	0	0	0
13	1.1	0.3	0.005	2.8
14	1	–	–	0
15	1.7	–	–	0
16	7.5	–	–	0
17	0.1	–	–	0
18	1.1	1.2	0.01	5.4
19	–	–	–	–
20	0.6	–	–	0
21	2.3	1.1	0.12	22.1
22	2.7	0.1	–	0
Mosaic trisomy	1.1	0.5	0.02	9
Double trisomy	0.8	–	–	0
XXY	0.2	0.4	0.05	55.3
XXX	0.1	0.3	0.05	70
XYY	–	–	0.05	100
XO	8.6	0.25	<0.01	0.3
Total	34.7	4.25	0.3	4.6

^aassuming 15% spontaneous miscarriage and 1% stillbirth.

ORIGEN DE L'AVORTAMENT CROMOSÒMIC

- No disjunció meiòtica (oòcits > spz)



- Anomalia estructural en un dels progenitors

ORIGEN DE L'AVORTAMENT CROMOSÒMIC

- ANOMALIA ESTRUCTURAL D'UN PROGENITOR
(2'5-7'8%) (*Stephenson MD., 1996; Ogasawara M., 2004; Goddijn M., 2004; Franssen MT., 2006*)
 - 50% translocacions recíproques balancejades
 - 24% translocacions Robertsonianes (crom. acrocèntrics: 13, 14, 15, 21, 22)
 - inversions, mosaics, altres

DISTRIBUCIÓ D'ANEUPLOIDIES EN AVORTAMENTS DE POBLACIÓ GENERAL vs. AVORTADORES DE REPETICIÓ I PORTADORS D'ANOMALIA ESTRUCTURAL

Table 1 Cytogenetic Analysis of Miscarriages

Cohort and Authors	Number of Miscarriages	Diploid or Balanced Structural Rearrangement	Aneuploid or Polyploid	Unbalanced Structural Rearrangement
Recurrent miscarriage (Stephenson et al, 2002) ¹⁴	420	225 (54%)	187 (45%)	8 (2%)
General reproductive population (Jacobs and Hassold, 1987) ⁶	7182	3738 (52%)	3247 (46%)	147 (2%)
≥ 2 consecutive first trimester miscarriages and carrier of a reciprocal translocation (Sugiura-Ogasawara et al, 2004) ¹⁸	33	9 (28%)	1 (3%)	23 (39%)
≥ 2 first trimester miscarriages and carrier of a structural rearrangement (Sierra et al, 2003) ²⁰	25	11 (44%)	5 (20%)	9 (36%)

CONSELL GENÈTIC

DIAGNÒSTIC GENÈTIC DE L'AVORTAMENT

- A qui hem d'oferir el diagnòstic de l'avortament?
- Amb quina tècnica?
- Quan cariotipar els progenitors?
- Quin tractament podem oferir?



DIAGNÒSTIC GENÈTIC DE L'AVORTAMENT

- A qui hem d'oferir el diagnòstic de l'avortament?
 - només en investigació (*Jauniaux E., Hum Reprod 2006*)
 - **SEMPRE** que sigui possible (*ACOG 2002; Daya 2004; Christiansen 2005; NSGC 2005; ESHRE 2006; RCOG 2011*)

DIAGNÒSTIC GENÈTIC DE L'AVORTAMENT

- A qui hem d'oferir el diagnòstic de l'avortament?



- informació molt útil

- permet orientar pronòstic
(Carp H., *Fertil Steril* 2001)

PRONÒSTIC DE LA PARELLA AMB AVORTAMENTS DE REPETICIÓ DE CAUSA CROMOSÒMICA

- Millor pronòstic si es demostra una anomalia cromosòmica en l'avortament

Chromosomal status of abortus (index pregnancy)	Proportion subsequent live births	Odds ratio (95% confidence interval)
Euploidy	16/39 (41%)	1
Aberrations	13/19 (68,4%)	3.11 (0.85 - 11.74)

Carp H Fertil Steril, 2001.

PRONÒSTIC DE LA PARELLA AMB AVORTAMENTS DE REPETICIÓ

Table 1 Distribution of the causes, the subject characteristics and the cumulative live birth rate

	Conventional causes					No conventional causes		Abnormal embryonic karyotype
	APS	Occasional aPL	Abnormal chromosome in either partner	Major uterine anomaly	Hypothyroidism, DM, PCOS	Unexplained	Mixed	
Prevalence [% (n)]	2.5 (12)	6.2 (30)	10.4 (50)	4.8 (23)	5.6 (27)	24.5 (118)	4.1 (20)	41.1 (198)
Mean (SD) age at pregnancy	33.2 (4.7), NS	32.9 (4.6), NS	30.4 (4.5) ^a , P < 0.0001	31.2 (4.4) ^a , P = 0.04	33.7 (3.6), NS	31.3 (4.3) ^a , P = 0.0002	32.1 (3.9), NS	33.2 (4.4)
Mean (SD) number of losses	3.7 (1.2), NS	4.8 (2.0) ^a , P = 0.0006	4.9 (2.0) ^a , P < 0.0001	5.0 (2.6), P = 0.056	4.5 (1.6), NS	4.9 (3.1) ^a , P = 0.001	5.8 (2.7) ^a , P = 0.005	3.9 (1.2)
The prevalence [% (n)] of women with at least one stillbirth	25.0 (3)	6.7 (2)	4.0 (2)	4.3 (1)	3.7 (1)	8.5 (10)	15.0 (3)	4.0 (8)
The prevalence [% (n)] of women with at least one previous live birth	8.3 (1)	13.3 (4)	18.0 (9)	4.3 (1)	11.1 (3)	16.9 (20)	10.0 (2)	18.7 (37)
% of embryos with abnormal karyotype ^b	46.7 (7/15)	41.9 (18/43)	73.2 (52/71)	13.8 (4/29)	44.4 (16/36)	0 (0/158)	44.9 (23/49)	100 (229/229)
The prevalence [% (n)] of women with at least one abnormal karyotype	50.0 (6)	53.3 (16)	86.0 (43)	17.4 (4)	48.1 (13)	0 (0)	100 (20)	100 (198)
Karyotype (n)	Trisomy 4 Double trisomy 1 Triploidy 1 Tetraploidy 1	Trisomy 10 Double trisomy 1 Monosomy 4 Triploidy 2 Other 1	Derivative 34 ^c Trisomy 10 Double trisomy 3 Monosomy 1 Triploidy 2 tetraploidy 1 Other 1	Monosomy 2 Triploidy 1 Tetraploidy 1	Trisomy 11 Double trisomy 2 Tetraploidy 1 Other 1		Trisomy 14 Triploidy 7 Other 2	Trisomy 149 Double trisomy 1 Monosomy 16 Triploidy 25 Tetraploidy 5 Other 18
Cumulative live birth rate [% (n)]	50.0 (6)	60.0 (18)	58.0 (29)	65.2 (15)	70.4 (19)	52.5 (62)	65.0 (13)	71.2 (141)

Conventional causes: APS, occasional aPL, abnormal chromosome in either partner, major uterine anomaly and endocrine abnormality including hypothyroidism, DM and PCOS. Three patients with CAM and one patient with protein C deficiency were excluded.

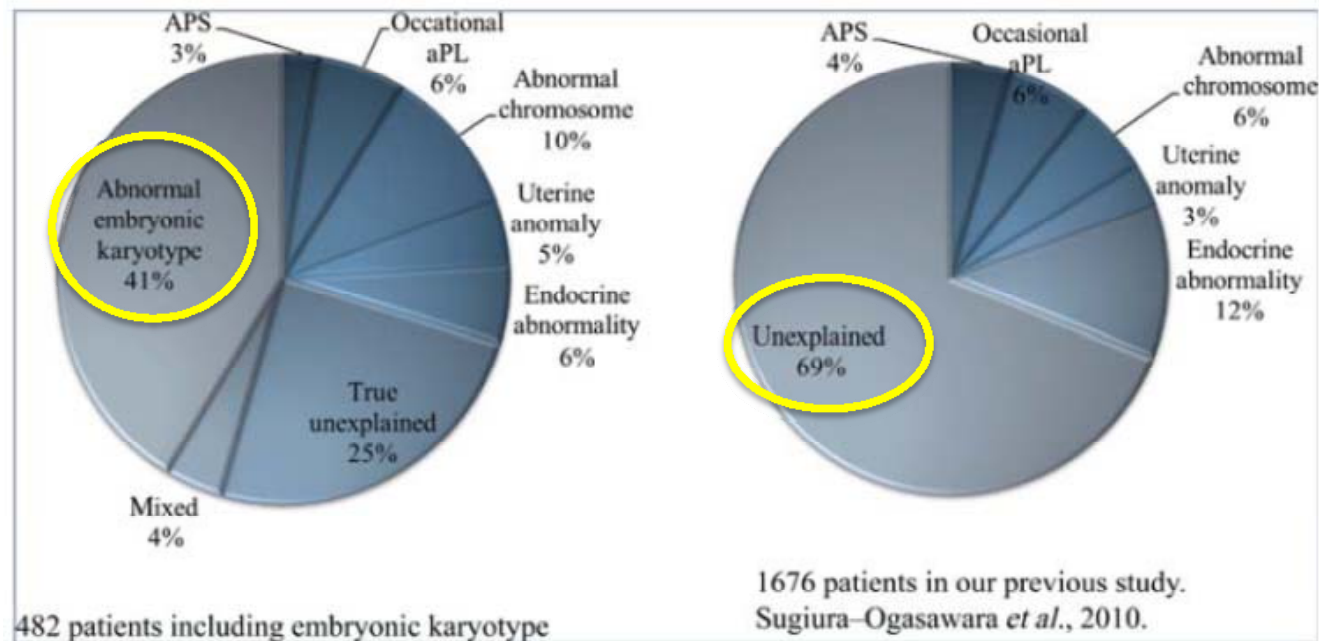
DIAGNÒSTIC GENÈTIC DE L'AVORTAMENT

- Amb quina tècnica?
 - El percentatge de diagnòstics en l'avortament és molt superior amb la **biòpsia corial** que mitjançant el cultiu llarg (*Ogur G., J Gynecol Obstet Biol Reprod 1990; Johnson MP., Am J Obstet Gynecol 1990; Appleman Z., Prenat Diagn 1991; Strom CM., J Assist Reprod Genet 1992; Sanchez JM., Prenat Diagn 1999*)



DIAGNÒSTIC GENÈTIC DE L'AVORTAMENT

BIÒSPIA CORIAL DEL PRODUCTE DE CONCEPCIÓ



Sugiura-Ogasawara M., Hum Reprod 2012

DIAGNÒSTIC GENÈTIC DE L'AVORTAMENT

- Amb quina tècnica?
 - Cariotip
 - Array-CGH
 - FISH
 - QF-PCR

DIAGNÒSTIC GENÈTIC DE L'AVORTAMENT

- Amb quina tècnica?

- **Cariotip:**

- *Alta especificitat*
 - *Resolució limitada (>3-5Mb)*
 - *Possibilitat de fallo en el cultiu o contaminació materna*
 - *Temps > 20 dies*
 - *Elevat cost*

DIAGNÒSTIC GENÈTIC DE L'AVORTAMENT

- Amb quina tècnica?
 - **Array-CGH (*Comparative Genomic hybridization*):**
 - *Elevada resolució (oligonucleòtids)*
 - *Estudi de tot el genoma*
 - *Validesa en teixits en formol/parafina*
 - *Temps < 5 dies*
 - *No detecta ploidies ni reorganitzacions balancejades*
 - *Elevat cost*

DIAGNÒSTIC GENÈTIC DE L'AVORTAMENT

- Quan cariotipar els progenitors?
 - quan es trobi una anomalia cromosòmica en l'estudi de l'avortament (*Barber JC., BJOG 2010*)
 - quan la probabilitat de que els pares siguin portadors és $>2'2\%$ (*Franssen MTM., BMJ 2005*)
 - **SEMPRE** en context d'avortaments de repetició (*ACOG 2002; ESHRE 2006; RCOG 2011; ASRM 2012*)

AVORTAMENT DE CAUSA GENÈTICA

- Quin tractament podem oferir?
 - Conducta expectant (búsqueda de gestació espontània)
 - Donació de gamets
 - Diagnòstic genètic preimplantacional (DGP)

AVORTAMENT DE CAUSA GENÈTICA

- Quin tractament podem oferir?
 - **Conducta expectant (búsqueda de gestació espontània)**
 - Donació de gamets
 - Diagnòstic genètic preimplantacional (DGP)

PRONÒSTIC DE LA PARELLA AMB AVORTAMENTS DE REPETICIÓ

Table 1 Distribution of the causes, the subject characteristics and the cumulative live birth rate

	Conventional causes					No conventional causes		Abnormal embryonic karyotype
	APS	Occasional aPL	Abnormal chromosome in either partner	Major uterine anomaly	Hypothyroidism, DM, PCOS	Unexplained	Mixed	
Prevalence [% (n)]	2.5 (12)	6.2 (30)	10.4 (50)	4.8 (23)	5.6 (27)	24.5 (118)	4.1 (20)	41.1 (198)
Mean (SD) age at pregnancy	33.2 (4.7), NS	32.9 (4.6), NS	30.4 (4.5) ^a , P < 0.0001	31.2 (4.4) ^a , P = 0.04	33.7 (3.6), NS	31.3 (4.3) ^a , P = 0.0002	32.1 (3.9), NS	33.2 (4.4)
Mean (SD) number of losses	3.7 (1.2), NS	4.8 (2.0) ^a , P = 0.0006	4.9 (2.0) ^a , P < 0.0001	5.0 (2.6), P = 0.056	4.5 (1.6), NS	4.9 (3.1) ^a , P = 0.001	5.8 (2.7) ^a , P = 0.005	3.9 (1.2)
The prevalence [% (n)] of women with at least one stillbirth	25.0 (3)	6.7 (2)	4.0 (2)	4.3 (1)	3.7 (1)	8.5 (10)	15.0 (3)	4.0 (8)
The prevalence [% (n)] of women with at least one previous live birth	8.3 (1)	13.3 (4)	18.0 (9)	4.3 (1)	11.1 (3)	16.9 (20)	10.0 (2)	18.7 (37)
% of embryos with abnormal karyotype ^b	46.7 (7/15)	41.9 (18/43)	73.2 (52/71)	13.8 (4/29)	44.4 (16/36)	0 (0/158)	44.9 (23/49)	100 (229/229)
The prevalence [% (n)] of women with at least one abnormal karyotype	50.0 (6)	53.3 (16)	86.0 (43)	17.4 (4)	48.1 (13)	0 (0)	100 (20)	100 (198)
Karyotype (n)	Trisomy 4 Double trisomy 1 Triploidy 1 Tetraploidy 1	Trisomy 10 Double trisomy 1 Monosomy 4 Triploidy 2 Other 1	Derivative 34 ^c Trisomy 10 Double trisomy 3 Monosomy 1 Triploidy 2 tetraploidy 1 Other 1	Monosomy 2 Triploidy 1 Tetraploidy 1	Trisomy 11 Double trisomy 2 Tetraploidy 1 Other 1		Trisomy 14 Triploidy 7 Other 2	Trisomy 149 Double trisomy 1 Monosomy 16 Triploidy 25 Tetraploidy 5 Other 18
Cumulative live birth rate [% (n)]	50.0 (6)	60.0 (18)	58.0 (29)	65.2 (15)	70.4 (19)	52.5 (62)	65.0 (13)	71.2 (141)

Conventional causes: APS, occasional aPL, abnormal chromosome in either partner, major uterine anomaly and endocrine abnormality including hypothyroidism, DM and PCOS. Three patients with CAM and one patient with protein C deficiency were excluded.

PRONÒSTIC DE LES PARELLES AVORTADORES DE REPETICIÓ PORTADORES D'UNA ANOMALIA ESTRUCTURAL BALANCEJADA

Table II Live birth rate and miscarriage rate per couple after natural conception in couples with RM carrying a structural chromosome abnormality.

Study	No. of couples	Live births after parental chromosome analysis n (%)	Miscarriages after parental chromosome analysis n (%)	No. of (potential) viable unbalanced offspring
(a) Reproductive outcome in the first pregnancy after parental chromosome analysis (including couples with failure to conceive)				
Carp <i>et al.</i> (2004)	99	33 (33%)	40 (40%)	None reported
Franssen <i>et al.</i> (2006)	247	148 (60%)	91 (37%)	0
Stephenson and Sierra (2006)	52	29 (56%)	11 (21%)	0
Sugiura Ogasawara <i>et al.</i> (2008)	71	39 (55%)	22 (31%)	0
(b) Reproductive outcome of all pregnancies after parental chromosome analysis				
Franssen <i>et al.</i> (2006)	247	205 (83%) ^a	120 (49%) ^b	4 2 at PND 2 live births
Stephenson and Sierra (2006)	52	33 (64%) ^a	11 (21%) ^b	0

Studies are categorized by (a) the first pregnancy after parental chromosome analysis and (b) all pregnancies reported after parental chromosome analysis.
PND, invasive prenatal diagnosis.

^aCouples with at least one live birth after parental chromosome analysis.

^bCouples with at least one miscarriage after parental chromosome analysis.

PRONÒSTIC DE LES PARELLES AVORTADORES DE REPETICIÓ PORTADORES D'UNA ANOMALIA ESTRUCTURAL BALANCEJADA

Table II Live birth rate and miscarriage rate per couple after natural conception in couples with RM carrying a structural chromosome abnormality.

Study	No. of couples	Live births after parental chromosome analysis n (%)	Miscarriages after parental chromosome analysis n (%)	No. of (potential) viable unbalanced offspring
(a) Reproductive outcome in the first pregnancy after parental chromosome analysis (including couples with failure to conceive)				
Carp <i>et al.</i> (2004)	99	33 (33%)	40 (40%)	None reported
Franssen <i>et al.</i> (2006)	247	148 (60%)	91 (37%)	0
Stephenson and Sierra (2006)	52	29 (56%)	11 (21%)	0
Sugiura Ogasawara <i>et al.</i> (2008)	71	39 (55%)	22 (31%)	0
(b) Reproductive outcome of all pregnancies after parental chromosome analysis				
Franssen <i>et al.</i> (2006)	247	205 (83%) ^a	120 (49%) ^b	4 2 at PND 2 live births
Stephenson and Sierra (2006)	52	33 (64%) ^a	11 (21%) ^b	0

Studies are categorized by (a) the first pregnancy after parental chromosome analysis and (b) all pregnancies reported after parental chromosome analysis.

PND, invasive prenatal diagnosis.

^aCouples with at least one live birth after parental chromosome analysis.

^bCouples with at least one miscarriage after parental chromosome analysis.

PRONÒSTIC DE LES PARELLES AVORTADORES DE REPETICIÓ PORTADORES D'UNA ANOMALIA ESTRUCTURAL BALANCEJADA

Table II Live birth rate and miscarriage rate per couple after natural conception in couples with RM carrying a structural chromosome abnormality.

Study	No. of couples	Live births after parental chromosome analysis n (%)	Miscarriages after parental chromosome analysis n (%)	No. of (potential) viable unbalanced offspring
(a) Reproductive outcome in the first pregnancy after parental chromosome analysis (including couples with failure to conceive)				
Carp <i>et al.</i> (2004)	99	33 (33%)	40 (40%)	None reported
Franssen <i>et al.</i> (2006)	247	148 (60%)	91 (37%)	0
Stephenson and Sierra (2006)	52	29 (56%)	11 (21%)	0
Sugiura Ogasawara <i>et al.</i> (2008)	71	39 (55%)	22 (31%)	0
(b) Reproductive outcome of all pregnancies after parental chromosome analysis				
Franssen <i>et al.</i> (2006)	247	205 (83%) ^a	120 (49%) ^b	4 2 at PND 2 live births
Stephenson and Sierra (2006)	52	33 (64%) ^a	11 (21%) ^b	0

Studies are categorized by (a) the first pregnancy after parental chromosome analysis and (b) all pregnancies reported after parental chromosome analysis.

PND, invasive prenatal diagnosis.

^aCouples with at least one live birth after parental chromosome analysis.

^bCouples with at least one miscarriage after parental chromosome analysis.

AVORTAMENT DE CAUSA GENÈTICA

- Quin tractament podem oferir?
 - Conducta expectant (búsqueda de gestació espontània)
 - **Donació de gamets** (*Remohí J., Hum Reprod 1996*)
 - Diagnòstic genètic preimplantacional (DGP)


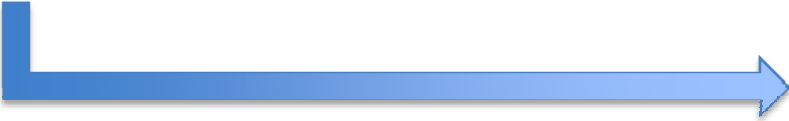
AVORTAMENT DE CAUSA GENÈTICA

- Quin tractament podem oferir?
 - Conducta expectant (búsqueda de gestació espontània)
 - Donació de gamets
 - **Diagnòstic genètic preimplantacional (DGP)**

DIAGNÒSTIC GENÈTIC PREIMPLANTACIONAL (DGP)



DIAGNÒSTIC GENÈTIC PREIMPLANTACIONAL (DGP)

- Diferenciar entre DGP i SGP (Screening Genètic Preimplantacional)
- Indicacions:
 - Portadors de: anomalies en un gen concret (AD, AR, lligat a l'X), **anomalies cromosòmiques ESTRUCTURALS**  **DGP**
 - Edat materna avançada, **avortaments de repetició**, fracàs repetit en implantació...
 **SGP**

DIAGNÒSTIC GENÈTIC PREIMPLANTACIONAL (DGP)

Applications and methods for preimplantation genetic testing.

Polymerase chain reaction (PCR)

Autosomal single gene mutations

X-linked single gene mutations

Gender selection (X-linked mutations)^a

HLA matching

Fluorescence in situ hybridization (FISH)

Aneuploidy screening

Structural chromosomal abnormalities

Gender selection (X-linked mutations)^a

^a Preferably by FISH because PCR has risk for misdiagnosis due to contamination.

ASRM Practice Committee. Preimplantation genetic testing. Fertil Steril 2007.

DIAGNÒSTIC GENÈTIC PREIMPLANTACIONAL (DGP) EN PARELLES PORTADORES D'ANOMALIA ESTRUCTURAL

Table V Summary of live birth rate and miscarriage rate per couple after natural conception and after PGD in couples with RM carrying a structural chromosome abnormality.

	No. of studies	No. of couples	Started cycles	No. of live births (%)	No. of miscarriages (%)
Natural conception					
First pregnancy after natural conception	4	469	NA	249 (range: 33–60%, median: 55.5%)	164 (range: 21–40%, median: 34%)
All pregnancies after natural conception ^a	2	299	NA	238 ^b (range: 64–83%, median: 73.5%)	131 ^c (range: 21–49%, median: 35%)
PGD	21	126	133	44 (range: 0–100%, median 31%) ^d	6 (range: 0–50%, median: 0%)

NA, not applicable.

^a0–12 pregnancies.

^bCouples with at least one live birth.

^cCouples with at least one miscarriage.

^dIncluding 18 ongoing pregnancies.

DIAGNÒSTIC GENÈTIC PREIMPLANTACIONAL (DGP) EN PARELLES PORTADORES D'ANOMALIA ESTRUCTURAL

Table V Summary of live birth rate and miscarriage rate per couple after natural conception and after PGD in couples with RM carrying a structural chromosome abnormality.

	No. of studies	No. of couples	Started cycles	No. of live births (%)	No. of miscarriages (%)
Natural conception					
First pregnancy after natural conception	4	469	NA	249 (range: 33–60%, median: 55.5%)	164 (range: 21–40%, median: 34%)
All pregnancies after natural conception ^a	2	299	NA	238 ^b (range: 64–83%, median: 73.5%)	131 ^c (range: 21–49%, median: 35%)
PGD	21	126	133	44 (range: 0–100%, median 31%) ^d	6 (range: 0–50%, median: 0%)

NA, not applicable.

^a0–12 pregnancies.

^bCouples with at least one live birth.

^cCouples with at least one miscarriage.

^dIncluding 18 ongoing pregnancies.

SCREENING GENÈTIC PREIMPLANTACIONAL (SGP) EN PARELLES AMB AVORTAMENTS DE REPETICIÓ

Main results of included studies in fertile couples with unexplained recurrent miscarriages receiving PGS or conceiving naturally.							
Study (reference)	Couples, n	Started cycles, n	OPU cycles, n	ET cycles, n	TE per cycle, mean	Live births, n (% per couple)	Miscarriages, n (% per couple)
PGS							
Wilding et al. ^a (24) 3 FISH probes: 13, 18, 21	16	—	26	—	2.9	3 (19)	—
Wilding et al. ^a (24) 5 FISH probes: 13, 16, 18, 21, 22	48	—	62	—	3.8	22 ^b (46)	—
Platteau et al. (25) FISH probes 13,16,18, 21, 22, X, Y	49	—	69	49	2	10 (20)	5 (10)
Munne et al. (5) FISH probes: 13, 15, 16, 17, 18, 21, 22, X, Y	58	69	69	60	2.3	25 (43)	5 (9)
Mantzouratou et al. (6) FISH probes: 13, 15, 16, 18, 21, 22	10	12	12	12	1.7 ^c	4 (40)	0
Total	181	—	238	121	—	64 (35)	10 (9)
NC							
Christiansen et al. (64)	26	NA	NA	NA	NA	10 (39)	11 (42)
Clifford et al. (65)	31	NA	NA	NA	NA	19 (61)	7 (23)
Stephenson et al. (66)	30	NA	NA	NA	NA	10 (33)	8 (27)
Ober et al. (67)	85	NA	NA	NA	NA	41 (48)	18 (21)
Ramhorst et al. (68)	37	NA	NA	NA	NA	12 (32)	5 ^d (14)
Pandy et al. (69)	19	NA	NA	NA	NA	2 (11)	6 (32)
Scarpellini et al. (70)	33	NA	NA	NA	NA	16 (48)	17 (52)
Total	261	—	—	—	—	110 (42)	72 (28)

Note: OPU = ovum pick-up cycles; TE = transferred embryos; — = not mentioned; NA = not applicable.
^a Same article, different probes were used.
^b Clinical pregnancies, not "live birth events," resulting in 54 children, owing to multiple pregnancies.
^c Information kindly provided by the author, after e-mail correspondence.
^d Not clearly stated: unsuccessful pregnancies.

Musters. Correspondence. Fertil Steril 2011.

LIMITACIONS DEL DGP / SGP

- Riscs derivats de FIV-ICSI
- Limitacions tècniques:
 - Riscs derivats de biòpsia embrionària
 - Possibilitat de NO arribar a un diagnòstic concluent en alguns embrions (10%)
- Possibilitat de no transferir embrions
- Recomanació de realitzar diagnòstic prenatal

LIMITACIONS DEL SCREENING GENÈTIC PREIMPLANTACIONAL

- **MOSAICISME** (cèl. Euploides + aneuploides)
 - Fins 57% dels embrions en d+3 (*Baart E., Hum Reprod 2004; Coonen E., Hum Reprod 2004*)
 - Efecte de la biòpsia de la blastòmera respecte % de les blastòmeres restants
 - Mecanismes d'autocorrecció de les aneuploïdies durant el desenvolupament embrionari
 - Resultats falsos + /-

LIMITACIONS DEL SCREENING GENÈTIC PREIMPLANTACIONAL

- **MOSAICISME** (cèl. Euploides + aneuploides)
 - Fins 57% dels embrions en d+3 (*Baart E., Hum Reprod 2004; Coonen E., Hum Reprod 2004*)
 - Efecte de la biòpsia de la blastòmera respecte % de les blastòmeres restants
 - Mecanismes d'autocorrecció de les aneuploïdies durant el desenvolupament embrionari
 - Resultats falsos + /-



**ES DESCARTEN EMBRIONS
POTENCIALMENT NORMALS**

ESTUDI GENÈTIC DEL FACTOR MASCULÍ

- INTEGRITAT DE L'ADN ESPERMÀTIC (*The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine 2012*):
 - Meiosi testicular
 - FISH espermatozous
 - Fragmentació de DNA

ESTUDI GENÈTIC DEL FACTOR MASCULÍ

- INTEGRITAT DE L'ADN ESPERMÀTIC (*The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine 2012*):

- Meiosi testicular
- FISH espermatozous
- Fragmentació de DNA



- no predictius de taxa de nounat viu

- pot existir una relació entre fragmentació de DNA i avortament en FIV/ICSI (*Zini A., Hum Reprod 2008*)

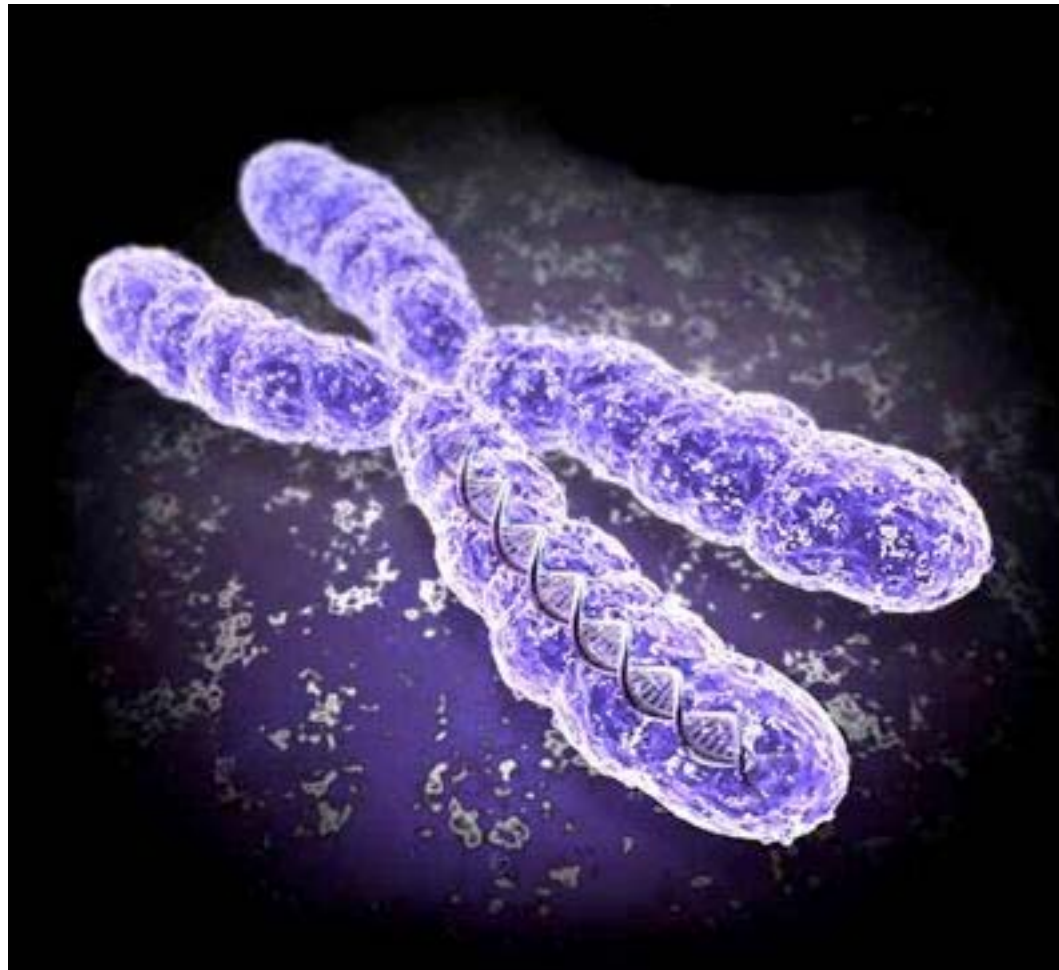
**NO HI HA EVIDÈNCIA SUFICIENT PER RECOMANAR
ELS TESTS D'INTEGRITAT DE L'ADN ESPERMÀTIC EN
FIV/ICSI NI COM A PRONÒSTIC D'AVORTAMENT**

TAKE HOME MESSAGES

- El factor genètic és una causa indiscutible d'avortament
- Entre 2'5-7'8% de les parelles avortadores presenten una anomalia cromosòmica estructural
- S'ha d'estudiar mitjançant biòpsia de còrion el producte de concepció sempre que sigui possible
- S'ha d'estudiar el cariotip dels progenitors

TAKE HOME MESSAGES

- El pronòstic d'una següent gestació és millor si es demostra una aneupoidia en la biòpsia
- El DGP en parelles avortadores amb una anomalia cromosòmica estructural NO millora la taxa de nounat viu
- El SGP en parelles avortadores NO millora la taxa de nounat viu
- L'estudi genètic del factor masculí no està justificat en la pràctica clínica habitual



Moltes gràcies!

