

***TRABAJO DE FIN DE MÁSTER***  
***en***  
***Biología y Tecnología Aplicada a la***  
***Reproducción Humana Asistida***

**Diagnóstico genético preimplantacional  
en el Complejo de Carney: prevención de la  
transmisión hereditaria mediante  
reproducción asistida**

Autor: Almudena Espín Marín

Tutor: David Gumbao Baño

Alcobendas, septiembre 2025



## ÍNDICE

1. Resumen
2. Introducción
  - 2.1. El complejo de Carney
    - 2.1.1. Definición y características clínicas
    - 2.1.2. Genética y herencia (PRKAR1A)
    - 2.1.3. Diagnóstico y manejo clínico
  - 2.2. Diagnóstico genético preimplantacional (DGP)
    - 2.2.1. Indicaciones y técnicas
    - 2.2.2. Limitaciones del PGT-M
  - 2.3. Consejo genético en reproducción asistida
    - 2.3.1. Rol del consejo genético
3. Justificación
4. Objetivos
5. Metodología
6. Caso clínico
  - 6.1. Presentación del caso clínico
  - 6.2. Antecedentes familiares y personales
  - 6.3. Diagnóstico clínico y genético del paciente
  - 6.4. Consulta de reproducción asistida y consejo genético
  - 6.5. Selección y Tratamiento propuesto: FIV con DGP
    - 6.5.1. Estimulación ovárica y obtención de ovocitos
    - 6.5.2. ICSI y biopsia embrionaria
    - 6.5.3. Análisis genético transferencia embrionaria
  - 6.6. Resultado final y seguimiento
7. Discusión
8. Conclusiones
  - 8.1. Conclusiones generales
  - 8.2. Implicaciones clínicas y reproductivas
  - 8.3. Propuestas futuras
9. Bibliografía
10. Anexos



## 1. Resumen

El complejo de Carney (CNC) es un síndrome hereditario raro, existen tan solo 750 casos recogidos a nivel mundial. Se trata de una alteración genética de herencia autosómica dominante con expresividad variable y diferentes manifestaciones clínicas. Se ha descrito la presencia de mixomas, de alteraciones pigmentarias en la piel y la predisposición elevada a diferentes tipos de tumores. Aunque no es frecuente, sus complicaciones pueden ser graves y hacen que tenga una gran importancia clínica.

Debido a la identificación de mutaciones en el gen PRKAR1A, en la actualidad es posible confirmar el diagnóstico de manera fiable y plantear estrategias de prevención. Una de ellas es el diagnóstico genético preimplantacional (DGP), el cual permite seleccionar embriones libres de la mutación antes de la transferencia.

En este trabajo se describe un supuesto caso clínico, en el que se plantea el uso del DGP como herramienta reproductiva en una pareja con deseo gestacional perteneciente a una familia con CNC diagnosticado, algo que hasta ahora no se ha reportado en revisión bibliográfica realizada. El tratamiento incluye el estudio genético del caso y su manejo en consulta, el planteamiento de un procedimiento de fecundación *in vitro* (FIV) con estudio genético preimplantacional (PGT-A/PGT-M), microinyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI), biopsia embrionaria y transferencia de embriones sanos.

En conclusión, este resultado demuestra que el DGP puede ser una solución para aquellas parejas portadoras de CNC con deseo gestacional, que aporta ventajas clínicas y emocionales a las familias. Este supuesto plantea un caso no reportado aún en la bibliografía y supondría un precedente que pone de manifiesto la importancia del consejo genético en el manejo del CNC.

## Abstract

Carney's complex (CNC) is a rare hereditary syndrome, with only about 750 reported cases worldwide. It is caused by a genetic alteration with autosomal dominant inheritance, variable expressivity, and diverse clinical manifestations. The syndrome is characterized by the presence of myxomas, skin pigmentary abnormalities and an increased predisposition to different types of tumors. Although uncommon, its complications can be severe, highlighting its clinically significant.

The identification of mutations in the PRKAR1A gene has made it possible to confirm the diagnosis with high reliability and to propose preventive strategies. One such approach is preimplantation genetic testing (PGT), which enables the selection of embryos free of the mutation prior to transfer.

This study describes a clinical case in which PGT is proposed as a reproductive tool for a couple with reproductive desire belonging to a family diagnosed with CNC, an approach not previously reported in the reviewed literature. The treatment included genetic evaluation and counseling, in vitro fertilization (IVF) with preimplantation genetic testing (PGT-A/PGT-M), intracitoplasmatic sperm microinjection (ICSI), embryo biopsy and transfer of healthy embryos.

In conclusion, this case demonstrates that PGT may represent a valuable option for couples carrying CNC who wish to conceive, providing both clinical and emotional benefit for families. It represents a precedent not yet described in the literature and highlights the importance of genetic counseling in the management of CNC.

Key words: DGP, PGT, complejo de Carney, FIV, PRKAR1A

## 2. Introducción

### 2.1. El complejo de Carney

#### 2.1.1. Definición y características clínicas

El CNC fue descrito por primera vez en 1985 por J. Aidan Carney (1), se trata de un trastorno genético raro de herencia autosómica dominante asociado a neoplasias endocrinas múltiples, por lo que afecta a diferentes glándulas endocrinas como: el tiroides, la hipófisis o las glándulas adrenales, al igual que a otras zonas del cuerpo (2). La aparición de los primeros síntomas puede aparecer desde el nacimiento y a lo largo de la infancia, pero la edad media de diagnóstico son los 20 años (2). Presenta una penetrancia del 95% a los 50 años, esto quiere decir que a los 50 años 95 de cada 100 personas que presentan esta mutación, presentarán síntomas (informe médico). En la actualidad hay reportados 750 casos en el mundo (3).

Entre las complicaciones clínicas se pueden encontrar: (1,3,4)

- **Tumores endocrinos:** la patología más común encontrada en pacientes CNC es la Enfermedad Adrenocortical Nodular Pigmentada Primaria (PPNAD), independiente de la hormona adrenocorticotropica (ACTH) provocada por el síndrome de Cushing. La PPNAD puede aparecer a partir de los 5 años. Otras patologías menos comunes, son los adenomas hipofisarios productores de hormona del crecimiento (GH) dando lugar a una acromegalia secundaria, así como múltiples nódulos hipoecoicos en ecografía de tiroides en pacientes jóvenes o carcinoma de tiroides. Se ha reportado que la presencia de este tipo de adenomas aumenta casi por tres el riesgo de presentar mixomas cardíacos durante la vida.
- **Mixomas:** los más significativos son los mixomas cardíacos, pueden ser múltiples y estar presentes en cualquier cámara cardíaca. También pueden aparecer adenomas mamarios ductales y cutáneos. Los mixomas cutáneos son comunes en la infancia, mientras que, los mixomas cardiacos pueden aparecer a cualquier edad. El mixoma cardíaco suele ser la principal causa de muerte de estos pacientes debido a complicaciones cardiovasculares como un accidente cerebrovascular (ACV) embólico.
- **Pigmentaciones cutáneas anormales:** como lentiginosis y nevus azules en la cara, cuello y tronco, incluyendo las extremidades. Estas pigmentaciones pueden

aparecer desde el nacimiento, pero en el caso de la lentiginosis, puede aparecer a partir de la pubertad.

- En menor medida, también se han descrito schwannoma psamomatoso melanocítico, tumor testicular de células de Sertoli de células grandes y quistes ováricos.

### **2.1.2. Genética y herencia (PRKAR1A)**

El CNC se encuentra directamente relacionado con mutaciones del gen PRKAR1A, que contiene 11 exones y está localizado en el cromosoma 17q22-24, el cual codifica la subunidad reguladora 1 alfa (R1 $\alpha$ ) de la proteína kinasa A (PKA). La mayoría de las mutaciones están localizadas en estos exones, en su mayoría en el 2, 3, 4 y 7 (5). En los pacientes CNC, EL 70% de las mutaciones son heredadas mientras que, el 30% restante, son mutaciones *de novo*. (2,4). Otro locus que se ha descubierto es el que se localiza en el cromosoma 2p16, pero que no está asociado a ningún gen todavía (3).

El gen PRKAR1A expresa una de las subunidades reguladoras de la PKA, la PKA dependiente de adenosín monofosfato cíclico (AMPc). Esta está vinculada con procesos celulares como la transcripción, metabolismo, ciclo celular y apoptosis lo que la convierte en una pieza importante en los procesos de señalización celular. Además de tener relación con procesos de desarrollo de tumores endocrinos (4).

La PKA es una holoenzima responsable de la vía de señalización del AMPc que presenta dos subunidades reguladoras y dos subunidades catalíticas. Las subunidades catalíticas presentan tres isoformas: C1, C2 y C3. Por otro lado, las subunidades reguladoras presentan cuatro isoformas: R1 $\alpha$ , R1 $\beta$ , RII $\alpha$  y RII $\beta$ , siendo R1 $\alpha$  y R1 $\beta$  un dímero al igual que RII $\alpha$  y RII $\beta$  son otro. Las subunidades reguladoras están codificadas por cuatro genes: el de esta enfermedad (PRKAR1A), PRKAR1B, PRKAR2B y PRKAR2B (4).

Cuando la PKA está inactiva presenta la conformación de tetrámero. Al unirse el AMPc a los dos sitios de unión de cada subunidad reguladora, se separan las subunidades catalíticas y la PKA pasa a su estado activo (4). [Figura 1](#).

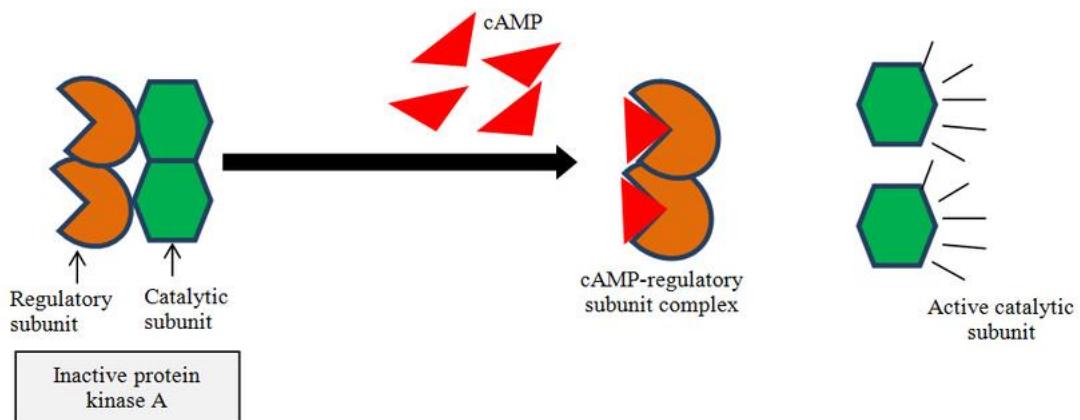


Figura 1. Estructura de PKA y activación (6).

Estas subunidades catalíticas van a fosforilar los residuos de serina y treonina de proteínas clave en la activación de procesos como la proteína de unión a respuesta al AMP (CREB) que ocurre a nivel nuclear (5).

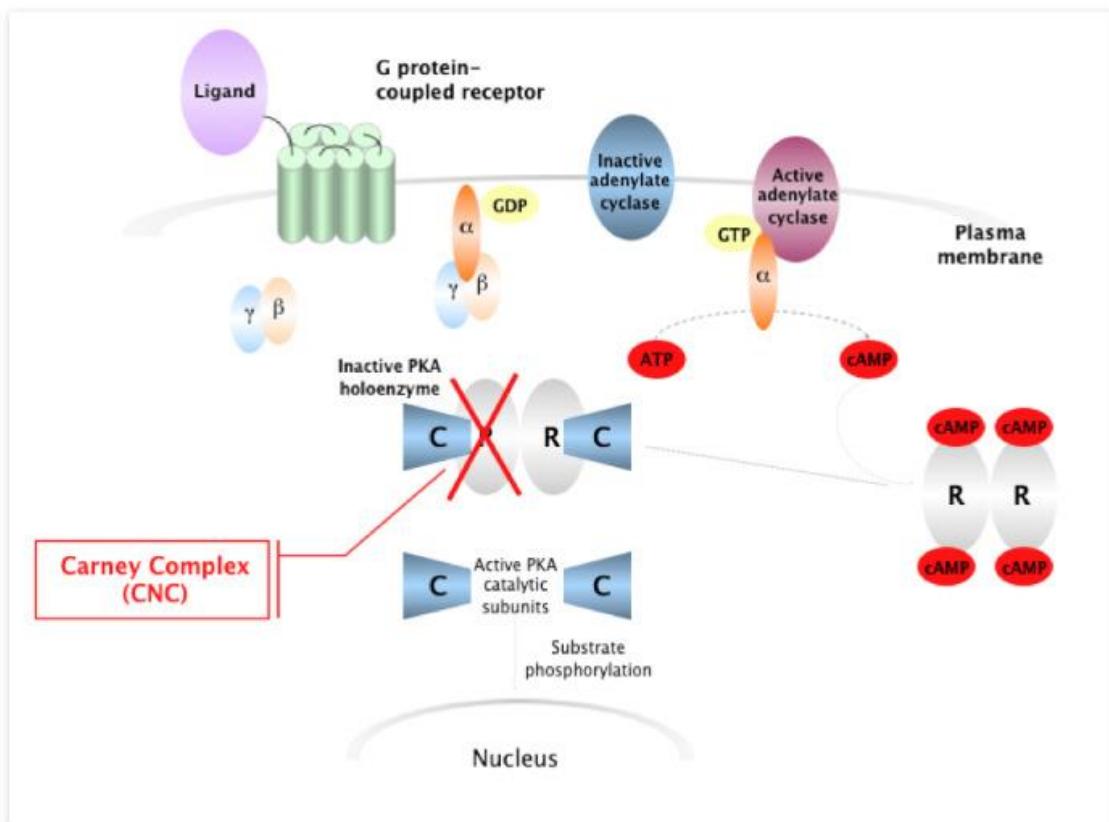


Figura 2. Ruta del receptor de las proteínas G (5).

Como ya se ha mencionado anteriormente, con el CNC se producen mutaciones inactivantes del gen PRKAR1A siendo, en su mayoría (83%), mutaciones que dan lugar a la formación de un codón prematuro de STOP (*nonsense*, *frameshift* o en un sitio de *splicing*) lo cual provoca un ARNm defectuoso que daría lugar a una proteína truncada. Este ARNm es degradado mediante el nonsense-mediated mRNA decay (NMD), el cual se activa por las células de los tejidos al reconocer proteínas defectuosas que no permiten la actividad normal (4,5). En este tipo de mutaciones parece no haber una correlación entre genotipo-fenotipo.

Sin embargo, en el resto de las mutaciones que son de sentido erróneo (*missense*), el NMD no es capaz de reconocer al ARNm por lo que se crea la proteína mutante. Esto se asocia un fenotipo más grave de CNC y sugiere que el NMD puede cumplir una función protectora al eliminar las proteínas truncadas y evitar que sean dañinas (4,5).

Teniendo en cuenta todo esto y conociendo el fenómeno de haploinsuficiencia del gen PRKAR1A, en el cual la presencia de una única copia de gen normal no es suficiente para mantener un fenotipo sano, al haber sido degradada la proteína truncada hay una reducción del 50% en la expresión de la proteína R1a. Como resultado, el resto de las subunidades aumentan su actividad para intentar compensar la deficiencia, dando lugar a un aumento en la actividad de la PKA (4,5). [Figura 2](#).

En conclusión, la inactivación del gen PRKAR1A provoca una mayor actividad de la PKA en los tejidos endocrinos dando lugar a la generación de tumores (4,5).

Además de las mutaciones en este gen, se han encontrados otras mutaciones inactivantes de los genes PDE11A de la fosfodiesterasa y PDE8B en pacientes que presentan de forma aislada PPNAD. Estas mutaciones provocan codones STOP o sustituciones de una sola base en el dominio catalítico de las proteínas codificadas (3).

### **2.1.3. Diagnóstico y manejo clínico**

Por lo general, el diagnóstico de CNC en un paciente sin antecedentes familiares comienza a partir de las evidencias clínicas descritas y se confirma con el estudio genético. De esta forma, para realizar un diagnóstico de CNC se necesita que el paciente presente dos o más manifestaciones clínicas. En el caso que tenga un familiar de primer grado (padre, madre, hijo o hija) con un diagnóstico de CNC o una mutación inactivante del gen PRKAR1A, bastaría con presentar una sola manifestación clínica (3).

Una vez confirmado, el manejo clínico de estos pacientes se basa en un seguimiento médico anual que incluye (3):

- Ecocardiograma anual para evaluar presencia de mixoma cardíaco ya que a menudo puede volver a aparecer. El tratamiento sería cirugía cardíaca.
- Test de Nugent basado en la administración de dexametasona que debe inhibir la secreción de cortisol. Niveles fuera de lo esperado pueden indicar tumor suprarrenal o tumor hipofisario productor de corticotropina (7). El tratamiento más común es adrenalectomía bilateral.
- Medición de Factor de Crecimiento Similar a la Insulina tipo 1 (IGF-1 plasmático) ya que está íntimamente relacionado con la GH. En el caso de niveles elevados, se puede sospechar de adenoma productor de GH y puede indicar una patología hipofisaria por lo que se realizaría una sobrecarga oral de glucosa junto con una resonancia magnética de silla turca para comprobar el diagnóstico. Una alternativa de tratamiento podría ser la cirugía transesfenoidal, tratamiento farmacológico o radioterapia. Estos dos últimos en los casos en donde la cirugía no ha conseguido un control exitoso (1).
- Ecografía de tiroides.
- Ecografía testicular: para la detección de tumores de células de Sertoli calcificantes de células grandes. Debido a esto, se ha descrito una posible relación entre presencia de una mutación en este gen e infertilidad masculina (8).
- Seguimiento de adenoma ductal de mama.

## **2.2. Diagnóstico genético preimplantacional (DGP)**

Al margen del propio tratamiento médico, consecuente al desarrollo clínico de las diferentes complicaciones asociadas a la propia enfermedad, también cobra relevancia el manejo del deseo gestacional de todos estos pacientes afectados y las opciones con las que contamos hoy en día. En este sentido, los tratamientos de reproducción asistida son buenos aliados para poder ayudar a estos pacientes, uno de los ejemplos es el DGP.

El DGP o PGT por sus siglas en inglés, se desarrolló en 1989 por Handyside para examinar la condición genética de un embrión cultivado in vitro a partir de la biopsia de una de sus células durante su estadío de 6-8 células para prevenir la transmisión de una enfermedad recesiva vinculada al cromosoma X. Hoy en día, se trata de una técnica de reproducción asistida (TRA) que permite identificar embriones libres de alteraciones cromosómicas o

mutaciones genéticas asociadas a ciertas enfermedades, como una alternativa a las pruebas diagnósticas invasivas prenatales como la amniocentesis (9).

### **2.2.1. Indicaciones y técnicas**

El DGP está indicado para ciertas situaciones (10,11):

- Padres portadores de una enfermedad genética hereditaria, ya sea recesiva como la fibrosis quística o dominante como la enfermedad de Huntington.
- Presencia de traslocaciones o inversiones cromosómicas en el cariotipo de alguno de los padres.
- Bebé medicamento (PGT-M).
- Ciclos de FIV fallidos.
- Abortos de repetición.
- Edad materna avanzada (>38-40 años) debido a la asociación de mayores anormalidades en los ovocitos.
- Varios fallos de implantación.
- Esterilidad masculina con la necesidad de obtener los espermatozoides del epidídimo.

El llamado “bebé medicamento” se refiere a cuando una pareja tiene un hijo enfermo y este necesita a una persona histocompatible para poder realizar un trasplante de células madre y poder tratar su enfermedad. En estos casos, el DGP es una opción ya que permite transferir embriones de cierto genotipo HLA. El primer caso lo realizó Verlinksy en 2001 en una pareja cuya hija sufría una enfermedad autosómica recesiva, la anemia de Fanconi y se estaba muriendo a causa de esta. Para tratar esta enfermedad que produce fallo medular y leucemia se necesita un trasplante de células madre, preferiblemente del cordón umbilical de sangre HLA compatible. La probabilidad de que el embrión sea sano y compatible es de 3/16 (12).

Para 2002, Rechitsky había conseguido 18 casos: cinco de β-talasemia, seis de anemia de Fanconi, un síndrome de Wiskott-Aldrich y seis leucemias (12).

Dependiendo de la causa del análisis, existen diferentes tipos de DGP:

- **PGT-A**

Se utiliza para la detección de aneuploidías, es decir, para analizar si hay alteración en el número de cromosomas en los embriones. Esta técnica está indicada para aquellas parejas en la que se ha demostrado un incremento en el número de embriones alterados genéticamente como: mujeres de edad materna avanzada, parejas que han sufrido abortos espontáneos y fallos de implantación debido a que, a menudo, las aneuploidías son debidas a la no disyunción meiótica, provocando en muchas ocasiones trisomías y otros desequilibrios cromosómicos (13).

Para la detección de estas aneuploidías relacionadas con los cromosomas 13, 18, 21, X e Y se utilizaba la Hibridación Fluorescente in situ (FISH) con la utilización de diferentes fluorocromos. Sin embargo, debido a las limitaciones de la técnica FISH como su incapacidad para detectar mosaicismo y las técnicas de biopsia embrionaria, esta técnica no consiguió mejorar significativamente los resultados esperados (13).

Por lo que, con el desarrollo de una forma de muestra como es la biopsia de trofoectodermo (TE) junto con la hibridación por microarrays (aCGH) se consiguió mejorar estos resultados (13).

El mosaicismo ocurre con más frecuencia en los primeros estadios de desarrollo (73%) por lo que hacer la biopsia en el estadio de blastocisto va a filtrar a parte de estos embriones. El uso de técnicas como la Next Generation Sequencing (NGS) o aCGH aumenta las posibilidades de detectar el mosaicismo (13).

- **PGT-M**

Se utiliza para enfermedades monogénicas y pruebas preimplantacionales para afecciones no genéticas como es el caso del HLA (11). Es capaz de analizar enfermedades autosómicas dominantes o recesivas y ligadas al cromosoma X.

PGT-M siempre empieza con la biopsia 5-10 células del TE. Dependiendo si se quiere amplificar una región concreta o el genoma entero, se pueden realizar distintas pruebas (13):

- Amplificación de una región concreta: se realiza una PCR múltiple para identificar tanto la mutación como los marcadores genéticos.

- Amplificación de genoma entero (WGA): se puede realizar PCR múltiple, SNP array o NGS.

Todas estas técnicas están basadas en el principio del haplotipado, en el cual se analiza un grupo de marcadores genéticos cercanos a un gen de interés (como SNPs o STRs) para seguir su herencia dentro de una familia. Al comparar estos marcadores en personas con un estado genético ya conocido, es posible identificar qué combinación de variantes está asociada con el alelo mutado y cuál con el alelo sano. De esta manera, cuando se realice el análisis genético a los embriones, no es necesario detectar directamente la mutación, sino que basta con comprobar qué haplotipado han heredado. Por eso, en la fase previa al análisis embrionario es fundamental genotipar a la pareja y, si es posible, también a otros familiares, con el fin de construir un mapa fiable de haplotipos que permita distinguir con claridad entre el alelo mutado y el sano (13).

Algunas enfermedades que se pueden detectar (12):

**Tabla 1:** enfermedades capaces de detectar por el DGP

<b>Autosómica dominante</b>	<b>Autosómica recesiva</b>	<b>Ligada al cromosoma X</b>
Enfermedad de Huntington	Fibrosis quística	Síndrome de X frágil
Síndrome de Marfan	β-talasemia	Distrofia muscular de Duchenne
Distrofia miotónica	Anemia de Fanconi	Hemofilia A y B
Neurofibromatosis	Atrofia muscular espinal	Retinosis pigmentaria
Cáncer de mama (BRCA1)	Epidermolisis bullosa	Albinismo ocular tipo 1
Síndrome de Li-Fraumeni		

- **PGT-SR**

Este tipo de análisis genético se realiza cuando hay alteraciones estructurales en los cromosomas de los progenitores y, de esta manera, se puede reducir la transmisión de estas a la descendencia. Puede que las alteraciones estructurales que presenten los padres sean equilibradas, pero estas se pueden transmitir dando lugar a embriones con alteraciones cromosómica no equilibradas. Los reordenamientos que se detectan en los cromosomas son translocaciones, delecciones, duplicaciones, inserciones, anillaciones e inversiones. Para este análisis se utiliza FISH, aCGH y NGS. Este análisis también tiene sus

limitaciones debido a que, alteraciones de pequeños fragmentos de los cromosomas, pueden no detectarse (13).

- **PGT no invasivo (niPGT)**

Esta novedosa técnica, propone analizar el ADN que el embrión vierte al medio en lugar de la biopsia, que se trata de un procedimiento más invasivo (11). Este ADN es liberado por el embrión en procesos de apoptosis y necrosis, secreciones de vesículas extracelulares, entre otros. Debido a la variedad de procesos en los que se libera, la muestra va a presentar diferentes cantidades y calidades (14).

Los resultados con esta técnica muestran discrepancias con la biopsia de TE, lo que muestra la necesidad de seguir realizando la biopsia embrionaria hasta que se consiga mejorar la fiabilidad de esta tecnología, especialmente con el uso de cultivo embrionario en sistemas time lapse capaces de incluir el análisis del medio embrionario y al uso de algoritmos a través de IA (13).

Antes de que esta técnica pueda ser implementada en la clínica para sustituir a la biopsia de TE, se necesita conocer mejor los mecanismos que controlan la liberación del ADN al medio, al igual que mejorar las técnicas de secuenciación y la forma de tomar la muestra de ese ADN (14).

Una de las limitaciones en la implantación de esta técnica es la posible presencia de contaminación con ADN materno, alrededor del 30%. También se dificulta la detección de mosaicismo (14).

En el caso del CNC y otras enfermedades relacionadas con mutaciones en genes concretos, al deberse de enfermedades monogénicas, aunque también se realice un estudio cromosómico para completar el diagnóstico, resulta imprescindible el diagnóstico monogenético preimplantacional. Además, aunque en un principio se puede realizar el estudio a partir de células embrionarias, en estos casos, lo más adecuado es realizar el análisis a partir de la biopsia de TE del embrión en estadio de blastocisto. Otra particularidad de estos estudios es que tienen que estar autorizados por la administración, a partir de la aprobación médica por parte de la Comisión de Reproducción asistida Nacional o su homólogo de la CCA correspondiente. En este sentido, según la ley 14/2006 (Art.12) hay dos grandes supuestos autorizados para la realización del DGP (15):

- “La detección de enfermedades hereditarias graves, de aparición precoz y no susceptibles de tratamiento curativo posnatal con arreglo a los conocimientos científicos actuales, con objeto de llevar a cabo la selección embrionaria de los preembriones no afectos para su transferencia.”
- “La detección de otras alteraciones que puedan comprometer la viabilidad del preembrión.”

En los casos en los que no se tenga claro si la enfermedad es compatible con la realización del DGP, se puede consultar a la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida (CNRHA) y que esta remita un informe con la decisión (15).

### **2.2.2. Limitaciones del PGT-M**

En el plano técnico, la principal dificultad que presenta el PGT-M es la mínima cantidad de material genético que se obtiene de los embriones, lo que obliga a realizar una amplificación del ADN antes del análisis. Este paso es imprescindible, pero introduce cierto margen de error (13). Uno de los problemas más frecuentes es el Allele Drop-Out (ADO), se trata cuando uno de los dos alelos de un gen no se amplifica correctamente y queda oculto en el resultado. Esto puede provocar falsos negativos por lo que puede generar situaciones bastante críticas debido a que clasificaría como sano a un embrión que sería portador de la mutación (12). A todo esto, hay que sumar otros riesgos como son los fallos de amplificación o contaminación que van a afectar a la fiabilidad del diagnóstico.

Además, muchas estrategias del PGT-M se apoyan en el análisis indirecto mediante haplotipos, lo que requiere la disponibilidad de muestras de familiares cercanos del progenitor portador. Debido a que estas muestras no siempre pueden estar disponibles, se reduce su aplicación clínica. Aunque la introducción de tecnología como la NGS han hecho posible mejorar la cantidad y la velocidad de información, esto no está libre de limitaciones prácticas debido a que se necesiten más tiempo de análisis o mayor complejidad del mismo (13).

Con respecto al PGT-SR, en la actualidad, hay ciertas mutaciones que no se pueden detectar como pequeñas delecciones, duplicaciones o alteraciones cromosómicas complejas. Sin embargo, se han desarrollado nuevos cribados como la amplificación del genoma completo o WGA por sus siglas en inglés, que son capaces de analizar marcadores genéticos que están por todo el genoma, esto ayuda a poder realizar análisis en el genoma completo en muestras que son de pocas células o de incluso una (13).

Otra limitación importante es la presencia de mosaicismo que, aunque no representa un riesgo alto, sí existe (11).

## 2.3. Consejo genético en reproducción asistida

### 2.3.1. Rol del consejo genético

Debido a la naturaleza de estas enfermedades, es fundamental la asistencia a una consulta de consejo genético, tanto para orientar como confirmar un diagnóstico y, si es necesario, valorar las opciones y decidir cuál es la más adecuada en cada caso.

Además, el consejo genético en este tipo de situaciones es crucial debido a la carga emocional que conlleva enfrentarse a un posible diagnóstico y las decisiones que derivan del mismo. Por lo tanto, supone un acompañamiento psicológico muy importante para los pacientes, ayudando a tomar decisiones que resultan difíciles. También puede recomendar un seguimiento a familiares en riesgo.



### 3. Justificación

El CNC es un síndrome hereditario raro, con transmisión autosómica dominante, que se caracteriza por la presencia de mixomas (sobre todo cardíacos), lesiones pigmentadas en la piel y distintos tumores tanto endocrinos como no endocrinos. Aunque pueda parecer una enfermedad poco relevante por su baja frecuencia, las complicaciones que genera pueden ser muy graves y, en algunos casos, letales. Esto le da un peso clínico considerable y afecta directamente a la calidad de vida de las personas que lo padecen.

Algo e especialmente importante es que, hasta la actualidad, no se han publicado casos de uso de DGP en familias afectadas por el CNC. Esto sorprende, porque el DGP sí se ha aplicado en otras enfermedades monogénicas con un riesgo de transmisión similar. La falta de casos descritos no solo evidencia un vacío en la literatura científica, sino que también deja sin respuesta a las familias portadoras que podrían beneficiarse de esta técnica para evitar la transmisión de la enfermedad.

Es por todo ello que considero que este trabajo se justifica. No solo por la gravedad de las complicaciones clínicas, sino también porque hoy contamos con herramientas de diagnóstico molecular precisas que permiten el uso del DGP de manera fiable. Además, hay que sumar el aspecto emocional para las familias debido a que, tener la opción de optar a TRA representa una gran tranquilidad, debido a que disminuye la incertidumbre que implica la posibilidad de transmitir la enfermedad a la descendencia.

En conclusión, este trabajo pretende aportar algo nuevo en un campo donde aún no existen casos clínicos documentados y, al mismo tiempo, abrir una puerta a alternativas reproductivas que mejoren el manejo del CNC.



## 4. Objetivos

Este trabajo tiene como objetivo principal llevar a cabo una revisión bibliográfica actual, relacionada con la alteración genética asociada al CNC y su tratamiento mediante técnicas de reproducción asistida, haciendo uso de metodología de DGP. Además, se expondrá un caso clínico, en parte teórico, que permita mostrar cuál sería el procedimiento que seguir en una situación real, puesto que no se ha reportado hasta el momento un caso similar.

Entre los objetivos que se buscan con este trabajo, están:

- Llevar a cabo una revisión bibliográfica que permita describir la situación actual de la enfermedad genética asociada a la patología conocida como “Complejo de Carney”.
- Describir un caso clínico de un paciente portador de la mutación PRKAR1A, mostrando los antecedentes familiares y las características clínicas de la enfermedad.
- Explicar el tratamiento de FIV con PGT como alternativa a la prevención de la enfermedad en la descendencia, explicando todas las fases del tratamiento de reproducción asistida.
- Evaluar los beneficios y limitaciones del PGT-M para prevenir la transmisión de enfermedades monogénicas raras como el CNC.
- Revisar literatura científica sobre la utilización del niPGT que permita completar la selección de los embriones cromosómicamente euploides candidatos al estudio monogénico.



## 5. Metodología

Para la realización del trabajo, se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica recurriendo a las bases de datos más utilizadas: Pubmed, google scholar o Web of Science; atendiendo a los criterios de búsqueda establecidos y sus palabras clave. A partir de los resultados obtenidos se destacaron los artículos más relevantes, y una vez seleccionados los artículos más adecuados, se ha realizado una lectura y análisis del contenido de cada uno de ellos con el fin de destacar la información más relevante.

Esta búsqueda y selección de artículos se ha llevado a cabo imponiendo unos criterios de inclusión y exclusión. Los criterios de inclusión establecidos fueron: artículos que presenten acceso completo al texto, artículos en inglés o español, y que hayan sido publicados los últimos años.

Entre las palabras clave utilizadas se incluyeron: complejo de Carney, DGP, PGT, PRKAR1A, FIV.

Para la elaboración del caso clínico se emplearon datos obtenidos de mi parte, de mi propio historial médico y familiar. Entre los datos recopilados se incluyeron informes genéticos y médicos relacionados con mi CNC.



## 6. Caso clínico

### 6.1. Presentación del caso

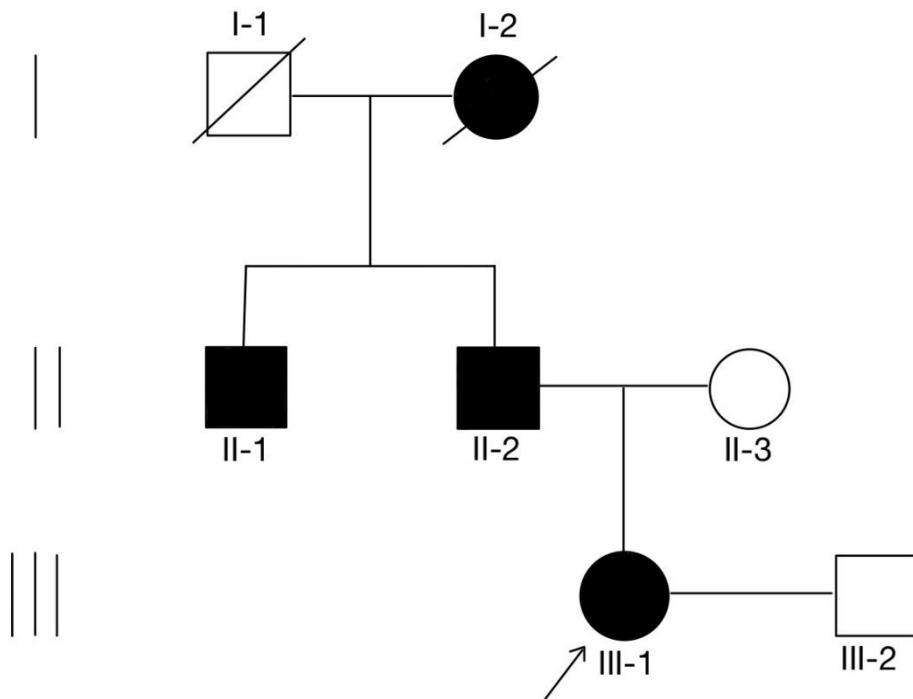
Paciente de 26 años, sin antecedentes obstétricos previos, que acude a nuestra clínica junto a su pareja con el deseo de ser padres. Ella está diagnosticada de un síndrome genético raro, el complejo de Carney, de herencia autosómica dominante. El estudio genético realizado confirmó la presencia de una mutación heterocigótica patogénica en el gen PRKAR1A, concretamente una delección de la región cromosómica 17q24.2 de aproximadamente 341.58 Kbs.

Quiere evitar la transmisión de esta enfermedad a su descendencia. La paciente presenta unos niveles normales tanto de hormona antimülleriana (AMH) como en el recuento de folículos antrales (RFA) y a nivel ginecológico no se observan alteraciones por lo que a nivel reproductivo no existe ningún obstáculo.

### 6.2. Antecedentes familiares y personales

Debido a este síndrome, la paciente ha sido operada de un mixoma cardíaco posterior a un ACV embólico y de un adenoma hipofisiario productor de GH. Posteriormente, los niveles de GH no descendieron a los niveles normales y, junto con imágenes compatibles con restos de adenoma, se decidió una segunda intervención en la que se realizó una resección transesfenoidal casi completa de la hipófisis. Debido a ello, toma eutirox 50 µg.

En la historia familiar, se recogió la presencia de un familiar de tercer grado afecto por mixoma cardíaco y uno de primer grado sin manifestaciones clínicas aparentes, pero ambos con presencia de la misma mutación heterocigótica. Esto es compatible con la transmisión autosómica dominante del síndrome. El tío paterno fue el primer miembro de la familia diagnosticado. Posteriormente, se realizó un análisis genético al abuelo para detectar de donde procede la mutación, pero el resultado fue negativo por lo que debido a la naturaleza de la muerte súbita de la abuela y los informes médicos reportados, la mutación parece heredarse por esa línea familiar. Finalmente, debido a los síntomas presentados por la paciente, tanto ella como su padre se realizaron un análisis genético para confirmar la presencia de la alteración genética. [Figura 3](#).



**Figura 3.** Pedigrí familiar. Realización propia.

### 6.3. Diagnóstico clínico y genético del paciente

La paciente presenta ya el diagnóstico de esta enfermedad con la mutación inactivante del gen PRKAR1A. El plan propuesto para la pareja será un análisis previo de compatibilidad genética para enfermedades recesivas, junto a un tratamiento de FIV que incluya el DGP mediante técnica combinada del PGT-M y PGT-A para el descarte de embriones aneuploides. [Figura 4.](#)



**Figura 4:** fases de un TRA con DGP (9).

#### **6.4. Consulta de reproducción asistida y consejo genético**

En el caso de la enfermedad que se va a tratar, al ser una enfermedad autosómica dominante, en cada embarazo hay un 50% de posibilidades de que el bebé presente la mutación en concreto. La paciente recibió asesoramiento genético acerca del riesgo de transmisión del CNC a su descendencia. Se discutieron las opciones reproductivas:

- Concepción natural y posterior análisis genético al bebé en el momento del nacimiento para tomar las medidas médicas necesarias en caso de resultado positivo.
- Diagnóstico prenatal, a la llegada de los resultados se puede tomar la decisión de continuar con el embarazo o no.
- Ovodonación.
- Tratamiento de reproducción asistida con DGP para tener las mayores posibilidades de un bebé sin la mutación. Hay que tener en cuenta que no es fiable 100% debido a que puede aparecer mosaicismo y que las células que se extraigan en la biopsia no sean representativas de la totalidad del embrión.

La paciente decide elegir la opción del DGP y, debido a la gravedad del síndrome y que cumple con el punto propuesto por la ley 14/2006, del 26 de mayo de ser “de aparición precoz y no susceptibles de tratamiento curativo posnatal” se opta por confirmar que es necesario pedir la autorización de la CNRHA y aportar toda la documentación y consentimientos solicitados por el laboratorio de genética.

De esta forma, con los datos proporcionados y las pruebas realizadas, se decide realizar un tratamiento de FIV con ICSI y posterior biopsia de los embriones en estado de blastocisto.

Para la obtención de ovocitos mediante la estimulación ovárica hay varias opciones: ciclo natural, estimulación ovárica, mild stimulation.

#### **6.5. Tratamiento propuesto: FIV con DGP**

##### **6.5.1. Estimulación ovárica y obtención de ovocitos**

La estimulación ovárica controlada es la opción más utilizada en reproducción asistida. La respuesta ovárica a esta estimulación está directamente relacionada con la reserva ovárica de la paciente. Hay ciertos marcadores como AMH y RFA que nos pueden ayudar a conocer la reserva ovárica de la paciente y, de esta forma, predecir si

va a presentar una respuesta normal, baja o muy alta; con esta última se predice el síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) (16). En el caso del marcador AMH tiene una ventaja ya que presenta una mínima variación durante y entre ciclos.

Para el ciclo de estimulación ovárica, se deben realizar unos pasos (16):

- **Supresión hipofisiaria:** se pueden utilizar análogos (agonistas o antagonistas) de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) que bloquea el eje hipotálamo-hipófisis-ovario. Si la paciente no tiene riesgo de presentar SHO se puede utilizar el protocolo largo con agonistas ya que se induce la ovulación con la hormona gonadotropina coriónica humana (hCG). Si hay peligro de SHO, protocolo corto con antagonistas debido a que para inducir la ovulación se puede utilizar después hCG o agonistas. En el caso de la paciente, no hay indicios de SHO, por lo que se opta por el protocolo largo con agonistas.
- **Estimulación ovárica:** se administra a la paciente gonadotropinas exógenas que favorezcan el crecimiento de la mayor cantidad de folículos.
- **Inducción de la ovulación:** mediante control ecográfico, se mide el tamaño de los folículos. Cuando se observen dos o tres folículos de alrededor de 18mm y unos niveles de estradiol (E2) de alrededor de 200-300pg/ml por folículo, se induce la ovulación con hCG.

Si esta paciente cuenta con unos niveles de RFA y una AMH adecuados, se puede estimar el bajo riesgo de SHO, por lo que se puede elegir el tratamiento largo con agonistas de la GnRH. A mitad de la estimulación se hace un control ecográfico para ver el crecimiento de los folículos y por si hay que ajustar la dosis. Si se elige este tratamiento, se induce la ovulación con hCG 34-36 horas antes de la punción.

En el caso de esta paciente, realiza una respuesta normal a la dosis de medicación administrada (gonadotropinas 150-200 IU) por lo que se pueden esperar alrededor de 10-15 ovocitos.

Durante el tratamiento se ha llevado un control exhaustivo de los niveles tiroideos.

### **6.5.2. ICSI y biopsia embrionaria**

Para poder realizar el DGP correctamente, se tiene que realizar ICSI para fecundar a los ovocitos debido a que, de esta manera, evitamos el riesgo de que el material genético de los espermatozoides pueda contaminar la muestra del embrión.

Se realiza el ICSI en todos los ovocitos maduros obtenidos tras la punción ovocitos. 24 horas después se evalúa la fecundación y tan solo se cultivarán a blastocisto aquellos ovocitos correctamente fecundados.

### **6.5.3. Análisis genético de embriones**

A continuación, los embriones se cultivan mediante tecnología time lapse (Geri® Time lapse) hasta el estadio de blastocisto, siendo biopsiado una pequeña parte del TE de todos aquellos embriones evolutivos. Los embriones biopsiados son vitrificados a la espera de los resultados genéticos. El documento que hay que llenar para enviarlo al laboratorio que realiza el análisis genético se puede ver en [Anexos](#).

En el caso de contar con algún embrión genéticamente normal, se programa la transferencia del embrión a partir de la preparación endometrial en ciclo natural o sustituido.

### **6.5.4. Selección y transferencia embrionaria**

A la llegada de los resultados 15 días después, los embriones que han dado positivo en la mutación o presentan algún tipo de aneuploidía se descartan. Los embriones con resultado negativo para esta mutación y ausencia de aneuploidías serán los candidatos para la transferencia.

## **6.6. Resultado final y seguimiento**

La paciente se realiza su primera transferencia y unos días después se confirma el embarazo a partir de una prueba de embarazo en sangre, confirmada la gestación clínica semanas después mediante ecografía vaginal para la observación del saco embrionario gestacional.



## 7. Discusión

El caso clínico presentado hace referencia a una situación que nunca se había descrito ya que se trata de la posibilidad de realizar DGP en familias con CNC que, al tratarse de una enfermedad rara, el DGP puede convertirse en una herramienta de prevención, teniendo en cuenta la gravedad de algunas manifestaciones clínicas.

Al revisar la literatura, se observa que la mayoría de los trabajos se han centrado en la descripción clínica, la genética del síndrome o el seguimiento de pacientes ya diagnosticados. Sin embargo, prácticamente no se han encontrado referencias que incidan sobre el ámbito reproductivo y la prevención de su transmisión a la descendencia. En este sentido, creo que este trabajo aporta algo novedoso ya que demuestra que las TRA pueden incorporarse en la estrategia para prevenir esta enfermedad, como ya ocurre en otras enfermedades raras con un patrón de herencia similar.

También hay que tener en cuenta las limitaciones, ya que es evidente que un solo caso no basta para establecer conclusiones generales. Por otro lado, el acceso a estas técnicas no es fácil, debido a que no es un proceso solo clínico, sino que tiene una gran carga emocional.



## 8. Conclusiones

El CNC, pese a su baja prevalencia, tiene un gran impacto clínico debido a las complicaciones graves que puede ocasionar. Al conocerse el gen principal implicado en esta enfermedad, el DGP puede utilizarse como una estrategia preventiva.

Se puede aplicar el DGP, lo que supone un hecho relevante ya que nunca se había descrito en esta enfermedad. Esto no solo tiene un valor clínico, sino también personal y emocional, pues ofrece a las familias opciones reproductivas seguras y la tranquilidad de reducir el riesgo de transmisión.

El rol del consejo genético es esencial en este proceso ya que ayuda a comprender la información y a tomar la mejor decisión para los pacientes.

Es cierto que es un único caso clínico por lo que no es suficiente para tomar decisiones, pero sí sirve como precedente para futuras aplicaciones en esta y en otras enfermedades raras.

Como conclusión general, este trabajo pone de manifiesto que la prevención es importante y El DGP puede ser una alternativa viable para quienes padecen el CNC. Además, aporta un punto de partida y genera evidencia, que puede servir de base a futuros trabajos para el manejo reproductivo de enfermedades raras.



## 9. Bibliografía

1. Gutiérrez-Restrepo J, Aguilar-Londoño C, Prieto-Saldarriaga C. Complejo de Carney: reporte de un caso y revisión de la literatura\*. *Iatreia*. 2022;35(2):183-92.
2. Kamilaris CDC, Faucz FR, Voutetakis A, Stratakis CA. Carney Complex. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 14 de noviembre de 2018;127:156-64.
3. Vindhya MR, Elshimy G, Haq N, Elhomsy G. Carney Complex. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [citado 3 de mayo de 2025]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507877/>
4. Losada Grande EJ, Al Kassam Martínez D, González Boillos M. Complejo de Carney. *Endocrinol Nutr*. 1 de junio de 2011;58(6):308-14.
5. Kaltsas G, Kanakis G, Chrousos G. Carney Complex. En: Feingold KR, Ahmed SF, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, et al., editores. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000 [citado 27 de agosto de 2025]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279117/>
6. (PDF) Nature of hormone receptors. En: ResearchGate [Internet]. [citado 15 de agosto de 2025]. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/323629791\\_Nature\\_of\\_hormone\\_receptors](https://www.researchgate.net/publication/323629791_Nature_of_hormone_receptors)
7. MacDonald SA, Pagana KD, Pagana TJ, Pagana TN. *Pagana's Canadian Manual of Diagnostic and Laboratory Tests - E-Book: Pagana's Canadian Manual of Diagnostic and Laboratory Tests - E-Book*. Elsevier Health Sciences; 2022. 1235 p.
8. Dimitrovska M, Plaseska-Karanfilska D, Gogusev JK, Milenkovic T, Bozhinovski G, Dimitrovski C. Male Infertility associated with a Novel PRKAR1A Mutation in Carney Complex. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*. 1 de septiembre de 2024;17:11795514241293073.
9. Albujia MH, Al-Ghedan M, Dakshnamoorthy L, Pla Victori J. Preimplantation genetic testing for embryos predisposed to hereditary cancer: Possibilities and challenges. *Cancer Pathog Ther*. 1 de enero de 2024;2(1):1-14.

10. Martínez Moro Á, Gaitero Martínez A, Moreno E, Martín J, Hebles Duvison M, Barranquero Gómez M, et al. Reproducción Asistida ORG. 2024 [citado 21 de mayo de 2024]. ¿Qué es el diagnóstico genético preimplantacional o DGP? Disponible en: <https://www.reproduccionsistida.org/diagnostico-genetico-preimplantacional-dgp/>
11. PREIMPLANTATION GENETIC TESTING AND BIOPSY TECHNIQUES [Internet]. Revista Asebir. 2018 [citado 3 de agosto de 2025]. Disponible en: <https://revista.asebir.com/preimplantation-genetic-testing-and-biopsy-techniques/>
12. Simpson JL. Preimplantation Genetic Diagnosis (PGD) for Heritable Neoplasia. J Natl Cancer Inst Monogr. 1 de marzo de 2005;2005(34):87-90.
13. Giuliano R, Maione A, Vallefuoco A, Sorrentino U, Zuccarello D. Preimplantation Genetic Testing for Genetic Diseases: Limits and Review of Current Literature. Genes. 17 de noviembre de 2023;14(11):2095.
14. Voros C, Darlas M, Athanasiou D, Athanasiou A, Athanasiou A, Bananis K, et al. Evaluation of the Effectiveness and Accuracy of Non-Invasive Preimplantation Genetic Testing (niPGT) Compared to Invasive Embryo Biopsy. Biomedicines. agosto de 2025;13(8):2010.
15. Jefatura del Estado. Ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre técnicas de reproducción humana asistida [Internet]. Sec. 1, Ley 14/2006 may 27, 2006 p. 19947-56. Disponible en: <https://www.boe.es/eli/es/l/2006/05/26/14>
16. Jirge PR, Patil MM, Gutgutia R, Shah J, Govindarajan M, Roy VS, et al. Ovarian Stimulation in Assisted Reproductive Technology Cycles for Varied Patient Profiles: An Indian Perspective. J Hum Reprod Sci. 2022;15(2):112-25.

## 10. Anexos

Espacio reservado para su uso por IGENOMIX

### Petición de PrePGT-M (Enfermedades monogénicas)

Los campos señalados con (\*) son de obligatoria cumplimentación para la realización del test

Authorised: 22-Feb-2023} Title: PrePGT-M - Requisition Form (Spanish Version) | Index: SPA\_L\_F\_PGD\_010\_ES | Version: 1.2 | Authorised By: diana valbuena | Authorised: 22-Feb-2023}

#### \*TEST SOLICITADO

Por favor, indicar el tipo de Test:

- PrePGT-M para mutaciones comunes  
 PrePGT-M para mutaciones no comunes

#### INFORMACION DE LA CLÍNICA

\*Clínica: \_\_\_\_\_ Fecha de solicitud del test: \_\_\_\_\_

\*Nombre del doctor: \_\_\_\_\_ \*Mail entrega de resultados: \_\_\_\_\_

#### \*INFORMACION DE PACIENTES

NHC: \_\_\_\_\_  
 Nº Consulta: \_\_\_\_\_

Nombre Mujer: \_\_\_\_\_ Fecha de nacimiento: \_\_\_\_\_

Nombre Hombre: \_\_\_\_\_ Fecha de nacimiento: \_\_\_\_\_

#### Enfermedad/Gen:

Paciente (Mujer) Estado Enfermedad:  Tiene la enfermedad  Portadora  No es portadora  
 Paciente (Hombre) Estado Enfermedad:  Tiene la enfermedad  Portador  No es portador

#### \*INFORMACIÓN DE OTROS MIEMBROS DE LA FAMILIA (Sólo en el caso en que se envíen muestras)

1. Nombre: \_\_\_\_\_ Estatus Clínico: \_\_\_\_\_ NHC: \_\_\_\_\_  
 Fecha de nacimiento: \_\_\_\_\_ Relación familiar: \_\_\_\_\_
2. Nombre: \_\_\_\_\_ Estatus Clínico: \_\_\_\_\_ NHC: \_\_\_\_\_  
 Fecha de nacimiento: \_\_\_\_\_ Relación familiar: \_\_\_\_\_
3. Nombre: \_\_\_\_\_ Estatus Clínico: \_\_\_\_\_ NHC: \_\_\_\_\_  
 Fecha de nacimiento: \_\_\_\_\_ Relación familiar: \_\_\_\_\_
4. Nombre: \_\_\_\_\_ Estatus Clínico: \_\_\_\_\_ NHC: \_\_\_\_\_  
 Fecha de nacimiento: \_\_\_\_\_ Relación familiar: \_\_\_\_\_

Comentarios: \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

Muestras pendientes de envío: SI  NO

Por favor, especificar: \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

#### Autorización del médico

Certifico que la información del paciente y del médico prescriptor en esta solicitud es correcta según mi conocimiento y que he solicitado el test arriba indicado con base en mi criterio profesional de indicación clínica. He explicado las limitaciones de este test y he respondido cualquier pregunta con criterio médico. Entiendo que Igenomix pueda necesitar información adicional y acepto proporcionar esta información si es necesario.

Firma del médico: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_