

LA CONSULTA GENÉTICA: ¿POR QUÉ Y CUÁNDO?

Palabras clave: asesoramiento genético, herencia, gen.
Key words: genetics counseling, inheritance, gene.

La genética médica fue reconocida a principios del siglo XX donde muy pocos confiaban en que los especialistas pudieran estudiar muchos casos. Hoy, se ha transformado en pieza clave de equipos de salud que reciben, diagnostican y tratan enfermedades más o menos frecuentes. Este especialista no se limita al análisis de casos individuales, las familias son su material de estudio y el asesoramiento de toda la hermandad con riesgo o no de enfermar son su objetivo final.

Al presente el avance de los métodos de diagnóstico respaldan los criterios clínicos surgidos del interrogatorio, la observación de la genealogía y el examen físico. Hay aún un gran número de enfermedades en las que no puede certificarse el diagnóstico molecular y sigue siendo la experiencia clínica y el estudio bibliográfico detallado lo que avala ese diagnóstico del especialista en genética médica.

Las consultas son variadas e incluyen a personas desde antes de nacer hasta la edad adulta y las etiologías de las enfermedades pueden ser causa de la anormalidad de un único gen, un cromosoma o de la combinación de múltiples genes sumados a factores del ambiente.

Así como han avanzado aceleradamente las técnicas diagnósticas se espera que en poco tiempo contemos con herramientas que nos permitan tratamientos personalizados para tratamiento de enfermedades raras y comunes solucionando problemas de salud pública y logrando el bienestar de los pacientes que las padecen.

Medical genetics was recognized in the early twentieth century where very few people trusted that specialists could study many different cases. Today, they have not only become key pieces of health teams, but also take in, diagnose and treat more or less frequent illnesses. This specialist is not limited to the analysis of individual cases, entire families are their study material and counseling the whole fraternity at risk and not to become ill, is their ultimate goal.

At present the advance of diagnostic methods support the clinical criteria arising from the interrogation, the observation of the genealogy and the physical examination. There are still a large number of diseases in which the molecular diagnosis cannot be certified and the clinical experience and the detailed bibliographic study still support the diagnosis of the specialist in medical genetics.

The medical consultations are varied and include people from before birth to adulthood and the etiologies of diseases may be the cause of the abnormality of a single gene, a chromosome or the combination of multiple genes added to environmental factors.

Just as the diagnostic techniques have advanced rapidly, it is hoped that in a short time we will have tools that allow us to offer personalized treatments for the treatment of rare and common diseases, solving public health problems and achieving the well-being of patients who suffer from them.

■ INTRODUCCIÓN

Los inimaginables desarrollos tecnológicos de las últimas décadas han permitido un avance muy importante en temas relacionados con la genética. En la parte humana de esta disciplina la identificación de alrededor de 30000 genes y los avances en técnicas de diagnóstico molecular han permitido dar respuestas a numerosos enigmas de sa-

lud. La difusión de estos avances y sus beneficios para el diagnóstico de enfermedades traspasan el consultorio médico y están al alcance de las pantallas y las páginas de divulgación general.

La genética médica es una especialidad de la medicina que cada día incluye a un mayor número de profesionales dedicados a precisar los diagnósticos clínicos, a solicitar

e interpretar estudios complementarios y, lo más importante, a brindar asesoramiento genético a la persona que consulta y a su familia.

Los pacientes que recibe en consulta un médico genetista son muy variados e incluyen desde el estudio del niño por nacer y los nacidos con malformaciones hasta el seguimiento intergeneracional de diversas enfermedades.

■ María Inés Echeverría

Instituto de Genética. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Cuyo

Email: miecheve@fcm.uncu.edu.ar

En países desarrollados el diagnóstico y el impacto causada por las enfermedades genéticas en cuanto a la morbimortalidad resultan prioritarios para encarar programas de salud pública. Si bien las enfermedades genéticas son consideradas enfermedades raras porque aparecen con una frecuencia menor a una de cada 2000 personas, su potencial efecto discapacitante las lleva a llamar la atención de los expertos en salud pública.

La bibliografía coincide en afirmar que alrededor del 3% de los niños recién nacidos presenta una enfermedad genética, alrededor de un 8% de la población tendrá alguna anomalía o enfermedad relacionada con la genética antes de los 25 años y la tercera parte de la población adulta padece enfermedades crónicas relacionadas con factores genéticos.

■ ¿QUÉ ES EL MATERIAL GENÉTICO?

Para comprender la patología que estudia un médico genetista debemos conocer algunos conceptos básicos sobre la información genética que poseemos.

La mayor parte de la información genética está contenida en el núcleo de cada una de las células que componen el organismo, en una molécula denominada ADN. Este ADN está fraccionado en unidades de diferente longitud llamados cromosomas.

La mayoría de las células pasa sucesivamente por dos estadios. O se encuentra en el momento en que se ocupa de organizar la síntesis de productos proteicos o se encuentra en la tarea de dividirse en dos células idénticas resultantes de la célula original.

ADN es la sigla que identifica al ácido desoxiribonucleico, ácido que representa la información genética como una clave que permite funcionar a los seres vivos y que se transmite a través de las generaciones.

Esta molécula es un código que funciona como guía de instrucciones para sintetizar cada uno de los productos que fabrica cada célula.

La información noble contenida en el ADN está representada en los genes. Estos genes representan alrededor del 5% de esa larga cadena. El 95% restante del ADN no contiene este material noble y no se le conocen aún funciones bien definidas.

En la especie humana un número de 25000 genes son las unidades funcionales encargadas del traspaso de rasgos hereditarios entre generaciones sucesivas. El resto de los genes regulan la expresión de los primeros.

Un gen puede definirse como la unidad que se requiere para sintetizar una macromolécula que cumple una función celular específica. El gen actúa como un código de barras que representa un mensaje que será llevado por un intermediario fuera del núcleo donde se encuentra la mesa de trabajo en la que este mensaje será descifrado y transformado en productos proteicos para el normal funcionamiento de la misma célula o deberá cumplir funciones fuera de ella.

Este ADN no está libre en el núcleo de las células sino que se encuentra formando complejos con proteínas para producir lo que se conoce como cromatina. Esa cromatina se encuentra muy laxa cuando la célula está ocupada en la síntesis de proteína y se condensa muy fuertemente para formar estructuras llamadas cromosomas en el momento

en que la célula va a dividirse. La condensación resulta muy importante en el momento de la división celular.

En el periodo celular que transcurre entre las divisiones celulares los cromosomas están extendidos dentro del núcleo y durante la división celular cada molécula de ADN se enrolla y condensa al máximo, momento en el cual los cromosomas individuales se hacen visibles al microscopio óptico.

En la especie humana los cromosomas se presentan en condiciones normales en número de 46. Esto es, 23 pares. Cada miembro de un par proviene de un progenitor y los cromosomas del mismo par se llaman cromosomas homólogos. Por tener una dosis doble de material genético la especie humana es una especie diploide. Veintidós de ellos se llaman cromosomas autosómicos o autosomas y el par número 23 corresponde a los cromosomas del par sexual. Los autosomas contienen genes que codifican para los mismos caracteres.

Los cromosomas del par 23 son el X y el Y. En los individuos de sexo femenino el par está constituido por dos cromosomas X y en el sexo masculino por un cromosoma X y un cromosoma Y. Es decir, los pares sexuales serán XX y XY en mujeres y varones cromosómicamente normales.

Los cromosomas no contienen la misma cantidad de material genético. Hay cromosomas con gran número de genes, miles, y cromosomas con pocos genes. Esto se corresponde con que hay cromosomas grandes, medianos y pequeños. También la forma de los cromosomas vistos en el microscopio varían y esto depende de la localización de una estructura especial que se llama

centrómero. Según dónde se ubique el centrómero reconocemos a los cromosomas como metacéntricos, submetacéntricos, acrocéntricos y telocéntricos.

■ ¿QUÉ PARTICULARIDAD TIENE LA ENTREVISTA DE UN MÉDICO GENETISTA?

Además de los datos recogidos por un médico general, el genetista especialmente interroga al probando o a sus acompañantes sobre lo siguiente: ¿hay más afectados en la familia?, ¿hay consanguinidad?, ¿la enfermedad afecta a ambos sexos?, ¿cómo evoluciona la patología?, ¿qué estudios se han realizado?, ¿cuáles son las expectativas que tiene la familia respecto a la enfermedad?

Cada una de estas preguntas tiene su justificación. Por ejemplo, el saber si de uniones consanguíneas han nacido hijos enfermos orienta hacia un mecanismo de herencia o el conocer acerca de las expectativas de la familia frente a la enfermedad en cuestión orientará hacia el modo en que deberá plantearse el asesoramiento genético.

Además de interpretar estudios comunes como análisis de laboratorio regular, estudios radiográficos y otros estudios de imágenes el genetista debe solicitar e interpretar estudios particulares propios de su especialidad.

En general, las consultas que recibe un médico genetista son de pacientes que presentan enfermedades de causa monogénicas, cromosómicas o multifactoriales.

Si bien toda historia clínica requiere de los antecedentes familiares, es el médico genetista quien profundiza en el interrogatorio sobre la familia. Y la genética ha sintetizado el dibujo de las familias asignan-

do símbolos, líneas y disposiciones espaciales que le permiten al entendido interpretar, con la observación de este esquema, modos de transmisión de enfermedades y riesgos de recurrencia de quien consulta y de los demás integrantes de la hermandad.

A lo largo de la historia ha variado el modo de dibujar las genealogías. Se iniciaron colocando los nombres o imágenes de los integrantes de la hermandad como ramas de un árbol

tal lo muestra la figura 1 que ilustra la familia de la reina Victoria de Inglaterra.

Para la elaboración de la genealogía se usan símbolos estándar convenidos mundialmente. En la historia familiar se incluyen tres generaciones constatando los datos relevantes de sus integrantes. Las mujeres se representan con un círculo y los varones con un cuadrado. Los símbolos se unen con líneas horizontales o verticales que, según



Figura 1: Genealogía de la reina Victoria de Inglaterra.

dónde se marquen, indicarán matrimonio, hermandad o paternidad.

El uso de números romanos o arábigos indica el número de generación o su ubicación cronológica en la hermandad. De este modo, cada individuo tiene su propia identificación. Una flecha identifica al probando o caso índice que es quien motiva la consulta genética. Éste puede ser un individuo enfermo o uno sano que desee consultar sobre riesgo de enfermar o de tener hijos enfermos, entre otros motivos.

■ ENFERMEDADES MONOGÉNICAS

Hablamos previamente del significado del término gen y lo comparamos con un código de barras. Si ese código es correcto, al ser descifrado el producto sintetizado resultará normal. Los genes pueden tener variantes y esas formas alternativas se llaman alelos.

Entre los individuos de una especie hay múltiples variantes entre los genes y eso es, en parte, lo que hace que seamos individuos diferentes.

En ocasiones, esos alelos diferentes codifican para proteínas anormales y eso causa enfermedad. Ese cambio "dañino" en el código genético se llama mutación y es el resultado de la falta de reparación que se produce en la copia del ADN.

Entonces, si el código tiene un error, el producto resultante también será equivocado. Si este producto es una proteína con determinada función y el resultado es que la función no se cumpla adecuadamente, en la mayoría de los casos, aparecerá una enfermedad.

Si la mutación está presente en óvulos o espermatozoides el error se transmitirá a la descendencia. Existen

más de 6000 enfermedades causadas por mutaciones monogénicas.

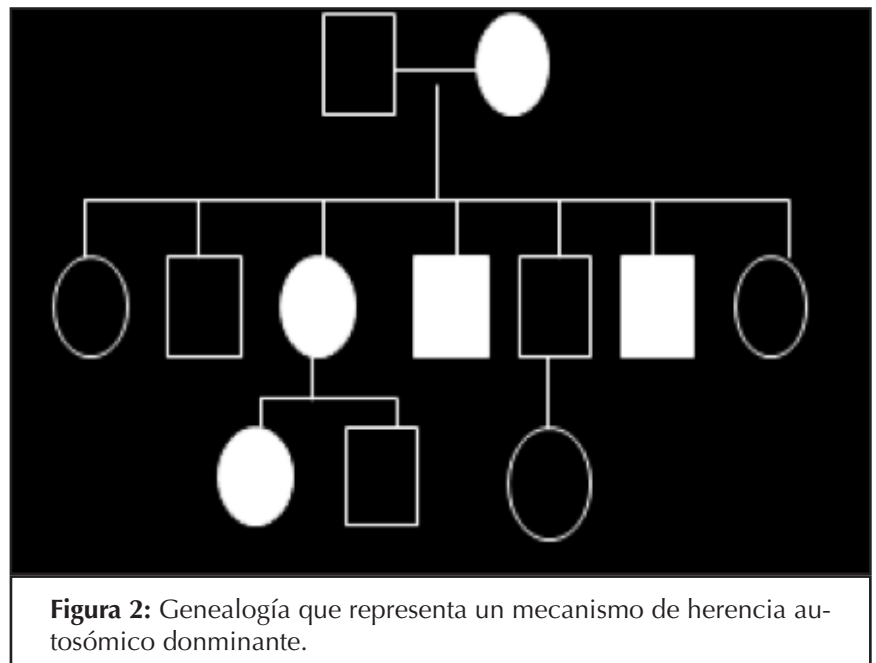
Hay diferentes tipos de enfermedades genéticas hereditarias. Cuando las enfermedades están relacionadas al defecto de un gen se llaman monogénicas. Entre las enfermedades monogénicas se encuentran las de herencia autosómica dominante. Representan más de la mitad de las enfermedades monogénicas y ocurren cuando la mutación está ubicada en un alelo ubicado en cromosomas autosómicos y afecta a uno solo de los alelos, es decir, al alelo mutado heredado de un único progenitor.

Al analizar las genealogías de familias afectadas por este tipo de enfermedades se observa que aparecen afectados en cada generación, que los afectados pueden tener hijos sanos e hijos igualmente afectados, que los individuos sanos tienen hijos sanos. Estas características, con sus excepciones, son propias de las enfermedades causadas por mutaciones de alelos autosómicos y dominantes. Figura 2. Un ejemplo de este mecanismo de herencia es la forma de enanismo conocida como

acondroplasia.

Cuando una mutación afecta a los dos alelos de un mismo gen no habrá producción proteica normal y el portador de esta doble mutación resultará afectado. Cada una de las mutaciones han sido heredadas de cada progenitor. En estas formas de herencia los padres de los afectados son portadores sanos de la mutación pues la poseen en sólo uno de sus alelos. Cuando de un matrimonio nació un hijo afectado el riesgo de recurrencia para cada futura gestación es de 25%. Los afectados pueden ser varones o mujeres. Es probable que la enfermedad aparezca sólo en una generación. Un ejemplo de esta forma de herencia es el albinismo.

Al hablar de genealogía se presentó el árbol genealógico de la Reina Victoria. Ella era portadora sana de una mutación en el gen que codifica para el factor VIII de la coagulación. (Fig. 3) Ese gen se ubica en el cromosoma X. Cuando un varón hereda de su madre el cromosoma X con la mutación no podrá fabricar dicho factor de la cadena de coagulación y sangrará frente a trau-



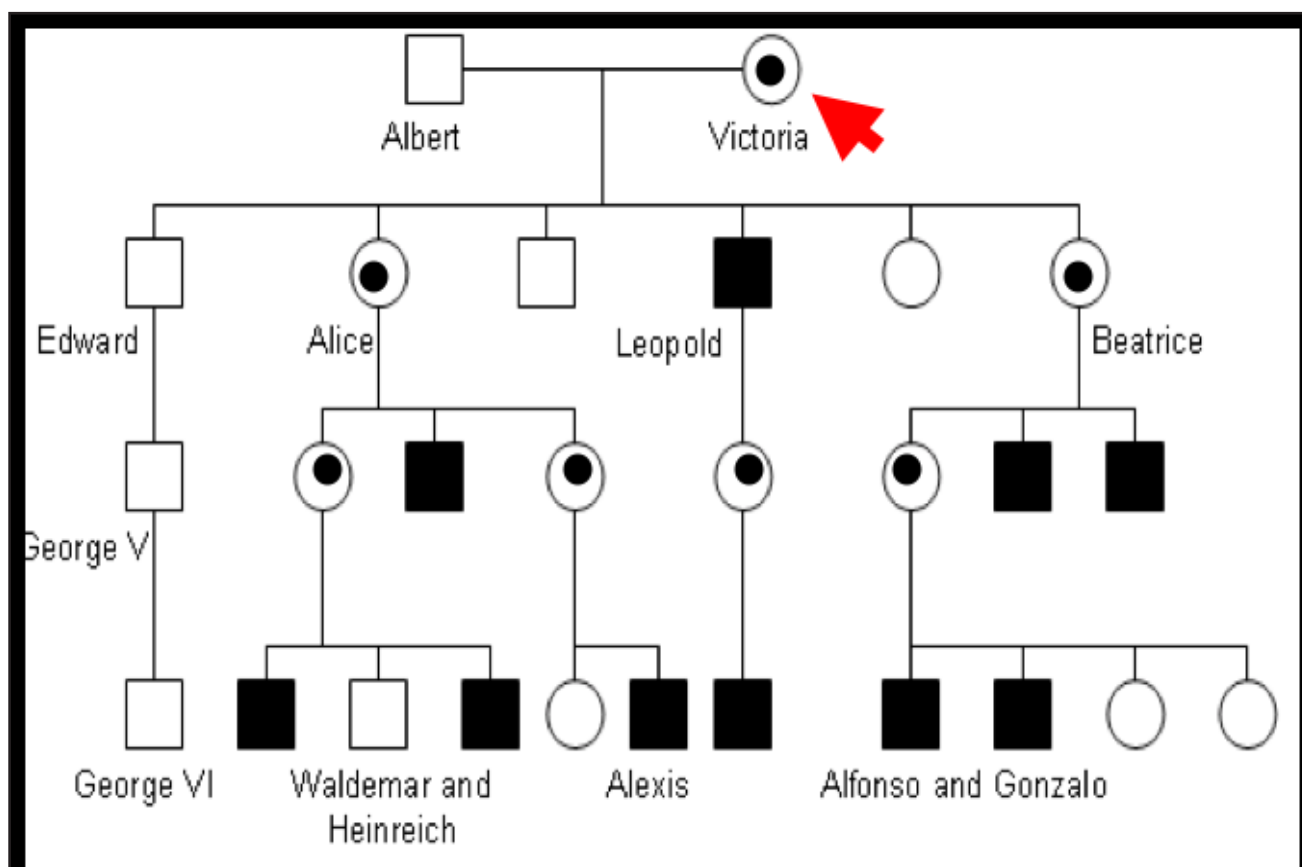


Figura 3: Genealogía de la reina Victoria que permite reconocer enfermos y portadoras ciertas de la mutación del gen de la hemofilia.

matismos menores. Antiguamente esta enfermedad causaba la muerte en muchos casos pues no había un tratamiento adecuado. Hoy los varones enfermos reciben tratamiento que minimiza los síntomas. Estas enfermedades cuyas mutaciones se encuentran en el cromosoma X enferman a los varones que tienen en su par de cromosomas sexuales un X y un Y. Las mujeres con dos cromosomas X pueden ser portadoras pero casi nunca enfermas pues para eso se requiere de la mutación de ambos alelos lo que es poco probable.

¿Qué ocurre cuando la mutación sucede en células diferentes a las gametas? Un ejemplo de esto es lo que ocurre con los tumores. Por ejemplo una célula que pierde el control en la velocidad de divisiones, es decir se pierde el control en el ciclo celular, puede dividirse con una frecuen-

cia inusitada y generar un tumor. Éste es uno de los orígenes de los tumores somáticos. Cuando la mutación ocurre en una célula somática no se hereda a la descendencia sino que afecta sólo a quien ha sufrido esa falla en la reparación del ADN en un tejido.

■ ¿QUÉ ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS PERMITEN DIAGNOSTICAR LAS ENFERMEDADES MONOGÉNICAS?

Existen técnicas de análisis sencillos como el diagnóstico indirecto de la mutación. Ejemplo de ello es el dosaje del factor VIII de coagulación o técnicas de las más sofisticadas como es la lectura completa del gen a través de un equipamiento especial, técnica llamada secuenciación. Entre ambos estudios hay otros de diferente complejidad que

descubren mutaciones puntuales o la pérdida de fragmento de genes.

No se cuenta en nuestro país con posibilidades para el diagnóstico de todas las enfermedades monogénicas para las que hay metodología específica sino para un grupo de ellas. Sin embargo, es relativamente sencillo el envío de material a distintos puntos del mundo donde el diagnóstico de un mayor número de patologías es posible con resultados confiables.

Igualmente existe muchas enfermedades monogénicas para las que aun no se cuenta con técnicas moleculares que certifiquen el diagnóstico y para estos casos al presente nos valemos de la evaluación clínica.

¿A quiénes se pueden realizar los estudios moleculares? Los en-

fermos son los primeros candidatos para realizar los estudios confirmatorios en casos de enfermedades autosómicas dominantes y recesivos. También pueden realizarse a los posibles portadores de enfermedades autosómicas y recesivas, a las madres de pacientes con enfermedades ligadas al cromosoma X y a las hermanas de estos pacientes para confirmar el estado de posibles portadoras.

■ ENFERMEDADES CROMOSÓMICAS

Como se dijo previamente, además de la función de síntesis proteica la célula tiene la misión de dividirse. Lo hace a través de dos procesos: mitosis y meiosis. La primera ocurre en las células de nuestro cuerpo copiando a modo de clonación la información genética y generando células idénticas a la célula originaria. El proceso de meiosis es más complejo, ocurre en el tejido gonadal y tiene entre sus objetivos la de reducir la información genética a la mitad. De tal manera que las células resultantes de la meiosis no tendrán 46 cromosomas sino que su número normal será de 23. La meiosis ocurre en las gonadas y, en ocasiones, la división reduccional no es correcta resultando en gametas con mayor o menor número cromosómico. Este exceso es letal en la mayoría de los casos cuando esta gameta es fecundada. Lo mismo ocurre en la mayoría de los casos en que un par cromosómico es incompleto.

El ejemplo más frecuente de aberraciones cromosómicas es el niño que nace con síndrome de Down que tiene tres cromosomas del par 21 en lugar de los dos que debiera tener un recién nacido normal. Esta situación anormal se denomina trisomía.

El especialista en citogenética

analiza los cromosomas observando tamaño, forma y aspectos particulares que se observan luego de la aplicación de técnicas de tinción especial.

El estudio de cariotipo permite diagnosticar aberraciones numéricas en las que el número cromosómico difiere de los 23 pares y también permite observar cuando hay cambio de lugar de porciones cromosómicas lo que se llama translocación o cuando falta o sobra material en un cromosoma.

A veces estas aberraciones estructurales en los recién nacidos son producto de la división anómala de aberraciones cromosómicas balanceadas presentes en alguno de los progenitores. En estos casos el estudio de cariotipo deberá ampliarse a los miembros de la hermandad con riesgo de tener la aberración balanceada pues los portadores tendrían riesgo de tener hijos igualmente afectados.

■ ENFERMEDADES MULTIFACTORIALES

Alrededor de un 10% de las hospitalizaciones y muertes infantiles son causadas por enfermedades relacionadas con la genética. Aunque, si somos estrictos, una gran mayoría de las enfermedades están relacionadas con factores genéticos.

Las consultas médicas de los adultos incluyen en su mayoría por enfermedades como hipertensión, cardiopatía, asma, diabetes y trastornos psiquiátricos, todas estas patologías están relacionadas con factores genéticos ciertos. Estas enfermedades que, en su mayor porcentaje son padecidas por los adultos y otras padecidas por los niños son entidades de herencia multifactorial.

Se conocen como enfermedades

multifactoriales a las entidades que resultan de la suma de factores genéticos y ambientales. Aparecen en las familias sin un patrón monogénico clásico como los descritos anteriormente. Resulta muy complejo definir los múltiples genes involucrados y se incluyen factores ambientales de las etiologías más diversas.

Las enfermedades mencionadas previamente son entidades multifactoriales que aparecen en la vida adulta. Complejos malformativos como cardiopatías, defectos del cierre del tubo neural o diferentes grados de fisuras labioalveolopalatinas son ejemplos de las enfermedades de origen multifactorial que observamos en el recién nacido.

En estos casos no contamos con estudios que precisen los genes involucrados y para dar el asesoramiento genético el especialista deberá aplicar los riesgos que cita la bibliografía en donde se han estudiado numerosas familias con igual patología.

■ DIAGNÓSTICO PRENATAL

Una mención especial merece los estudios a niños por nacer. El diagnóstico prenatal se ha convertido en una exigencia de los padres y la sociedad en general cuando es posible la búsqueda de signos directos o indirectos de patología genética diversa.

El obstetra que descubre un lento o un acelerado crecimiento fetal al examinar a la embarazada está haciendo diagnóstico prenatal. Es una forma de diagnóstico prenatal no invasivo como el mismo interrogatorio o el estudio ecográfico.

Desde hace pocos años es posible estudiar ADN fetal circulante en sangre materna. Este es un método no invasivo que promete para un fu-

turo cercano una simplificación en el diagnóstico de los métodos que se describen a continuación y permite analizar enfermedades cromosómicas y monogénicas.

Los métodos invasivos requieren de la toma del material embrionario o fetal a través de una punción. Puede tomarse líquido amniótico o una pequeña porción de material placentario. Con el material obtenido pueden realizarse análisis de cariotipo si está indicada la investigación de aberraciones cromosómicas o estudios de mutaciones si hubiera riesgos de que el niño en gestación padezca enfermedades monogénicas.

Si bien en manos expertas estos métodos tienen bajo riesgo de causar interrupción de la gestación las indicaciones deben ser muy precisas, deben seguir a una consulta genética en la que se explique los alcances, riesgos y beneficios del procedimiento y debe preverse el acompañamiento profesional de la familia.

■ **ASESORAMIENTO GENÉTICO**

Después de la entrevista inicial en la que ha prestado especial atención a la historia familiar el médico genetista tiene como objetivo dar asesoramiento a la familia que consulta. Antes deberá haber examinado en detalle al paciente, analizado los estudios complementarios que aportara la familia y podrá haber sugerido más análisis específicos para el diagnóstico de las enfermedades cromosómicas o monogénicas.

Con toda esta información estará en condiciones de elaborar el asesoramiento genético. Precisar el diagnóstico y establecer riesgos de recurrencia es la parte más importante a comunicar a la familia en una segunda consulta en la que se

responderán todas las preguntas que clarifiquen las dudas. Se explicará la historia natural de la enfermedad y se ofrecerá un seguimiento y reevaluación del enfermo.

A pesar de todos los recursos con que se cuenta, en muchas ocasiones no se dispone de estudios moleculares que certifiquen el diagnóstico clínico y es el estudio del caso en profundidad y la consulta con otros expertos lo que permite dar el asesoramiento a la familia.

■ **GLOSARIO**

Alelo: diferentes formas o secuencias de ADN que puede adoptar un gen en una población.

Cariotipo: presentación ordenada de los cromosomas.

Cromosoma: Cuerpo coloreado de ADN intensamente condensado que capta ciertos colorantes.

Gen: unidad elemental de la herencia. Secuencia de ADN capaz de producir una molécula funcional.

Genealogía: representación gráfica de la historia familiar donde se usan símbolos estándar de interpretación universal.

Mutación: cambio en la secuencia de bases del ADN. Error que no ha sido correctamente reparado.

Trisomía: situación especial en la que el individuo tienen una copia extra de un cromosoma en sus células.

■ **BIBLIOGRAFÍA**

Ballesta Martínez M.J. Realización e interpretación del árbol genealógico. Rev Esp de Pediatr, Clínica e investigación. 2009; 65: 25-31

Guillén Navarro E. El asesoramiento genético Rev Esp Pediatr, 2009; 65: 12-14.

Jorde, LB:Carey, JC., Bamshad, MJ. (2015) Medical genetics. books.google.com

Kimberly, M., Kelly et al. (2015) Genetic counseling content: How does it impact health behavior? Journal of Behavioral Medicine, 38, 766–776.

Kasper, Christine E. (2016) Essentials of Clinical Genetics in Nursing Practice, Second Edition Ed. Felissa R. Lashley, FAAN, FACSM.

El artículo 41 de la Constitución Nacional expresa:

Todos los habitantes gozan del derecho a un ambiente sano, equilibrado, apto para el desarrollo humano, y para que las actividades productivas satisfagan las necesidades presentes, sin comprometer las de las generaciones futuras.

Para ello, trabajamos en el Instituto de Investigación e Ingeniería Ambiental (3iA) en docencia, investigación y desarrollo tecnológico.

3iA



UNIVERSIDAD
NACIONAL DE
SAN MARTÍN



INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN E INGENIERÍA AMBIENTAL
www.unsam.edu.ar