
Actualización de Genética en Pediatría

A. Díaz de Bustamante

Bióloga genetista. Laboratorio de genética.

Hospital de Móstoles. Madrid.

Resumen

El rápido avance en genética nos está permitiendo disponer de análisis genéticos en muchas enfermedades, siendo necesario que cualquier profesional sanitario tenga una buena formación en genética, ya que será cada vez más frecuente que esté involucrado en el manejo de una enfermedad genética. En ocasiones podemos encontrarnos en la consulta ante una enfermedad en la que no se conoce el gen o las mutaciones responsables, en cuyo caso sólo podremos ofrecer un asesoramiento genético. En caso de que se conozca el gen responsable nos podemos plantear la posibilidad de hacer un análisis genético.

En este artículo se hace una revisión de los puntos a tener en cuenta antes de solicitar un análisis genético: los profesionales debemos ponernos al día en la etiología genética de la enfermedad que estamos manejando, el tipo o tipos de estudio genético necesarios, qué información me va a proporcionar el análisis genético, si los análisis a nivel clínico que se realizan satisfacen mis necesidades, la localización del laboratorio que va a realizar el análisis, las particularidades del análisis según se trate de un análisis de confirmación de sospecha clínica, predictivo, de predisposición, de portadores, prenatal, las implicaciones en otros miembros de la familia; el poder predictivo del análisis; la posibilidad de terapia o prevención; el consentimiento informado, la interpretación del análisis y el seguimiento.

Palabras clave: Genética, Análisis genéticos, Consentimiento informado.

Abstract

The rapid advance in genetics is providing genetic tests for many diseases. But it is necessary a proper training for the professionals, since they can be involved more frequently in the management of genetic diseases. Sometimes we will face a disease in which the responsible gene or mutations are not known, in that case we just will be able to offer genetic counselling. If the responsible gene is known we can request genetic test. In this paper, a review of the questions to bear in mind before requesting a genetic test is discussed: professionals must update in the genetic etiology of the disease that are handling, suitable genetic tests, information provided by the genetic test, if the available clinical tests satisfy our needs, the location of the laboratory that is going to perform the test, kind of test: confirmation of clinical suspicion, predictive, predisposition, carrier, prenatal, the implications in other members of the family, the predictive power of the test, possibility of therapy or prevention, informed consent, interpretation of the results and follow-up.

Key words: Genetics, Genetic tests, Informed consent.

Con la publicación del genoma humano y los avances en la investigación biomédica, se están produciendo cambios importantísimos en el abordaje de la enfermedad genética.

Se calcula que existen unas 8.000 enfermedades hereditarias, muy pocas de ellas debidas a la acción de un único gen. Aunque hoy sólo se dispone de tests genéticos para unos centenares, la rápida expansión del número de diagnósticos genéticos está produciendo que cada año aparezcan 10-12 enfermedades con posibilidad de diagnóstico¹. Este vertiginoso avance de la genética está planteando numerosos problemas que debemos tratar de resolver: formación de los profesionales de la salud y pacientes, legislación para evitar la discriminación genética, consejo genético, seguridad, privacidad y confidencialidad, calidad de los tests genéticos, equidad en el acceso a la tecnología, razas humanas no existen en genética, patentes, bolsa, seguros, eugenesia, costes en el sistema sanitario...

Probablemente nos encontremos en una época de la medicina-genética en que existe un desequilibrio importante entre la capacidad diagnóstica y predictiva y la capacidad preventiva o terapéutica. Esto supone una revolución en el campo de la medicina ya que los

diagnósticos van a ser cada vez con más frecuencia predictivos, siendo personas sanas las que acuden a las consultas.

Todo esto nos exige ser rigurosos y sumamente cuidadosos en todo el proceso de análisis genético, teniendo especial cuidado en temas como el consejo genético, consentimiento informado y confidencialidad.

Hasta ahora son los especialistas en genética los que han llevado las riendas, pero dado que estamos viendo que la genética forma parte de cualquier enfermedad en mayor o menor grado, es hora de que se impliquen todos los profesionales.

El pediatra tiene una posición esencial en la identificación y evaluación inicial de las enfermedades genéticas en los niños^{2,3}; en ocasiones el pediatra puede ser la primera fuente de consejo para la familia que está considerando un diagnóstico prenatal o en la que hay un feto con una enfermedad genética, por lo que debe estar familiarizado también con los principios de diagnóstico genético prenatal y saber utilizar e interpretar adecuadamente los análisis genéticos disponibles⁴.

Análisis genético

Es el análisis de DNA, RNA, cromosomas, proteínas o metabolitos con el fin de detectar alteraciones relacionadas con enfermedades genéticas.

Realmente los tipos de análisis genéticos que se manejan actualmente a nivel clínico corresponden a una visión estática del genoma. La era postgenómica, con análisis de expresión génica (cuando se expresa un gen, en que tejidos, transcripción, splicing alternativo, poliadetilación)⁵ nos permitirá estudiar el genoma con mucha más profundidad.

Aunque los análisis genéticos comparan muchas características en común con otros tipos de análisis de laboratorio, en muchos aspectos son únicos y requieren unas *consideraciones especiales*⁶: 1) La información genética es familiar: los resultados de un análisis en una persona pueden tener implicaciones en otros miembros de la familia. 2) Los riesgos de un análisis genético pueden no ser obvios porque sean psicológicos, sociales y económicos por lo que el análisis genético debe realizarse en el contexto de una consulta de genética y debe incluir consentimiento informado, interpretación del análisis y seguimiento médico y psicológico. 3) La información genética tiene con frecuencia limitado poder predictivo: nuestros genes interactúan con el ambiente de forma compleja haciendo muchas veces imposible predecir el desarrollo de la enfermedad o su severidad. 4) Muchas condiciones genéticas no tienen prevención ni terapia con lo cual la infor-

mación no va a alterar el cuidado clínico del paciente.

Una manera práctica de abordar una determinada enfermedad genética en la consulta diaria del genetista, consejero genético, médico de primaria o especialista sería ir revisando cada una de las siguientes cuestiones (basado en *genetests*⁷):

¿De qué enfermedad estamos hablando y cuál es su etiología? ¿Cuál es el análisis genético de elección para esta enfermedad? ¿Está validado el análisis para hacer diagnósticos en pacientes? ¿Qué sensibilidad y especificidad tiene el análisis genético en cuestión? ¿Con qué finalidad voy a solicitar el análisis genético? ¿Tiene utilidad clínica el test? ¿Disponemos de algún tratamiento para la enfermedad? ¿Qué aspectos éticos debo tener en cuenta? Me he decidido a solicitar el análisis genético ¿qué laboratorio elijo? ¿Debe haber un consejo antes del análisis y un consentimiento informado? ¿Qué debo enviar al laboratorio y en qué condiciones? ¿Qué datos voy a recibir con el informe? Asesoramiento genético, terapia y seguimiento.

¿De qué enfermedad estamos hablando y cuál es su etiología genética?

Debemos hacer una actualización de

conocimientos genéticos de la enfermedad.

Así recordaremos que hay mutaciones y polimorfismos:

Entendemos por *mutación* cualquier cambio en el DNA que produzca una alteración en la función de un gen y que se manifieste como enfermedad. La mayoría de las enfermedades genéticas están causadas por deleciones, sustituciones o adiciones de una sola base, pero también pueden producirse por anomalías a gran escala como deleciones de un gen entero o de varios genes, expansiones de trinucleótidos... Las expansiones de trinucleótidos, que suelen ser dinámicas, nos han explicado fenómenos como la anticipación. Varias enfermedades tienen este mecanismo mutacional: ataxias espinocerebelosas, atrofia muscular espino-bulbar, distrofia miotónica, atrofia dentatorubro palidolusiana, enfermedad de Huntington, ataxia de Friedreich, síndrome de X-frágil.

En ocasiones hay genes que sufren modificaciones, normalmente inactivación por metilación, de manera preferencial en su paso por el gameto masculino o femenino. A esto le llamamos imprinting o impronta, y da al gen una expresión monoalélica. Si por cualquier motivo, ese alelo se pierde por algún mecanismo como deleción, mutación

en el centro de imprinting o disomía uniparental, habrá una ausencia de gen que se manifestará como enfermedad. Este es el caso del síndrome de Prader-Willi entre otros.

Aquellos otros cambios que no producen enfermedad se denominan *polimorfismos*, que son la base de la variabilidad genética de la población. En concreto los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) (se estima que existe un SNP cada 1.000 bases), que hacen que cada individuo sea único, se encuentran en combinaciones que pueden indicar mayor susceptibilidad a padecer determinadas enfermedades, diferentes respuestas a la misma terapia, reacciones adversas a ciertos medicamentos.

Estos cambios en el ADN pueden ser somáticos o germinales en cuyo caso podría transmitirse a la descendencia de forma autosómica dominante, recesiva o ligada al cromosoma X. Si los cambios se encuentran en el ADN mitocondrial, la herencia sería por vía materna y tendríamos que tener en cuenta la heteroplasmia, efecto umbral, cuello de botella, variación en tejidos⁸.

Otros cambios en el ADN pueden deberse a *anomalías cromosómicas*: sus efectos en el fenotipo están relacionadas con funciones reguladoras y de dosis génica. Se encuentran en el 0,6% de

los recién nacidos. El desequilibrio que producen depende en gran medida de la extensión de la anomalía y de los genes implicados, siendo responsables del 4-28% de los retrasos mentales. Según afecten al número o a la estructura pueden ser:

- Numéricas: trisomías, monosomías, poliploidías. Se producen por procesos de no-disyunción ó endorreduplicación.

- Estructurales: deleciones, anillos, translocaciones (recíprocas, robertsonianas), inestabilidad cromosómica, fragilidad... Básicamente se producen por roturas espontáneas o provocadas por agentes externos, en las que han fallado los mecanismos de reparación celular. En ocasiones las anomalías son tan pequeñas que no las detectamos en los cariotipos

convencionales. Es lo que llamamos *anomalías cromosómicas crípticas*: se podrían considerar el punto intermedio en nivel de resolución entre las anomalías cromosómicas y las moleculares. Ejemplos clásicos son los síndromes de microdelección o síndromes de genes contiguos (Tabla I) que son tan frecuentes que los podemos encontrar en uno de cada 20 retrasos mentales. Igualmente alteraciones en las regiones teloméricas (regiones con una alta concentración de genes) se han descrito como responsables de una alta proporción de casos con retraso mental idiopático. Aunque deleciones en el final de cada cromosoma producirán fenotipos diferentes, hay elaborada una lista de items⁹ para ayudar al clínico a sospechar una anomalía subtelomérica.

Tabla I. Síndromes de microdelección o síndromes de genes contiguos

Síndrome	Delección
Prader-Willi	15q11-q13
Angelman	15q11-q13
Williams	7q11.23
Miller-Dieker	17p13.3
Wolf-Hirschhorn	4p
DiGeorge/Velocardiofacial	22q11.2
Kallmann	Xp22.3
Smith-Magenis	17p11.2

(Para los que existen actualmente sondas comercializadas)

Portadores sanos de translocaciones, inversiones en balance se detectan a partir del hijo con defectos congénitos y/o retraso mental, a partir de abortos de repetición o de forma accidental.

Podemos encontrarnos, pues, en la consulta, ante una enfermedad en la que no se conoce el gen o las mutaciones responsables, en cuyo caso sólo podremos ofrecer un asesoramiento genético. En caso de que se conozca el gen responsable nos podemos plantear la posibilidad de hacer un análisis genético.

Una herramienta muy útil en la revisión genética de la enfermedad es internet ya que dispone de versiones, actualizadas prácticamente a diario, de los mejores catálogos de enfermedades hereditarias (OMIM)¹⁰.

¿Cuál es el análisis genético de elección para esta enfermedad?

Las anomalías cromosómicas se detectan mediante el cariotipo. El cariotipo es el método más global pero a la vez más grosero. Dependiendo de la resolución que tenga éste nos permite detectar alteraciones más o menos pequeñas:

- Sin bandas: se detectan alteraciones groseras.
- Bando convencional: se detectan

400 bandas por juego haploide (cada banda 200 genes). Se encuentran anomalías cromosómicas en el 40% de los casos con retraso mental severo y en el 10% de los retrasos mentales leves.

- Bando de alta resolución: se detectan 850 bandas por juego haploide (cada banda de 10-100 genes). Es útil sobre todo en niños con malformaciones.

– Sitios frágiles y roturas cromosómicas.

Las anomalías cromosómicas crípticas que no se pueden apreciar ni con un bando de alta resolución, se resuelven con métodos de **citogenética molecular**, principalmente FISH (hibridación "in situ" fluorescente): la técnica se utiliza fundamentalmente para el diagnóstico de síndromes con microdelección conocidos, obteniéndose una resolución de menos de 1Mb e incluso hasta unos cientos de kb. No se obtiene una información global de todos los cromosomas si no de la región que nos interesa estudiar. Se basa en hacer hibridar una sonda (fragmento clonado de ADN conocido y localizado en un sitio concreto del genoma, marcado con fluorescencia) con los cromosomas del paciente y observar al microscopio las señales fluorescentes. La ausencia de señal indicará que hay delección. En la mayoría de los labo-

ratorios se utilizan sondas comercializadas por lo que una de las limitaciones de la FISH es que el síndrome tiene que ser lo suficientemente frecuente como para que compense comercializarlo.

Existen cuatro clases de sondas comercializadas: para pintado de cromosoma completo, de secuencia única, centroméricas y teloméricas. Las "painting" se utilizan en la identificación de alteraciones estructurales, las sondas de secuencia única o centroméricas de los cromosomas 13,18,21 X e Y son las que se utilizan preferentemente para descartar cromosopatías en los fetos, a partir de células en interfase, para un diagnóstico prenatal rápido. Las sondas teloméricas, para los retrasos mentales, no están disponibles en muchos laboratorios por su alto coste.

La técnica de QF-PCR (quantitative fluorescent polymerase chain reaction assay) se utiliza también, de forma menos extendida, para la detección prenatal rápida del sexo y de la mayoría de las aneuploidías.

Nuevas tecnologías como chips de DNA usando BACs (bacterial artificial chromosomes) y la aplicación de CGH (hibridación genómica comparativa) nos permitirán realizar los análisis basados en la FISH de una manera más rutinaria.

Otra técnica de FISH bastante novedosa es el spectral karyotype (SKY) que identifica los cromosomas pintados con una combinación de 5 fluorocromos mediante microscopía espectral. Aunque la resolución es baja (15Mb) es útil para identificar el origen de cromosomas marcadores y reordenamientos complejos, sin embargo la complejidad del equipo no lo hace accesible a cualquier laboratorio.

El **análisis molecular** nos permite estudiar zonas muy concretas del ADN pero con mucha resolución. El análisis va dirigido específicamente a la región del ADN que queramos investigar. Aunque un laboratorio tenga infraestructura para hacer estudios moleculares, cada enfermedad necesita una puesta a punto de técnicas con requerimientos diferentes.

Los análisis moleculares pueden ser indirectos o directos:

El análisis **directo** se utiliza cuando se conoce el gen responsable de la enfermedad y se han caracterizado las mutaciones. Las técnicas más comunmente utilizadas son: ASO (allele-specific oligonucleotide hybridization analysis), heteroduplex, Southern blot, PCR y secuenciación. En la mayoría de las enfermedades son varias las mutaciones responsables, por lo que hay que hacer un análisis para cada una de ellas. Existen kits comercializados de detección de las

mutaciones mas prevalentes para las enfermedades mas frecuentes.

El análisis **indirecto** (o de ligamiento) se utiliza cuando sólo se conoce la localización del gen, o cuando las mutaciones del gen son tan heterogéneas que sería muy laborioso el análisis directo. Se utilizan marcadores intragénicos o alrededor del gen responsable de la enfermedad para determinar su herencia en la familia. Normalmente se necesita más de un afectado en la familia para determinar qué marcador segrega con la enfermedad, y posteriormente ver la segregación en los familiares que nos interesa. Los marcadores más utilizados son: RFLPs (restriction fragment length polymorphisms), VNTRs (variable number of tandem repeats) o microsatélites.

En general las técnicas de biología molecular son todavía laboriosas y costosas, por lo que no pueden aplicarse masivamente en todos los individuos sospechosos. Un ejemplo lo constituye el síndrome del cromosoma X-frágil: es la causa hereditaria más frecuente de retraso mental, tiene un mecanismo mutacional que consiste en una expansión del triplete CGG en el 99% de los casos, pero tiene una penetrancia incompleta y una expresividad variable que le hacen tener un cuadro clínico poco definido. Es habitual que el clínico solicite el

test de fra-X en cualquier varón con retraso mental sobrecargando a los laboratorios. En la actualidad ya contamos con un test clínico de preselección de niños con sospecha del síndrome de X-frágil (Tabla II)¹¹.

La combinación de SNPs que posee un individuo puede examinarse con los biochips. Un biochip, que realmente es una matriz de material genético miniaturizado, puede llevar fragmentos de los 30.000 genes humanos ordenados en filas y en columnas, y su funcionamiento se basa en la propiedad de los genes de pegarse entre sí sólo cuando son idénticos. Al bañar el biochip con el ADN de un paciente, se puede ver de un golpe qué genes del paciente tienen una alteración de una letra respecto a los genes de referencia. Los biochips (dependiendo del material inmovilizado se denominan gene-chips, cDNA arrays, protein chips, tissue chip...) tienen muchas otras aplicaciones además del diagnóstico clínico: monitorización de la expresión génica, detección de mutaciones y polimorfismos, screening y toxicología de fármacos, detección de microorganismos, secuenciación, seguimiento de terapia, medicina preventiva. Sin embargo su desarrollo aún es reciente, hay escasa difusión de su tecnología y su utilización tiene aún un elevado coste.

Tabla II. Test clínico de preselección de niños con sospecha del síndrome x-frágil

(Fernández Carvajal I, et al. 2001)

Parámetro	0	1	2
Retraso mental (CI)	>85	70-85	<70
Historia familiar de retraso mental	No	MPF	MXMR
Facies alargada	No	Algo	Presente
Orejas grandes	No	Algo	Presente
Déficit de atención y/o hiperactividad	No	Hiperactividad	Ambos
Trastornos con conducta autista*	No	Una	Más de una

* Conducta autista: defensa táctil, lenguaje repetitivo, aleteo de manos y escaso contacto visual.

CI: cociente intelectual; MPF: alteraciones psiquiátricas en familiares de sexo femenino de origen materno;

MXMR: historia en la familia materna de retraso mental ligado al cromosoma X.

Más de 5 puntos: sospecha de síndrome de X frágil.

¿Está validado el análisis para hacer diagnósticos en pacientes?

Antes de comenzar el proceso de solicitud de un análisis, debemos tener en cuenta que el hecho de que se haya publicado la identificación de un gen como responsable de una enfermedad no implica que exista posibilidad de diagnóstico. Así podemos definir dos tipos de análisis: *Análisis clínicos (clinical tests)*: son aquellos en que se analizan las muestras y los resultados se envían al médico peticionario o al paciente con el propósito de un diagnóstico, prevención o tratamiento en el cuidado del paciente. *Análisis de investigación (research tests)*: Son aquellos en que se analizan las muestras con la intención de entender mejor la enfermedad o desarrollar un análisis clínico.

Normalmente no se dan resultados ni al paciente ni al médico peticionario.

Si para una enfermedad sólo se dispone de un test de investigación, el paciente o la familia deben saberlo y pueden optar por diferir el análisis hasta que se disponga de un test clínico.

¿Qué sensibilidad y especificidad tiene el análisis genético en cuestión?

La validez analítica del análisis viene condicionado por dos factores: *sensibilidad*: el análisis detecta las mutaciones para las que está diseñado. *Especificidad*: el análisis detecta sólo las mutaciones para las que está diseñado.

Aunque no existe ningún sistema de control de calidad en nuestro país, des-

de la administración pública, entendemos que los laboratorios con cierto prestigio controlan estos factores.

¿Con qué finalidad voy a solicitar el análisis genético?

En ocasiones se solicita el análisis genético para confirmar o descartar una enfermedad genética (o una sospecha) en un individuo sintomático. Estamos hablando de *análisis de diagnóstico*. Es importante tener un índice razonable de sospecha basado en signos clínicos y síntomas que sugieran un diagnóstico específico. En ocasiones es un análisis necesario cuando se quieren hacer estudios a otros miembros de la familia.

Los *análisis predictivos* se ofrecen a individuos asintomáticos con historia familiar de enfermedad hereditaria. Previamente debe identificarse la mutación en el familiar afectado. Pueden ser presintomáticos, cuando nos referimos a enfermedades de aparición en la vida adulta, o de predisposición, refiriéndonos fundamentalmente a enfermedades multifactoriales. Estos análisis están médicamente indicados si un diagnóstico precoz permite intervenciones que reduzcan la morbi-mortalidad o incluso en ausencia de indicaciones médicas, el análisis puede influir en la planificación de la vida por lo que se debe proporcio-

nar al paciente asesoramiento, consejo y seguimiento. Está muy desaconsejado hacer análisis predictivos en menores cuando no se dispone de terapias preventivas. En los análisis de predisposición genética al *cáncer* debe primar "the rule of earliest onset", es decir que no se debe permitir hacer el análisis antes de la edad de posible debut de la enfermedad¹².

Los *análisis de portadores* se utilizan para identificar individuos que tengan una mutación génica para una enfermedad con herencia recesiva o ligada al X, o para identificar portadores de anomalías cromosómicas, permitiendo opciones reproductivas. Los portadores habitualmente no tienen síntomas. Se ofrece a individuos que tienen familiares con una enfermedad genética o que son portadores identificados, o a individuos de grupos étnicos o raciales con alta tasa de portadores. El análisis debe ir acompañado de consejo genético por las implicaciones personales y sociales. En general se necesita previamente identificar la mutación responsable de la enfermedad en el familiar afectado.

Los *análisis prenatales* se realizan durante la gestación para conocer el estado de salud del feto. Para hacer el análisis genético al feto hoy por hoy tenemos que recurrir a técnicas invasivas

(biopsia de corion, amniocentesis, funiculocentesis) alguna con más riesgo que otra. A partir de las células fetales se puede hacer cualquiera de los análisis antes mencionados. Dado que no son técnicas exentas de riesgo para el feto, se ofrecen cuando hay un riesgo aumentado de tener un hijo con una alteración genética, necesitándose un consentimiento informado junto con asesoramiento genético.

Además de la edad materna, existen marcadores ecográficos y bioquímicos para screening de aneuploidias cada vez más efectivos (la translucencia nucal fetal y la combinación de betaHCG con alfafetoproteína son los más comúnmente utilizados) que nos seleccionan los embarazos de riesgo de cromosomopatía. El riesgo de otro tipo de enfermedad genética lo valoramos normalmente por los antecedentes familiares.

Es importante, antes de ofrecer el análisis, identificar la mutación genética en el familiar afectado o en el progenitor portador, y localizar el laboratorio que va a hacer el análisis en cuestión antes de ofrecerlo. El análisis prenatal para enfermedades de desarrollo en la vida adulta es muy controvertido.

Análisis preimplantacional (PGD): Se realiza en embriones resultantes de fecundación in vitro. Se ofrece generalmen-

te a parejas con riesgo elevado de tener un hijo con una enfermedad genética grave, como una alternativa al diagnóstico prenatal. La técnica se basa en el análisis de 2-3 blastómeros biopsiados de embriones de 6-8 células utilizando PCR o FISH, antes de la transferencia al útero materno. Se realiza en muy pocos centros y está disponible para un número muy limitado de enfermedades. En algunos casos no es posible por la dificultad en conseguir embriones y/o por problemas en el análisis del ADN. Debido a posibles errores en el diagnóstico preimplantacional, se recomienda realizar diagnóstico prenatal posterior.

Un método alternativo, el "diagnóstico genético preimplantacional usando el primer corpúsculo polar" también llamado diagnóstico genético preconcepcional, se puede emplear en casos en los que la madre es la portadora de una anomalía génica o cromosómica, pero la experiencia es aún escasa.

El *cribaje en recién nacidos* (screening) identifica individuos que tienen un riesgo elevado de padecer una enfermedad genética, para que se pueda comenzar el tratamiento lo antes posible. Se hace rutinariamente al nacimiento salvo que los padres rehusen por escrito. No están designados para ser diagnósticos pero identifican individuos can-

didatos a hacerse otros tests diagnósticos. Es necesaria una educación en los casos positivos con el fin de evitar malinterpretaciones, ansiedad y discriminación.

¿Tiene utilidad clínica el test?

Es importante saber de antemano que información práctica me va a proporcionar el análisis. Es preciso, por tanto hacer una evaluación de la utilidad clínica del análisis considerando tres aspectos fundamentales:

Heterogeneidad: Un mismo tipo de enfermedad hereditaria se debe a alteraciones de diversos genes localizados en distintas partes del genoma (heterogeneidad de locus). Descartar una sospecha clínica se convierte en algo peligroso en estos casos ya que si se estudia sólo un gen y no se encuentra la mutación podemos malinterpretarlo y considerar que está descartada la enfermedad. Un mismo locus puede tener gran diversidad de mutaciones (heterogeneidad alélica): la fibrosis quística o la neurofibromatosis son dos enfermedades con genes grandes y gran cantidad de mutaciones descritas. Muchos tests sólo analizan las mutaciones más comunes, en cuyo caso debemos saber qué mutaciones han buscado y qué sensibilidad clínica tiene (en qué porcentaje de pa-

cientes enfermos se encuentra esa mutación). En ocasiones los mecanismos responsables de la enfermedad son varios y el haber descartado uno de ellos no nos descarta la enfermedad: el mecanismo responsable de la Ataxia de Friedreich en el 99% de los casos es una expansión de trinucleótidos en homocigosis, pero en el 1% es una expansión + una mutación; el síndrome de Prader Willi está producido por una delección en 15q11-q13 en el cromosoma paterno en el 70% de los casos, por una disomía uniparental del cromosoma 15 materno en el 25% de los casos y por alteraciones en el imprinting en el 3-5%. La diferencia entre un mecanismo y otro es que los riesgos de repetición pueden variar del 1% hasta el 50%.

Penetrancia: probabilidad de que se exprese un fenotipo determinado dado que se posee un genotipo determinado. También podemos llamarlo valor predictivo. Variaciones en la penetrancia se explican por la acción de genes modificadores, genes menores, que interactúan con el gen mayor e incluso factores ambientales. En casos de penetrancia incompleta el individuo con la mutación puede no desarrollar nunca la enfermedad por lo que el asesoramiento genético que acompaña a la entrega de los resultados debe ser muy claro.

Expresividad: la severidad de la enfermedad puede ser muy amplia. Nunca podemos predecir la evolución de una enfermedad ni su severidad a partir de unos datos genéticos, aunque bien es verdad que para ciertas enfermedades hay mutaciones que si que influyen.

¿Disponemos de algún tratamiento para la enfermedad?

Actualmente disponemos de pocos tratamientos o estrategias preventivas.

El tratamiento puede aplicarse en distintos niveles: a nivel de los fenotipos clínicos, a nivel metabólico (restricción de sustrato, vías alternativas, inhibición metabólica, sustitución del producto deficiente), a nivel de la disfunción proteica (activación, reemplazamiento de la proteína por administración directa o por trasplante de órgano), y a nivel del gen defectuoso (terapia génica)¹³. La terapia génica es la utilización de métodos moleculares para reemplazar genes defectuosos o ausentes, para contrarrestar otros sobreexpresados, o para introducir alteraciones genéticas que pueden ser beneficiosas en el tratamiento de enfermedades¹⁴. La tecnología del ADN recombinante es la que está abriendo grandes perspectivas, sin embargo los resulta-

dos no son tan satisfactorios como prometían.

En aquellas enfermedades con una demostrada efectividad de la intervención médica temprana, normalmente se han implementado programas de screening de recién nacidos. En otros casos, como la poliposis adenomatosa familiar, se recomienda el análisis del gen APC en los pacientes con riesgo, incluso en los pediátricos porque pueden ser monitorizados más frecuentemente y recurrir a la cirugía como opción preventiva.

Conocer una situación de riesgo puede contribuir a modificar aquellos factores que lo acentúan, y que muchas personas, en caso de ser advertidas, quizá modifiquen sus costumbres o su estilo de vida para prevenir la enfermedad¹⁵.

En muchos casos no existe tratamiento ni terapia para la enfermedad pero sí requiere un consejo genético para futuros embarazos en los padres o en otros familiares, detección de portadores, información acerca de alternativas reproductivas: diagnóstico prenatal, reproducción asistida...

Para algunas enfermedades contamos con programas de salud que nos ayudan a prevenir las complicaciones más frecuentes de la enfermedad, antes de que aparezcan.

¿Qué aspectos éticos debo tener en cuenta?

Son multitud de cuestiones éticas y sociales las que rodean al análisis genético:

Utilización de la información genética por parte de aseguradoras, colegios, agencias de adopción. Privacidad y confidencialidad en la información genética. Impacto psicológico y estigmatización. Análisis predictivos sin tratamiento. Análisis para enfermedades de desarrollo en la vida adulta, en menores.

Me he decidido a solicitar el análisis ¿qué laboratorio elijo?

La realidad de nuestro país es que no hay un directorio actualizado de laboratorios de genética con las enfermedades que estudian, si lo hacen a nivel clínico y que metodología utilizan.

Lo habitual es que donde ayer se estudiaba una enfermedad, hoy ya no lo hacen bien por falta de recursos, bien porque formaba parte de un proyecto de investigación que ya ha finalizado. Aparecen laboratorios, donde se estudian enfermedades genéticas, en los servicios hospitalarios más diversos: genética, bioquímica, neurología, inmunología, investigación, lo que hace difícil elaborar un listado completo y puesto al día de laboratorios que estudien enferme-

dades genéticas. Sí que existe el directorio elaborado por la Asociación Española de Genética Humana (Tabla III) (<http://www.uam.es/otros/AEGH/páginas>) aunque sólo constan datos de los laboratorios asociados, y el directorio europeo (<http://www.eddnal.com/>).

Normalmente cada laboratorio de genética se especializa sólo en algunas enfermedades hereditarias, siendo en ocasiones difícil localizar un laboratorio que estudie la enfermedad. En otras ocasiones tenemos que recurrir a varios laboratorios para hacer el estudio a un paciente (un laboratorio sólo hace estudio citogenético, el otro sólo hace búsqueda de mutación y el otro secuencia, por ejemplo).

Para algunas enfermedades puede haber un único laboratorio que haga el test. En cualquier caso, debemos asegurarnos que el análisis ofrecido por el laboratorio satisfaga la necesidad clínica específica.

¿Debe haber un consejo antes del análisis y un consentimiento informado?

Salvo que el análisis sea una confirmación de un diagnóstico clínico y su resultado no tenga consecuencias, siempre debe haber una consulta de consejo genético antes del análisis. En el consejo

genético se debe tratar que el paciente entienda los riesgos de la enfermedad, las ventajas y desventajas de hacerse el análisis genético, describir los métodos para obtener las muestras, establecer el modo y el tiempo en la entrega de resultados, hablar, en análisis predictivos, de la potencial discriminación en el empleo, aseguradoras. La decisión de someterse a un análisis predictivo es totalmente personal. La experiencia ha demostrado que aproximadamente la mitad de los pacientes informados rechazan este tipo de análisis.

Si el paciente accede al análisis después de una clara comunicación, esto constituye el consentimiento informado. Éste puede ser oral o escrito (algunos laboratorios requieren un consentimiento escrito). Actualmente los profesionales perciben como una dificultad para implantar el consentimiento informado, la dependencia que los pacientes tienen del profesional, lo que sugiere la necesidad de potenciar la corresponsabilidad del paciente en la toma de decisiones que afectan a su salud¹⁶.

En el paciente pediátrico, el análisis predictivo o presintomático está desaconsejado siempre que no se pueda ofrecer una terapia o tratamiento preventivo. Es frecuente la insistencia de

los padres en realizar el análisis al menor con el único fin de tranquilizarse si el resultado es negativo o de planificar su vida. Es importante mantenerse firme en el sentido de que puede ser el propio niño, cuando tenga una madurez, el que solicite dicho análisis, respetando así su autonomía y evitando riesgos de estigmatización y/o discriminación⁶.

¿Qué debo enviar al laboratorio y en qué condiciones?

Lo más adecuado es contactar directamente con el laboratorio para aclarar⁷ *los requerimientos de la muestra*: tipo de muestra, cantidad, muestra de otros familiares, cultivo previo, información en la etiqueta; *la documentación necesaria*: qué información clínica necesitan, si el laboratorio tiene unas proformas, datos de consanguinidad, genealogía, etnicidad; *el transporte de la muestra*: dirección correcta de entrega, horarios de aceptación de la muestra, temperatura de la muestra durante el transporte, tiempo máximo de transporte; *precio de las pruebas*, o existencia de conciertos.

¿Qué datos voy a recibir con el informe?

Normalmente los resultados los envía el laboratorio al médico peticionario in-

cluyendo: resultado, interpretación clínica del resultado, información sobre sensibilidad y especificidad y referencias.

En los resultados citogenéticos, si no se especifica el nivel de bandas ni que se hayan analizado prometafases, debemos entender que el cariotipo se ha realizado con un nivel normal de resolución: 400-500 bandas.

Los resultados de citogenética molecular (fish) que se hayan realizado suelen aparecer como una información adicional.

En las enfermedades autosómicas dominantes sólo espero encontrar la mutación en los individuos afectados.

En las recesivas, los afectados son homocigotos para la mutación, mientras que los portadores, que normalmente son clínicamente sanos, son heterocigotos para la mutación.

Los heterocigotos compuestos tienen dos mutaciones causantes de la enfermedad diferentes en el mismo gen. En estos casos suele haber una severidad menor de la enfermedad.

En las enfermedades ligadas al X, todos los varones que tienen la mutación (hemicigotos) se espera que estén afectados, mientras que las mujeres normalmente son sanas aunque lleven una mutación.

Asesoramiento genético y seguimiento

Esta información debe ser explicada al paciente, que necesitará un asesoramiento genético y un seguimiento, principalmente en los casos desfavorables. Normalmente los resultados deben darse sólo al individuo analizado o a sus padres/tutor, salvo que haya permiso expreso para compartir los resultados.

En los pacientes pediátricos, la confirmación de una sospecha o el análisis predictivo produce gran estrés a los padres, reaccionando de manera tan sorprendente que incluso llegan a no querer comenzar con una terapia (tiroidectomía en el MEN2); los resultados favorables les producen en ocasiones, en vez de alivio, escepticismo requiriendo una repetición de los análisis¹⁷.

Seguimiento: En los casos desfavorables las familias tienen un rol principal en la coordinación de los cuidados posteriores y en la toma de decisiones en caso de los niños hasta que la madurez de éstos se lo permita. Pero en todo este proceso se requiere que el pediatra trabaje con la familia ayudando a superar problemas que vayan surgiendo y definir los cuidados necesarios. El contacto con grupos de apoyo beneficia indudablemente. Esto formaría parte de la estrategia preventiva de soporte fami-

liar a aplicar en enfermedades genéticas: dado que las alteraciones genéticas raramente se pueden curar, hay que tratar de prevenir sus complicaciones, anticipándose a ellas¹⁸.

MJ Khoury, director del "Office of Genetics and disease prevention" del CDC en Atlanta¹⁹, ve tres prioridades en genómica y salud pública para los próximos años: 1) Evaluar la validez, utilidad e impacto de la información genética en la prevención de la enfermedad y la mejora de la salud. 2) Integrar la genética en la investigación en salud pública. 3) Desarrollar la capacidad de usar información genética para la salud pública

mediante planificación de estrategias, educación y asistencia técnica.

En un artículo de reciente publicación²⁰, se hace una evaluación del impacto de los tests genéticos en la salud pública al final del siglo XX. Los autores concluyen que de los tests genéticos disponibles en la actualidad menos del 10% son realmente relevantes para la salud pública, siendo utilizados para el diagnóstico de enfermedades monogénicas, raras, en un número limitado de personas. Sin embargo, a medida que se descubran más asociaciones entre genes y enfermedades comunes, el impacto de la genética en la salud pública se incrementará.

Bibliografía

1. Committee on Genetics. American Academy of Pediatrics: *Molecular testing in pediatric practice: a subject review*. Pediatrics 2000; 106, 6:1494-97.

2. Committee on Children with Disabilities. American Academy of Pediatrics: *General principles in the care of children and adolescents with genetic disorders and other chronic health conditions*. Pediatrics 2000; 99: 643-644.

3. Cooley WC (1999): *Responding to the developmental consequences of genetic conditions: the importance of pediatric primary care*. Am J Med Genet (Sem Med Genet) 89: 75-80.

4. Committee on Genetics. American Academy of Pediatrics: *Prenatal genetic diagnosis for pediatricians*. Pediatrics 1994; 93: 1010-1015.

5. Tupler R, Perini G, Green MR: *Expressing the human genome*. Nature 2000; 409: 832-833.

6. Committee on Bioethics. American Academy of Pediatrics: *Ethical issues with genetic testing in pediatrics*. Pediatrics 2001; 107: 1451-55.

7. University of Washington and Children's Health System, Seattle. <http://www.genetests.org>

8. Thorburn DR, Dahl HHM: *Mitochondrial disorders: genetics, counseling,*

prenatal diagnosis and reproductive options. Am J Med Genet (Semin Med Genet) 2001; 106: 102-114.

9. De Vries BBA, Whire SM, Knight SJL et al (2001): *Clinical studies on submicroscopic subtelomeric rearrangements: a checklist*. J Med Genet 38: 145-150.

10. McKusick V. Online Mendelian inheritance in man (OMIM). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/>

11. Fernandez Carvajal I et al (2001): *Eficacia de un test clínico como preselección de niños con sospecha síndrome de X-frágil*. An Esp Ped 2001; 54: 326-330.

12. Kodish ED: *Testing genes for cancer genes: the rule of earliest onset*. J Pediatr 1999; 135: 390-395.

13. Pampols T: *An introduction to the reproductive aspects of inborn metabolic diseases*. In: Proceedings of the 5th world congress of perinatal medicine. Monduzzi Editore. 2001; 181-186.

14. Martín-Duque P, Vassaux G, Lemoine N, Ramón y Cajal S: *Perspectivas en terapia génica del cancer*. Oncología 2001; 24: 282-293.

15. Egozcue J: *Genética y enfermedad*. Med Clin 2001; 116: 736-737.

16. Nortes V, Serra M, Tella M: *El consentimiento informado en la atención primaria. Opinión de los profesionales*. Rev Calidad asistencial 2001; 16: 253-258.

17. Grosfeld FJM, Beemer FA, Lips CJM, Hendriks KSWH, Kroode HFJ: *Parent's responses to disclosure of genetic tests results of their children*. Am J Med Genet 2000; 94: 316-323.
18. Wilson GN: *Preventive medicine for genetic disorders*. Am J Med Genetics (Sem Med Genet) 1999; 89: 55-57.
19. Khoury MJ (2001): *Message of the director of Genetics and disease prevention*. CDC. In: <http://www.cdc.gov/genetics>.
20. Yoo P, Chen B, Faucett A, Clyne M, Gwinn M, Lubin IM, Burke W, Khoury MJ: *Public health impact of genetic tests at the end of the 20th century*. Genet Med 2001; 3: 405-410.

