

# Hablemos de...

# Consejo genético

ENRIQUE GALÁN-GÓMEZ

Unidad de Genética. Departamento de Pediatría. Hospital Maternoinfantil-Hospital Perpetuo Socorro.  
Facultad de Medicina. Universidad de Extremadura. Badajoz. España.  
egalan@ctv.es

## Puntos clave

El pediatra necesita unos conocimientos básicos sobre consejo genético.

Los 2 puntos básicos del consejo genético son la historia clínica y familiar y la exploración clínica diagnóstica.

En la exploración física debemos considerar los defectos congénitos menores.

Los avances tecnológicos (citogenética molecular) han permitido el progreso del consejo genético.

El consejo genético debe adaptarse a los conocimientos actuales.

El consejo genético (CG) tiene una importancia creciente en la pediatría moderna. El pediatra es el profesional que antes entra en contacto con los pacientes con defectos congénitos y con diferentes enfermedades hereditarias.

Se han utilizado indistintamente los términos información, orientación, asesoramiento y CG. Los términos consejo o asesoramiento genéticos son los más adecuados. Igualmente, existen diversas definiciones (la mayor parte de ellas incompletas) del CG. Según la American Society of Human Genetics, “el CG es un proceso de comunicación que trata de problemas humanos asociados con la producción o riesgo de producción de un trastorno genético en una familia”. Nosotros creemos que la mejor definición del CG es aquella que indica que “es un proceso por el que un paciente, o familiares de éste, con riesgo de un trastorno que puede ser hereditario es advertido de las consecuencias de dicho trastorno, de la probabilidad de tenerlo y/o transmitirlo y de la forma en que esto puede evitarse o mejorarse”. De esta definición podemos deducir que las tareas que siempre debe cubrir el CG son el diagnóstico del paciente, la historia natural de la enfermedad, el riesgo de recurrencia, el tratamiento y la prevención y los planes para el futuro<sup>1</sup>.

Los 2 aspectos más importantes del consejo genético son la historia clínica y familiar y la exploración clínica diagnóstica.

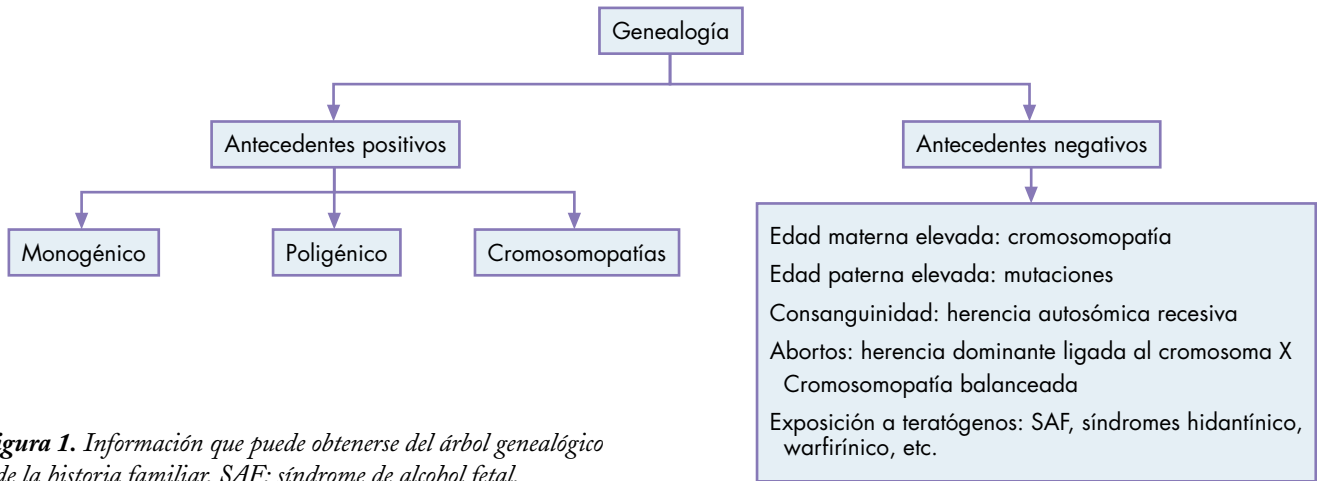
## Aspectos principales del consejo genético

En la tabla 1 señalamos los aspectos que deben considerarse en el CG. Son los aspectos clásicos que siempre se han considerado en el CG y de cada uno de ellos podríamos escribir mucho. Referimos a los lectores a textos y monografías básicas que nos recuerdan la mayor parte de estos conceptos<sup>2-5</sup>.

Los 2 aspectos más importantes del CG son la historia clínica y familiar y la exploración clínica diagnóstica. Estas 2 acciones parecen sencillas, pero deben tenerse en cuenta diversos elementos que pueden influir en el cálculo del riesgo.

En lo que a la historia clínica se refiere, debemos siempre considerar el árbol genealógico o familiar. A través de él podemos saber si existe algún patrón hereditario de alguna enfermedad en la familia, aunque en casos de mutaciones *de novo* sólo nos queda el diagnóstico clínico. El árbol genealógico y la historia familiar pueden orientarnos en la etiología del proceso que estamos valorando (fig. 1). En la historia clínica personal y familiar hay que considerar los períodos prenatal, neonatal (con el estado neonatal) y de lactancia, donde se evaluarán la alimentación, la ganancia ponderal, los posibles signos neurológicos de alerta, los olo-

Hay que considerar los defectos congénitos menores, pues pueden servir como indicadores de una morfología alterada e implicar defectos estructurales más graves, poseen un importante valor diagnóstico de síndromes malformativos y pueden ser la mínima manifestación de un síndrome dominante.



**Figura 1.** Información que puede obtenerse del árbol genealógico y de la historia familiar. SAF: síndrome de alcohol fetal.

res especiales de la orina y las posibles infecciones (sobre todo del sistema nervioso central). Debemos tener presente la historia evolutiva del paciente en lo relativo a su salud general, crecimiento y desarrollo (físico y motor), y valorar el comportamiento y la personalidad. La exploración clínica tiene que ser ordenada y sistematizada para evitar que se escapen pequeños detalles. Ha de ser una exploración clínica general y además una exploración dismorfológica (destinada a la búsqueda de rasgos dismórficos). Aparte de los aspectos morfológicos, tenemos que considerar ciertos aspectos de comportamiento y personalidad. En la genética clínica de-

bemos tener siempre presente el llamado fenotipo comportamental. Por ejemplo, en algunos síndromes que el pediatra debe conocer, existen ciertas actitudes que son muy características y pueden indicarnos el diagnóstico. Esto sucede con la risa fácil, excesiva e inadecuada en los pacientes con síndrome de Angelman, con los episodios de hiperexcitabilidad y bulimia en los pacientes con síndrome de Prader-Willi y con el contacto hipersocial y familiar de los pacientes con síndrome de Williams-Beuren.

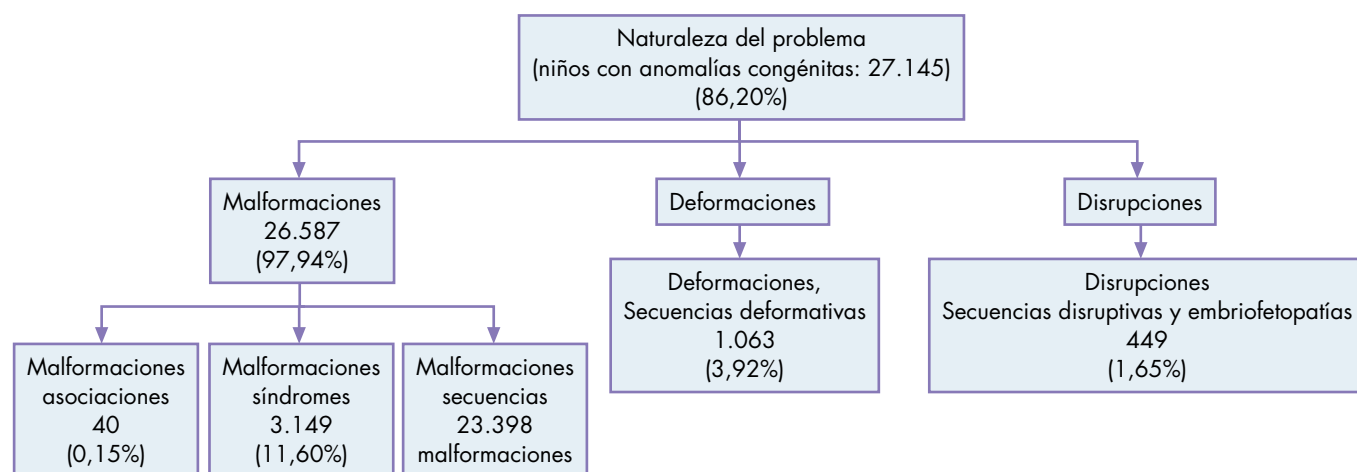
Otro aspecto de gran importancia para el CG es conocer la naturaleza de los diversos defectos congénitos. En la figura 2, tomada de Martínez Frías et al<sup>6</sup>, se representa un esquema junto a los datos del ECEMC (Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas) de la naturaleza de los diversos defectos congénitos. Hemos de tener presente los defectos congénitos menores<sup>7</sup> (aquellos que no ponen en peligro la vida del individuo que los presenta y no suelen precisar de una intervención médica ni quirúrgica inmediata) por los siguientes motivos: *a*) pueden servir como indicadores de una morfogénesis alterada; *b*) pueden implicar defectos estructurales más graves; *c*) poseen un importante valor diagnóstico de síndromes malformativos, y *d*) pueden ser la manifestación mínima de un síndrome dominante. Otro aspecto que hemos de tener presente en el CG son las fenocopias, es decir, el fenómeno por el cual ciertos factores ambientales producen diversos defectos congénitos que imitan o remedan un síndrome genético. Entre ellos figuran la talidomida, que origina defectos de reducción de las extremidades

**Tabla 1.** Aspectos que deben considerarse en el consejo genético

Etapas del consejo genético
Historia
Árbol genealógico
Exploración clínica
Diagnóstico
Historia natural
Tratamiento y prevención
Tipo de herencia
Herencia monogénica
Herencia poligénica
Patrones de herencia no mendelianos ( <i>imprinting</i> genómico, disomia uniparental, herencia mitocondrial, mosaicismo germinal, mutaciones dinámicas). Herencia trialélica
Penetrancia, expresividad, heterogeneidad y fenocopias
Etiología de los defectos congénitos. Defectos congénitos menores
Anomalías cromosómicas
Embriofetopatías
Estimación del riesgo de recurrencia
Diagnóstico prenatal, tratamiento prenatal y opciones reproductivas
Aspectos especiales (consanguinidad, infertilidad, gemelaridad, talla corta, genitales ambiguos, aspectos éticolegales, etc.)

**Debemos tener presente las fenocopias (cuadros clínicos con rasgos dismórficos y defectos congénitos originados por factores ambientales que imitan un síndrome genético), pues podemos atribuir un riesgo que no existe.**

**Debe realizarse un cariotipo de alta resolución (mayor de 550 bandas) a todo paciente que tenga rasgos dismórficos y/o retraso mental no filiado.**



**Figura 2.** Naturaleza de los defectos congénitos y datos del ECEMC (Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas). \*Algunos niños tienen más de un tipo de anomalía. (Tomada de Martínez Frías et al<sup>6</sup>.)

y otros defectos congénitos que imitan tanto el síndrome de Roberts (de herencia autosómica recesiva) como el de Holt-Oram (de herencia autosómica dominante); la aminopterina (antagonista del ácido fólico), que produce una serie de defectos congénitos que imitan a la trisomía 18; los anticoagulantes dicumarínicos, que dan lugar a manifestaciones clínicas que remedan la condrodisplasia *punctata* (herencia dominante ligada al X); el misoprostol, que imita el cuadro clínico de la anomalía de Moebius, y el fluconazol, que produce una serie de manifestaciones clínicas que imitan el cuadro clínico del síndrome de Antley-Bixler (de herencia autosómica recesiva). No debemos olvidar que todos estos fármacos son agentes ambientales que pueden originar un cuadro clínico que imita un síndrome génico o cromosómico y, por tanto, no tienen riesgo de recurrencia. Este riesgo si existiría si fuera un síndrome genético.

## La influencia de los avances tecnológicos en el consejo genético

Con los avances tecnológicos y moleculares que se han producido en los últimos años, los 2 pasos antes comentados (historia familiar y exploración-diagnóstico) se han complicado, pues se deben tener presentes otros aspectos tales como la citogenética de alta resolución, la citogenética molecular, los nuevos hallazgos moleculares y la epigenética. Los estudios cromosómicos de alta resolución (cariotipos de resolución de más de 550 bandas y hasta 1.000-1.200 bandas) permiten llegar al diagnóstico en un gran número de pacientes con rasgos dismórficos y/o retraso mental. Por ello, ante todo paciente con rasgos dismórficos, defectos congénitos y/o retraso mental se debe efectuar un estudio cromosómico de alta resolución, aunque tuviera realizado uno o más cariotipos (de resolución estándar) normales. Igualmente, las técnicas de citogenética molecular, tales como la hibridación fluorescente *in situ* y la hibridación genómica comparada, permiten el diagnóstico de anomalías cromosómicas crípticas (no visibles a la resolución del microscopio óptico)<sup>8</sup>. Esto posibilita el

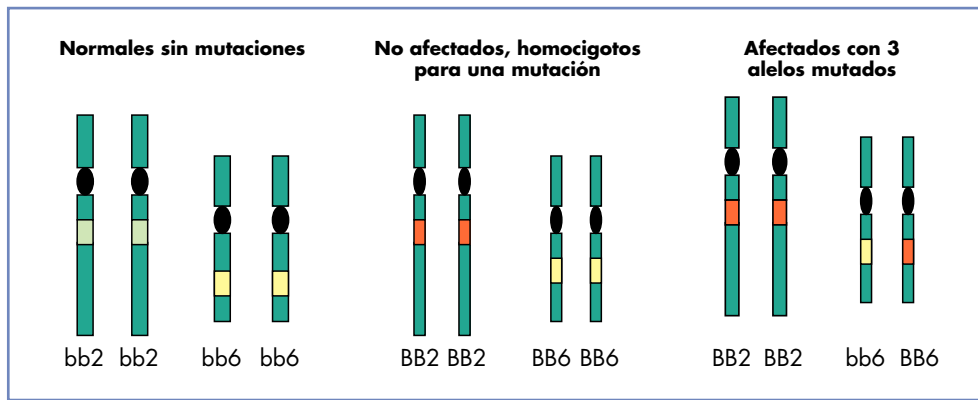
Los avances de la genética molecular nos han permitido comprender la heterogeneidad genética (de locus y alélica), la expresividad y demostrar nuevos tipos de herencia no tradicional.

Los profesionales que dan consejo genético necesitan una formación adecuada o formar parte de un grupo multidisciplinario.

diagnóstico, y por tanto el CG, en determinados pacientes cuyo cuadro clínico era de etiología incierta.

Por otra parte, los nuevos hallazgos moleculares nos han ayudado a comprender la heterogeneidad de *locus* (algunos síndromes tienen su origen en diferentes genes), la heterogeneidad alélica (diferentes mutaciones en un mismo gen pueden dar lugar a un cuadro clínico diferente, como sucede en el caso de los síndromes de Crouzon y Pfeiffer, originados por mutaciones diferentes en el gen *FGFR2*)<sup>9</sup>. En otras ocasiones las mutaciones diversas de un mismo gen dan lugar a un mismo síndrome. Todo este fenómeno se ve influido por la expresividad variable de determinados procesos y por la presencia de genes modificadores. Estos nuevos avances moleculares nos han permitido comprender un nuevo tipo de herencia, la llamada herencia trialélica<sup>10</sup>. En una familia con afectados del síndrome de Bardet-Biedl (BB), se observaron 3 mutaciones en 2 *loci*. En esta familia los no afectados tenían 2 mutaciones en el *locus* del BB2, y los afectados tenían también las 2 mutaciones en *locus* del BB2 y una tercera mutación en el *locus* del BB6. Luego se describieron más familias, lo que permitió documentar este modelo de herencia trialélica (fig. 3).

Por último, los nuevos hallazgos de la genética molecular nos han permitido comprender ciertos aspectos epigenéticos (fenómenos no mutacionales, como la metilación y la modificación de histonas, que modifican la expresión de un gen). Así sucede con el síndrome de Angelman (caracterizado por re-



**Figura 3.** Herencia trialélica. Síndrome de Bardet-Biedl. *bb2*: alelo del locus *bb2* normal; *bb6*: alelo del locus *bb6* normal; *BB2*: alelo del locus *bb2* mutado; *BB6*: alelo del locus *bb6* mutado.

**Tabla 2.** Tipos genéticos y mecanismos de producción del síndrome de Angelman

Clase	Mecanismo	Frecuencia	Test de metilación	Otros tests diagnósticos	Recurrencia
Ia	Deleción <i>de novo</i>	70%	Anormal. Sólo banda paterna	Cariotipo alta resolución	< 1%
Ib	Deleción debida a reordenamiento cromosómico		Anormal. Sólo banda paterna	Cariotipo alta resolución	Variable
II	Disomía uniparental paterna	2%	Anormal. Sólo banda paterna	RFLP	< 1%
IIIa	Defecto de <i>imprinting</i> por mutación de CI	2%	Anormal. Sólo banda paterna	Detección de mutación de CI	Si es H: 50%
IIIb	Defecto de <i>imprinting</i> sin mutación de CI	2%	Anormal. Sólo banda paterna	No se detecta mutación de CI	Bajo
IIIc	Defecto de <i>imprinting</i> en mosaico	(?)	Anormal. Banda materna tenue	Detección habitualmente de CI	Variable
IV	Mutación del gen <i>UBE3A</i>	5-10%	Normal. Bandas materna y paterna normales	Detección de mutaciones del gen <i>UBE3A</i>	<1%. Si es H: 50%
V	Sin alteración genética	12-15%	Normal. Bandas materna y paterna normales	Valorar otros diagnósticos	< 5%

RFLP: fragmentos de restricción de longitud polimórfica; CI: centro de *imprinting*; H: mutación heredada, presente en la madre.

traso del desarrollo, microcefalia progresiva, marcha atáxica, ausencia del lenguaje, convulsiones y episodios espontáneos de risa incontrolada), que se describió en los años ochenta. Posteriormente, el desarrollo de las técnicas citogenéticas permitió conocer que esta entidad se debía, en algunos casos, a una microdeleción en la banda 15q11-q13. El desarrollo de las técnicas moleculares nos ha permitido conocer que existen otras causas diferentes de este síndrome (disomía uniparental paterna, mutaciones de *imprinting*, mutaciones del gen *UBE3A*) y todavía quedan casos de origen desconocido (tabla 2).

Para terminar queremos señalar 3 conclusiones: *a)* elaborar un asesoramiento genético adecuado a los conocimientos actuales es algo complejo; *b)* los profesionales que dan CG necesitan una formación adecuada o formar parte de un grupo multidisciplinario, y *c)* hay que comenzar a olvidar los aspectos clásicos del CG para adaptarlo a los conocimientos actuales, porque hoy día no siempre un mismo síndrome tiene el mismo riesgo para todas las familias.

## Bibliografía

● Importante ●● Muy importante

- Nelly TE. Clinical genetics and genetics counseling. 2nd ed. Chicago: Year Book Medical publishers; 1986.
- Delgado A. Consejo genético. Grandes síndromes en pediatría. Vol. 11. Bilbao: Universidad del País Vasco; 1999.
- Delgado A. Cromosomopatías. Grandes síndromes en pediatría. Vol. 10. Bilbao: Universidad del País Vasco; 1998.
- Delgado A. Patología prenatal. Grandes síndromes en pediatría. Vol. 7. Bilbao: Universidad del País Vasco; 1998.
- Harper PS. Practical genetic counseling. 5th ed. Oxford: Butterworth-Heinemann; 1998.
- Martínez Frías ML, Bermejo E, Frías JL. Pathogenetic classification of a series of 27,145 consecutive infants with congenital defects. Am J Med Genet. 2000;90: 246-9.
- Cohen MM. Minor anomalies. En: Cohen MM. The child with multiple birth defects. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 1997. p. 55-63.
- Galán Gómez E. Aplicaciones del laboratorio de citogenética a la clínica. Pediatr Integral. 2002;9:820-30.
- Wang JE. Genetic etiologies of craniosynostosis. En: Mooney MP, Siegel MI, editors. Understanding craniofacial anomalies. The etiopathogenesis of craniosynostoses and facial clefting. New York: Wiley-Liss; 2002. p. 125-46.
- Katsanis N, Eichers ER, Ansley SJ, Lewis RA, Kayserili H, Hoskins BE, et al. BBS4 is a minor contributor to Bardet-Biedl syndrome and may also participate in triallelic inheritance. Am J Hum Genet. 2002;71:22-9.