

CONSEJO GENÉTICO

E Galán Gómez

Profesor Titular de Pediatría. Consulta de Genética. Departamento de Pediatría. Hospital Materno-Infantil-Hospital Perpetuo Socorro. Facultad de Medicina. UEX. Badajoz.

Galán Gómez E, Consejo genético. *Protoc diagn ter pediatr.* 2010;1:51-5.

INTRODUCCIÓN

Se han utilizado indistintamente los términos información, orientación, asesoramiento y consejo genético. Los términos consejo o asesoramiento genético son los más adecuados. Según la American Society of Human Genetics “el Consejo Genético (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”. La mejor definición para el CG, es aquella que indica que “el CG es un proceso por el que un paciente o familiares del mismo con riesgo de un trastorno que puede ser hereditario, son advertidos de las consecuencias de dicho trastorno, de la probabilidad de tenerlo y/o transmitirlo y de la forma en que esto puede ser evitado o mejorado”.

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 planes para el futuro¹.

CONSEJO GENÉTICO. ASPECTOS PRINCIPALES

En la **tabla 1** exponemos los aspectos que deben considerarse en el CG. Estos 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 conceptos²⁻⁵.

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

En lo que a la historia clínica se refiere, debemos siempre considerar el árbol genealógico o familiar. A través del árbol genealógico podemos saber si existe algún patrón hereditario de alguna enfermedad en la familia, aunque en casos de mutaciones *de novo*, solo nos queda el diagnóstico clínico. El árbol genealógico y la historia familiar pueden orientarnos en la etiología del proceso que estamos valorando (**Figura 1**). En la historia clínica personal y familiar hay que considerar el periodo prenatal, el periodo neonatal con el estado neonatal, el periodo de lactancia donde se considerará la alimentación, la ganancia ponderal, los posibles signos neurológicos de alerta, los olores especiales de la orina y las posibles infecciones (sobre todo del sistema nervioso central [SNC]). Debemos tener presente la historia evolutiva del paciente, considerando su salud general, el crecimiento y desarrollo (físico y motor) y valorar el comportamiento y personalidad.

La exploración clínica tiene que ser ordenada y sistematizada para evitar que se escapen pe-

queños detalles. Tiene que ser una exploración clínica general y además una exploración dismorfológica (destinada a la búsqueda de rasgos dismórficos). Además de los aspectos morfológicos, tenemos que considerar ciertos aspectos de comportamiento y personalidad. En la genética clínica debemos tener siempre presente el llamado fenotipo comportamental. Así, en algunos síndromes que deben ser conocidos por el pediatra, existen ciertas actitudes que son muy características de los mismos y pueden sugerirnos el diagnóstico. Esto sucede con la risa fácil, excesiva e inadecuada en los pacientes con síndrome (S.) de Angelman, con los episodios de hiperexcitabilidad y bulimia en los pacientes con S. de Prader Willi y con el contacto hipersocial y familiar de los pacientes con S. de Williams-Beuren.

Otro aspecto de gran importancia para el CG es conocer la naturaleza de los diversos defectos congénitos. Tenemos que tener presente los defectos congénitos menores⁶ (son aquellos que no ponen en peligro la vida del

individuo que las padece 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 serios, c) representan un importante valor diagnóstico de S. malformativos, y d) pueden ser la mínima manifestación de un S. dominante.

Otro aspecto que tenemos que tener presente en el consejo genético son las Fenocopias. Este es el fenómeno, por el cual ciertos factores ambientales producen diversos defectos congénitos que imitan o remedan un síndrome genético. Entre ellos tenemos la Talidomida que origina defectos de reducción de extremidades y otros defectos congénitos que imitan tanto el S. de Roberts (de herencia AR) como el S. de Holt-Oram (de herencia AD); la aminopterina (antagonista del ácido fólico) que produce una serie de DC que imitan a la trisomía 18; los anticoagulantes dicumarínicos que dan lugar a

Tabla 1. Aspectos que deben ser considerados en el consejo genético.

1. Etapas del consejo genético:
 - A) Historia.
 - B) Árbol genealógico.
 - C) Exploración clínica.
 - D) Diagnóstico.
 - E) Historia natural.
 - F) Tratamiento y prevención.
2. Tipos de herencia:
 - A) Herencia monogénica.
 - B) Herencia poligénica.
 - C) Patrones de herencia no mendelianos (imprinting genómico, disomía uniparental, herencia mitocondrial, mosaicismo germinal, mutaciones dinámicas). Herencia trialélica.
3. Penetrancia, expresividad, heterogeneidad y fenocopias.
4. Etiología de los defectos congénitos. Defectos congénitos menores.
5. Anomalías cromosómicas.
6. Embriofetopatías.
7. Estimación de riesgo de recurrencia.
8. Diagnóstico prenatal, tratamiento prenatal y opciones reproductivas.
9. Aspectos especiales (consanguinidad, infertilidad, gemelaridad, talla corta, genitales ambiguos, aspectos ético-legales, etc.).

manifestaciones clínicas que imitan a 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 S. 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 S. génico o cromosómico y por tanto no tienen riesgo de recurrencia. Este riesgo sí existiría si fuera un S. genético.

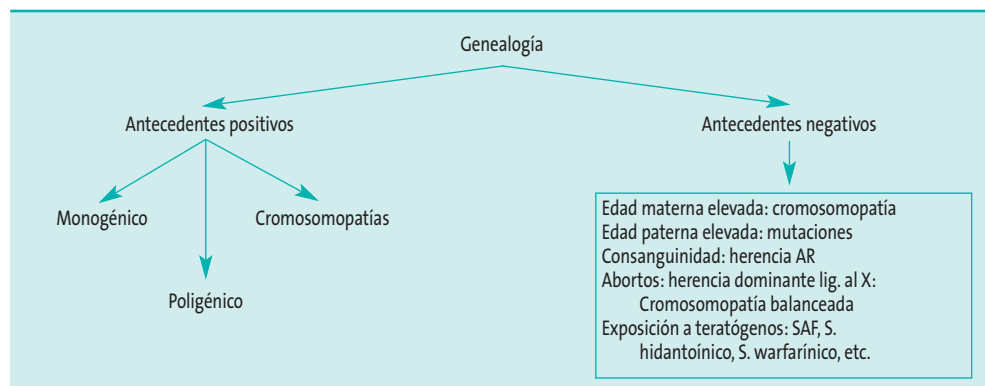
LOS ESTUDIOS DE LABORATORIO Y AVANCES TECNOLÓGICOS PARA EL CONSEJO GENÉTICO

Con los avances tecnológicos y moleculares que se han producido en los últimos años, estos 2 pasos (historia familiar y exploración diagnóstica) 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), nos permiten llegar al diagnóstico en un gran número de pacientes con rasgos dismórficos y/o retraso mental (RM). Por todo ello, ante todo paciente con rasgos dismórficos, defectos congénitos y/o RM se deben realizar un estudio cromosómico de alta resolución aunque tuviera realizado uno o más cariotipos (de resolución estándar) normales. Igualmente el desarrollo de las técnicas de citogenética molecular, tales como la hibridación fluorescente *in situ* (FISH) y la hibridación genómica comparada (CGH) nos permiten el diagnóstico de anomalías cromosómicas crípticas (no visibles a la resolución del microscopio óptico)⁷. Ello nos posibilita el 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 mostrado la comprensión de la heterogeneidad de locus (algunos S. son originados por 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 S. de

Figura 1. Información que puede obtenerse del árbol genealógico e historia familiar.



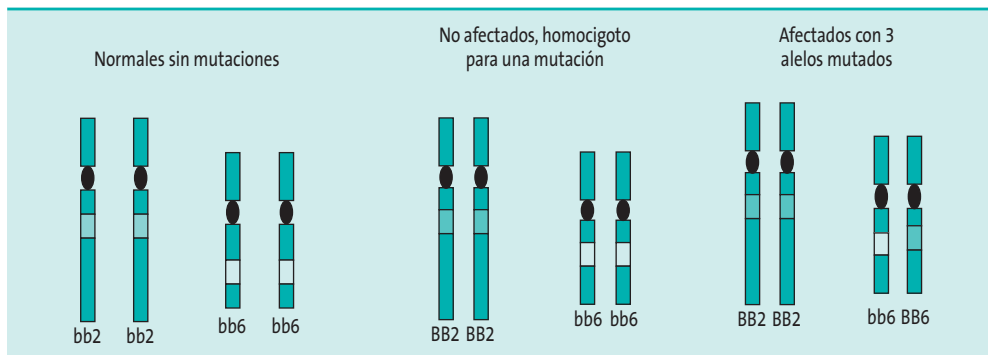
Crouzon y Pfeiffer originados por mutaciones diferentes en el gen *FGFR2*⁸. En otras ocasiones, las mutaciones diversas de un mismo gen dan lugar a un mismo síndrome. Todo este fenómeno está influenciado por la expresividad variable de determinados procesos y por la presencia de genes modificadores. Estos nuevos avances moleculares nos han permitido comprender un nuevo tipo de herencia, la llamada herencia trialélica⁹. En una familia con afectados de S. de Bardet-Biedl (SBB), se observaron tres mutaciones en dos loci. En esta familia los no afectados tenían dos mutaciones en el locus del SBB2, y los afectados tenían también las dos mutaciones en locus del SBB2 y una tercera mutación en el locus del SBB6. Luego se describieron más familias, documentando este modelo de herencia trialélica (Figura 2).

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

desarrollo, microcefalia progresiva, marcha atáxica, ausencia del lenguaje, convulsiones, y episodios espontáneos de risa incontrolada) que fue descrito en los años 80. Posteriormente el desarrollo de las técnicas citogenéticas permitió conocer que esta entidad se debía en algunos casos a una microdelección en la banda 15q11-q13. El desarrollo de las técnicas moleculares nos ha permitido conocer que existen otras diferentes causas de este síndrome (disomía uniparental paterna, mutaciones de *imprinting*, mutaciones del gen *UBE3A*) y todavía existen casos de origen desconocido.

Para terminar este protocolo queremos destacar 3 conclusiones: 1) elaborar un asesoramiento genético adecuado a los conocimientos actuales es algo más complejo; 2) los profesionales que dan el asesoramiento genético necesitan una formación adecuada o formar parte de un grupo multidisciplinario, y 3) hay que comenzar a olvidar los aspectos clásicos del asesoramiento genético, para adaptarlo a los conocimientos actuales, porque hoy día, no siempre un mismo síndrome tiene el mismo riesgo para todas las familias.

Figura 2. Herencia trialélica. S de Bardet Biedl. Significado de las abreviaturas: bb2: alelo del locus bb2 normal; bb6: alelo del locus bb6 normal; BB2: alelo del locus bb2 mutado; BB6: alelo del locus bb6 mutado



BIBLIOGRAFÍA

1. Nelly TE. Clinical Genetics and genetics Counseling. Year Book Medical publishers. 2.nd ed. Chicago; 1986.
2. Delgado A. Consejo Genético. Grandes Síndromes en Pediatría Volumen n.º 11. Bilbao: Universidad del País Vasco; 1999.
3. Delgado A. Cromosopatías. Grandes Síndromes en Pediatría. Volumen n.º 10. Bilbao: Universidad del País Vasco; 1998.
4. Delgado A. Patología Prenatal. Grandes Síndromes en Pediatría. Volumen n.º 7. Bilbao: Universidad del País Vasco; 1998.
5. Harper PS. Practical Genetic Counseling. Butterworth-Heinemann, 5.th ed. Oxford, 1998.
6. Cohen MM. Minor anomalies. In: The Child with multiple birth defects, 2.nd ed. New York: Oxford University Press; 1997. p. 55-63.
7. Galán Gómez E. Aplicaciones del laboratorio de citogenética a la Clínica. *Pediatr Integral*. 2002;9:820-30.
8. Wang JE. Genetic Etiologies of craniosynostosis. In: Mooney MP, Siegel MI (eds.). Understanding craniofacial anomalies. The etiopathogenesis of craniosynostoses and facial clefting. New York: Wiley-Liss; 2002. p. 125-46.
9. 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.