

Genética básica

Reed E. Pyeritz, MD, PhD



INTRODUCCIÓN A LA GENÉTICA MÉDICA

En alguna época, los médicos se ocupaban sólo de lo que encontraban en la valoración clínica y las pruebas de laboratorio. En el lenguaje de la genética, los síntomas y los signos del paciente constituyen su **fenotipo**. Ahora ya se cuenta con los medios para definir el **genotipo** de una persona, es decir, el contenido de información real inscrito en los 2 m de DNA enrollados en cada célula del cuerpo o la mitad de esa cantidad en cada óvulo o espermatozoide maduros. La mayor parte de las características fenotípicas, que incluyen las enfermedades y los rasgos humanos (como personalidad, talla adulta e inteligencia), dependen en cierta medida de los genes. La importancia de la contribución genética varía en gran proporción entre los fenotipos humanos y apenas hoy en día se elaboran métodos para identificar los genes causales de los rasgos complejos y las enfermedades más frecuentes. Además, no puede soslayarse la importancia de las interacciones entre el ambiente y el genotipo para producir fenotipos, a pesar de la falta de conocimiento de los mecanismos reales.

Los miles de millones de nucleótidos que se hallan en el núcleo de una célula están organizados de forma lineal a lo largo de la doble hélice del DNA, en unidades funcionales llamadas **genes**. Cada uno de los 20 000 a 23 000 genes se acompaña de varios elementos reguladores que controlan el momento de activación para producir **RNA mensajero (mRNA, messenger RNA)** mediante un proceso llamado **transcripción**. En casi todas las situaciones, el mRNA se transporta del núcleo al citoplasma, donde su información genética se **traduce en proteínas**, las cuales realizan funciones que al final determinan el fenotipo. Por ejemplo, las proteínas se desempeñan como enzimas que facilitan el metabolismo y la síntesis celular, como elementos de unión al DNA que regulan la transcripción de otros genes, como unidades estructurales de las células y la matriz extracelular y como moléculas receptoras para las comunicaciones intracelular e intercelular. El DNA también codifica muchas moléculas de RNA con funciones aún por definir, incluidas la regulación de la transcripción de genes y la interferencia con la capacidad de traducción de algunos mRNA.

Los **cromosomas** son los vehículos en que se transportan los genes de una generación a otra. Cada cromosoma es un complejo de proteínas y ácido nucleico en que una doble hélice continua de DNA se enrolla varias veces en un espacio de magnitud muy inferior al que ocupa el DNA extendido. Dentro del cromosoma tienen lugar procesos integrados muy complejos, incluidos la replicación del DNA, la recombinación y la transcripción. En el núcleo de cada célula somática, los seres humanos normales tienen 46 cromosomas dispuestos en 23 pares. Uno de estos pares, el de los **cromosomas sexuales** X y Y, determina el género del individuo; las mujeres tienen el par XX y los varones el XY. Los 22 pares restantes se llaman **autosomas** (fig. e2-1). Además de estos cromosomas nucleares, cada mitocondria (hay cantidades variables en el citoplasma de todas las células) posee múltiples copias de un pequeño cromosoma. Este **cromosoma mitocondrial** codifica unas cuantas de las proteínas para el metabolismo oxidativo y todos los RNA de transferencia que se utilizan en la traducción de proteínas dentro de este organelo. Los cromosomas mitocondriales se heredan casi por completo del citoplasma del óvulo fecundado, por lo que son de origen materno.

En todas las células somáticas, los 44 autosomas y uno de los cromosomas X se mantienen activos para la transcripción. En los varones, el cromosoma X activo es el único que existe; algunas porciones del cromosoma Y también están activas. En las mujeres, el requerimiento de la **compensación de dosis** (para equiparar la situación a la de los varones) se satisface con la inactivación de la mayor parte de un cromosoma X en una etapa temprana de la embriogénesis. Aunque no se conoce del todo este proceso de inactivación cromosómica X, se sabe que es al azar, por lo cual, en promedio, un cromosoma X está activo en

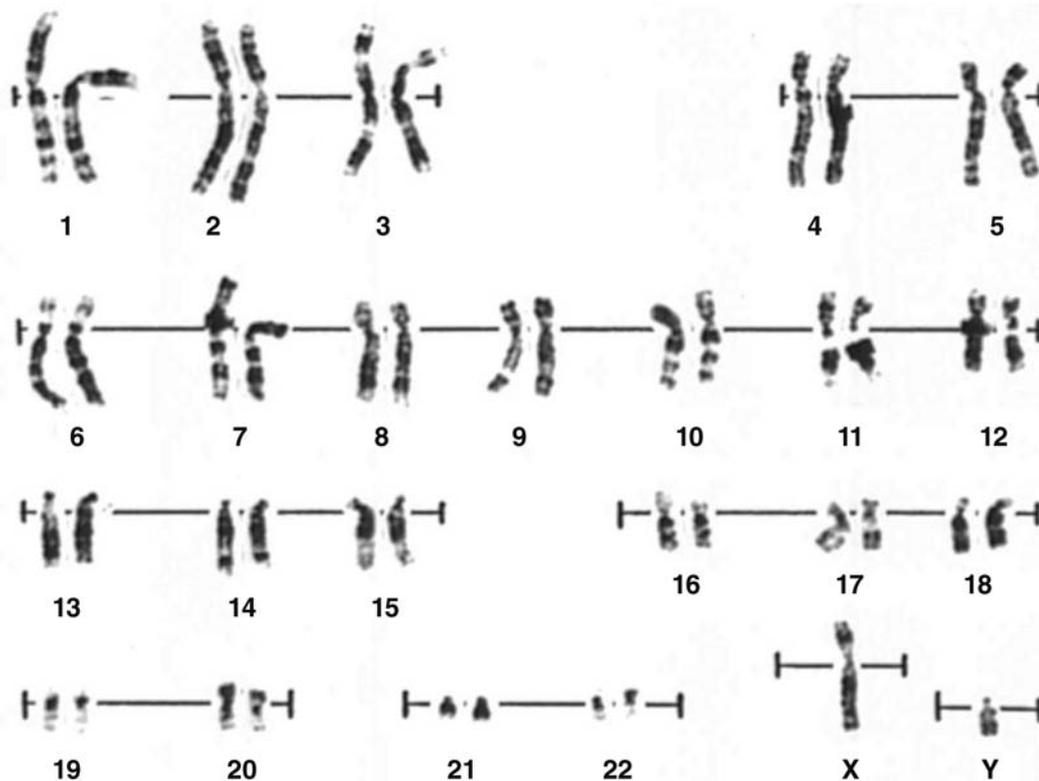


Figura e2-1. Cariotipo normal de un varón. Preparado a partir de células amnióticas cultivadas y teñidas con técnica de Giemsa. Se detectan cerca de 400 bandas en cada conjunto haploide de cromosomas. Fuente: McPhee SJ, Papadakis MA: *Current Medical Diagnosis and Treatment* 2011, 50th Edition: <http://www.accessmedicine.com>

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Derechos reservados.

50% de las células de la mujer y el miembro **homólogo** del par en la proporción restante. El fenotipo de la célula depende de los genes que se encuentren activos en los cromosomas para la producción de mRNA en un momento determinado.

El control de la transcripción es muy complejo. Entre otros procesos, se previene que un alelo de algunos genes transcriba mRNA mediante el proceso de **sellado genómico**. Este último ocurre en el gameto, casi siempre por adición de un grupo metilo a nucleótidos de citosina en la región reguladora del alelo. La metilación produce la regulación en descenso del alelo y es específica para el gameto. Por tanto, el alelo de algunos genes heredados del padre permanece desactivado, mientras que los alelos de otros genes heredados de la madre están inhibidos de manera similar. Otros procesos pueden afectar la expresión de alelos específicos, como la modificación bioquímica de ciertas histonas. Lo más notable es que tales efectos pueden persistir por generaciones y son influidos por el ambiente. Un ejemplo de esto último es la reducción del sellado genómico que se observa en épocas de hambruna, cuando los grupos metilo son deficientes en la dieta. Este campo de la herencia no mendeliana se denomina **epigenética**.

GENES Y CROMOSOMAS

En todos los genes, la información está contenida en fragmentos llamados **exones**, que se encuentran intercalados con segmentos de DNA denominados **intrones**, los cuales no codifican información sobre secuencias proteínicas. Sin embargo, los intrones pueden contener secuencias reguladoras genéticas y algunos son tan grandes que codifican un gen distintivo.

La localización exacta del gen en un cromosoma es su **locus** y la disposición de los loci constituye el **mapa genético humano**. En la figura e2-2, se muestra una variación de este mapa que identifica algunos loci conocidos por su participación en enfermedades humanas. Con técnicas moleculares (como el análisis de vínculo) se alcanza una resolución sustancialmente mayor en el ordenamiento de los genes que con técnicas citogenéticas (como la visualización de pequeños defectos), aunque la brecha se estrecha cada vez más. Los cromosomas del cariotipo "estándar" de la figura e2-1 tienen cerca de 450 bandas visibles; en las

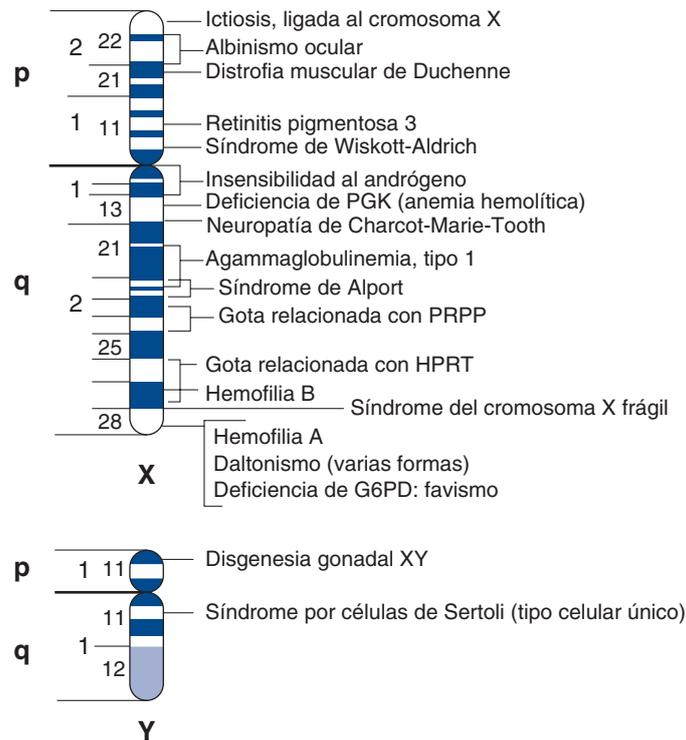


Figura e2-2. “Mapa patológico” parcial del genoma humano. Junto al ideograma de los cromosomas humanos X y Y se encuentran los trastornos mendelianos consecutivos a mutaciones en ese locus. Se han rastreado más de 460 fenotipos del cromosoma X y ocho del Y (cortesía de V. McKusick y J. Strayer). Fuente: McPhee SJ, Papadakis MA: *Current Medical Diagnosis and Treatment* 2011, 50th Edition: <http://www.accessmedicine.com>

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Derechos reservados.

mejores condiciones citológicas y microscópicas, puede observarse un total aproximado de 1 600 bandas. No obstante, incluso en esta configuración extendida, cada banda contiene docenas, en ocasiones cientos de genes individuales. Por consiguiente, la pérdida (**delección**) de una pequeña banda afecta muchas secuencias de codificación y tiene efectos diversos en el fenotipo. Las técnicas citogenéticas habituales para visualizar cromosomas están en proceso de sustituirse por las técnicas con micromatrices génicas.

El número y la disposición de los genes en los cromosomas homólogos son idénticos, aunque es factible que no lo sean las secuencias de codificación reales de genes homólogos ni el número de copias de esos genes. Las copias homólogas de un gen se llaman **alelos**. Cuando se comparan los alelos, debe especificarse el nivel de análisis en el que se efectúa dicha comparación. Cuando los alelos son en verdad idénticos (es decir, que sus secuencias de codificación y número de copias no varían) el individuo es **homocigoto** en ese locus. En un plano más general, los alelos pueden poseer función idéntica, a pesar de las leves variaciones en la secuencia de nucleótidos; el resultado es que las proteínas producidas a partir de los dos alelos son idénticas o que, cualesquiera que sean las diferencias en la secuencia de aminoácidos, no tienen efecto en la función de la proteína. Si el individuo se analiza en relación con el fenotipo proteínico, un término adecuado para describirlo sería homocigosidad alélica. Sin embargo, si el análisis se realizara respecto del DNA, como ocurre en el estudio con enzima de restricción o la secuencia de nucleótidos, los alelos se considerarían diferentes pese a la identidad funcional y el sujeto sería **heterocigoto** para ese locus. La heterocigosidad basada en las diferencias de los productos proteínicos de los alelos puede reconocerse desde hace decenios y fue la primera evidencia sólida del alto grado de variabilidad biológica humana. En los últimos 10 años, el análisis de las secuencias de DNA mostró que esta variabilidad es mucho más común (las diferencias en la secuencia de nucleótidos entre los individuos ocurren aproximadamente una vez cada 1 100 nucleótidos). También puede haber secuencias mucho más largas en cantidades variables de copias o es posible que sean deficientes, a menudo sin efecto evidente en el fenotipo. La identificación de estas variantes en el número de copias ha sido uno de los más interesantes y útiles descubrimientos en los años recientes. Como resultado de la selección evolutiva en oposición a cambios de secuencia nocivos, la variación del DNA en regiones de codificación

ocurre una vez cada 2 000 nucleótidos y menos de la mitad de esos cambios produce modificaciones en el aminoácido. Sin embargo, el nivel de variaciones secuenciales en seres humanos (sin importar cuál sea su origen étnico) es mucho menos común (tres a 10 veces) que en los ancestros primates.

Feero WG et al. Genomic medicine—an updated primer. *N Engl J Med*. 2010 May 27;362(21):2001–11. [PMID: 20505179]

Rimoin DL et al (editors). *Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics*, 6th ed. Churchill Livingstone, 2012.

Zhang J et al. The impact of next-generation sequencing on genomics. *J Genet Genomics*. 2011 Mar 20;38(3):95–109. [PMID: 21477781]

MUTACIÓN

Por lo general, la heterocigosidad alélica se produce cuando se heredan diferentes alelos del óvulo y el espermatozoide, pero también puede ser efecto de la alteración espontánea de la secuencia de nucleótidos (**mutación**). El cambio genético que ocurre durante la formación de un óvulo o un espermatozoide se conoce como **mutación germinal**; cuando el cambio se presenta después de la concepción (desde las etapas más tempranas de la embriogénesis hasta la división de las células en el adulto mayor) se denomina **mutación somática**. Como se explica más adelante, se reconoce cada vez más la función de la mutación somática en el origen de la enfermedad humana.

El tipo más grande de mutación es la alteración del número o la estructura física de los cromosomas. Por ejemplo, la **falta de disyunción** (ausencia de separación de los pares de cromosomas) durante la **meiosis** (división reductiva que conduce a la formación de óvulos y espermatozoides maduros) hace que el embrión tenga demasiados o muy pocos cromosomas, lo cual se conoce como **aneuploidía**. La redistribución de los brazos de los cromosomas, como la observada en la **translocación** o **inversión**, es una mutación, aun cuando la rotura y la reunión no interrumpen ninguna secuencia codificadora. Por consiguiente, el efecto fenotípico de las grandes mutaciones cromosómicas varía desde el profundo (como en la aneuploidía) hasta el nulo.

Un poco menos notorias, pero aún detectables por sus características citológicas, son las **deleciones** de alguna parte de un cromosoma. Estas mutaciones casi siempre alteran el fenotipo, porque se pierde cierta cantidad de genes; sin embargo, una deleción puede afectar sólo a un nucleótido, en tanto que deben perderse 1 a 2 millones de nucleótidos (una a dos megabases) antes de que sea posible visualizar el defecto con los métodos citogenéticos más sensibles, salvo por la hibridación *in situ* o análisis de orden. Las deleciones y las duplicaciones de regiones sustanciales de la secuencia de nucleótidos son muy frecuentes en los seres humanos. Muchas parecen inocuas y se transmiten de padres a hijos con un patrón hereditario autosómico dominante. Otras afectan uno o más genes, lo cual puede tener consecuencias clínicas leves o profundas. A menudo estas últimas son nuevas, lo cual significa que ninguno de los padres tiene la variación en el número de copias, así que debe haber ocurrido durante la meiosis de uno de los gametos.

Las mutaciones en uno o algunos nucleótidos de los exones tienen varias consecuencias potenciales. Los cambios en un nucleótido pueden modificar el aminoácido que codifica: si el aminoácido se halla en una región fundamental de la proteína, la función quizá se altere de manera notable (p. ej., anemia de células falciformes). Por otro lado, algunas sustituciones de aminoácidos carecen de efecto detectable en la función, de modo que la mutación no cambia el fenotipo. De igual modo, como el código genético está **degenerado** (dos o más secuencias distintas de tres nucleótidos llamadas **codones** codifican el mismo aminoácido), la sustitución de nucleótidos no siempre altera la secuencia de aminoácidos en la proteína. Hay tres codones específicos que señalan la terminación de la traducción; por tanto, la sustitución de nucleótido en un exón que genere uno de los codones de detención origina una proteína truncada, por lo regular disfuncional. Otras sustituciones de nucleótidos interrumpen las señales que dirigen el corte y empalme de la molécula de mRNA y causan grandes modificaciones en el producto proteínico. Por último, las inserciones y las deleciones de uno o más nucleótidos pueden tener efectos importantes (cualquier cambio que no sea múltiplo de tres nucleótidos modifica el marco de lectura del resto del exón) o mínimos (si la proteína puede tolerar la inserción o la pérdida de un aminoácido).

Las mutaciones en los intrones pueden interrumpir las señales de corte y empalme del mRNA o ser del todo imperceptibles en el fenotipo. Hay gran variación en las secuencias de nucleótidos de los intrones entre un individuo y otro (en promedio, una diferencia cada pocos cientos de nucleótidos). Las mutaciones en el DNA entre genes adyacentes también pueden ser silenciosas o tener un efecto marcado en el fenotipo, si se alteran las secuencias reguladoras; estas secuencias reguladoras pueden afectar genes que están a millones de bases de distancia, quizá por el plegamiento intrincado de la molécula de DNA dentro de la cromatina.

Se ha descubierto un mecanismo nuevo de mutación que también ayuda a explicar la variación clínica entre familiares; se observa en trastornos, como la distrofia miotónica, la enfermedad de Huntington, el síndrome

del cromosoma X frágil con retraso mental, la ataxia de Friedreich y otros padecimientos. Una región de secuencias de trinucleótidos repetidos cercanos o dentro de un gen puede ser inestable en algunas familias; la expansión en el número de unidades repetidas dentro de este segmento más allá de un umbral crítico se relaciona con enfermedad, ya sea por regulación en descenso de ese alelo o por la síntesis de una proteína defectuosa. Mientras mayor sea la repetición del trinucleótido, es más grave el fenotipo, un fenómeno llamado **anticipación**, porque el trastorno se agrava de una generación a la siguiente.

Las mutaciones pueden ser espontáneas o inducidas por factores ambientales, como radiación, fármacos o infecciones virales. Tanto la edad materna como la paterna favorecen la mutación, pero de distinto tipo. En mujeres, la meiosis se completa sólo después de la ovulación y la falta de disyunción cromosómica se hace más frecuente a medida que el óvulo envejece. El riesgo de que éste sea aneuploide se incrementa de modo exponencial y se convierte en un problema clínico importante en mujeres que rebasan los 30 años de edad. En varones, hay mutaciones más leves que afectan las secuencias de nucleótidos y aumentan con la edad. Los hijos de varones mayores de 40 años de vida tienen mayor riesgo de presentar trastornos mendelianos, sobre todo de tipo autosómico dominante.

Alkan C et al. Personalized copy number and segmental duplication maps using next-generation sequencing. *Nat Genet.* 2009 Oct;41(10):1061–7. [PMID: 19718026]

Barsh G. Genetic disease. In: *Pathophysiology of Disease: An Introduction to Clinical Medicine*, 6th ed. McPhee SJ et al (editors). McGraw-Hill, 2010.

Buchanan JA et al. Contemplating effects of genomic structural variation. *Genet Med.* 2008 Sep;10(9):639–47. [PMID: 18978673]

Klopocki E et al. Copy-number variations, noncoding sequences, and human phenotypes. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2011 Sep 22;12:53–72. [PMID: 21756107]

Miller DT et al. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. *Am J Hum Genet.* 2010 May 14;86(5):749–64. [PMID: 20466091]

GENES EN INDIVIDUOS

Es difícil distinguir las contribuciones de los genes individuales a ciertos rasgos cuantitativos (como la talla adulta o la concentración sérica de glucosa en sujetos normales); esto se debe a que, en general, los fenotipos son producto de la acción de múltiples genes y son influidos por el ambiente y el cambio. Sin embargo, si uno de los genes del sistema está alterado, puede causar desviación notoria del fenotipo “normal” o esperado. La gravedad del fenotipo anormal (o sea, alguna enfermedad) o incluso su identificación dependen del producto del gen afectado y la resistencia del sistema a dicha alteración. Esto último subraya la importancia de la homeostasis, tanto fisiológica como del desarrollo: muchas mutaciones no se reconocen porque el sistema puede enfrentarlas, aunque puede reducirse la tolerancia a las anomalías adicionales.

En otras palabras, casi todas las características humanas y las enfermedades comunes son **poligénicas**, en tanto que muchos de los fenotipos alterados que se consideran “genéticos” son **monogénicos**, pero aun así influidos por otros loci del genoma del individuo.

Los fenotipos consecutivos a alteraciones en un solo gen también se conocen como **mendelianos**, en honor al monje y biólogo que estudió la reproducibilidad y la recurrencia de la variación en guisantes. Gregor Mendel mostró que algunos rasgos son **dominantes** respecto de otros, a los que llamó **recesivos**. Los rasgos dominantes sólo requerían la expresión de una copia de algún “factor”, sin importar cuál fuera la otra copia; en cambio, los rasgos recesivos necesitaban dos copias para expresarse. En términos modernos, los factores mendelianos son genes y las copias alternativas del gen son los alelos. En el caso de que *A* sea el alelo frecuente (normal) y *a* un alelo mutante en un locus determinado, si el fenotipo es el mismo cuando el genotipo es *A/a* o *a/a*, el fenotipo es dominante; en cambio, si el fenotipo se presenta sólo cuando el genotipo es *a/a*, entonces es recesivo.

En medicina es importante tener en mente dos cuestiones: primero, la dominancia y la recesividad son atributos del fenotipo, no del gen; segundo, los conceptos de dominancia y recesividad dependen de la forma en que se define el fenotipo. Para ilustrar ambos puntos, considérese la anemia de células falciformes (drepanocitosis). Este trastorno se presenta cuando la persona hereda dos alelos para la globina β^S , en la que el glutamato normal de la posición 6 de la proteína es sustituido por valina. El genotipo del locus para globina β es *HbS/HbS*, en comparación con el normal *HbA/HbA*. Cuando el genotipo es *HbS/HbA*, el individuo no tiene dicha anemia, por lo cual este trastorno satisface los criterios de un fenotipo recesivo. Considérese ahora el fenotipo de los eritrocitos drepanocíticos. Los eritrocitos con el genotipo *HbS/HbS* poseen una deformación evidente, pero si la presión de oxígeno se reduce, lo mismo sucede con los eritrocitos del genotipo *HbS/HbA*. Como consecuencia, la transformación drepanocítica es un rasgo dominante.

La **penetrancia** es un concepto relacionado con alteraciones mendelianas, sobre todo dominantes y con frecuencia el término se utiliza de manera equivocada. Debe definirse como una expresión de la frecuencia de aparición de un fenotipo (dominante o recesivo) cuando hay uno o más alelos mutantes. Para los individuos, la penetrancia es un fenómeno de todo o nada: el fenotipo está presente (penetrante) o no (no penetrante). Debe usarse el término **variabilidad** (no "penetrancia incompleta") para designar las diferencias en la expresión de un alelo.

La causa más común de carencia de penetrancia aparente es la insensibilidad de los métodos para detectar el fenotipo. Si un sujeto de apariencia normal con un hijo que tiene un trastorno dominante es en realidad heterocigoto para la mutación, tiene probabilidad de 50% de tener otro hijo afectado en cada concepción subsiguiente. Una causa frecuente de la no penetrancia en enfermedades mendelianas de inicio en el adulto es la muerte de la persona afectada antes de que se torne evidente el fenotipo, pero después de la transmisión del alelo mutante al descendiente. Por consiguiente, la asesoría genética exacta exige mucha atención a los antecedentes médicos de la familia y un escrutinio minucioso de ambos padres de sujetos con un trastorno conocido como rasgo mendeliano dominante.

Cuando se expresan ambos alelos en un heterocigoto, como en el grupo sanguíneo AB, el rasgo falciforme (HbS/HbA), los antígenos de histocompatibilidad mayor (p. ej., A2B5/A3B17) o la anemia de células falciformes C (HbS/HbC), el fenotipo se llama **codominante**.

En los fenotipos dominantes humanos, el alelo mutante de los homocigotos casi siempre es más grave que el de los heterocigotos.

Herencia autosómica recesiva

Las características de la herencia autosómica recesiva en los seres humanos pueden resumirse de la siguiente manera: 1) hay un patrón horizontal en el árbol genealógico, con afectación de una sola generación (fig. e2-4); 2) los varones y las mujeres están afectados con la misma frecuencia y gravedad; 3) la herencia es de ambos padres, cada uno heterocigoto (portador) y, por lo general, ninguno está afectado; 4) cada hijo de dos portadores tiene una probabilidad de 25% de estar afectado, de 50% de ser portador y de 25% de no heredar alelos mutantes, por lo cual 66% de todos los descendientes sin manifestación clínica es portador; 5) cuando se aparean dos individuos con el mismo fenotipo recesivo, todos los hijos estarán afectados; 6) los sujetos afectados que forman pareja con personas sin afectación y no portadores sólo tienen descendencia sin el defecto, y 7) cuanto más raro sea el fenotipo recesivo, más probabilidad habrá de que los padres sean **consanguíneos** (familiares).

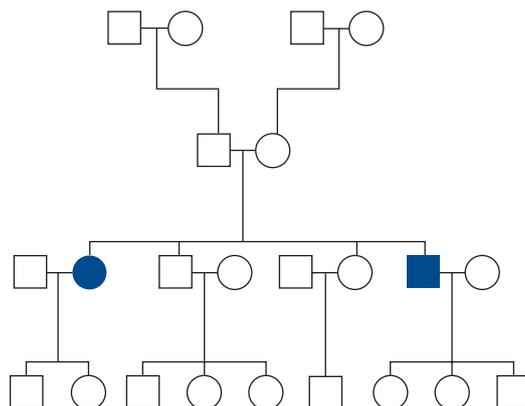


Figura e2-4. Árbol genealógico que ilustra la herencia autosómica recesiva (los símbolos son los mismos que en la fig. e2-3). Fuente: McPhee SJ, Papadakis MA: *Current Medical Diagnosis and Treatment* 2011, 50th Edition: <http://www.accessmedicine.com>

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Derechos reservados.

Los fenotipos autosómicos recesivos a menudo se relacionan con actividad deficiente de enzimas, por lo cual se conocen como **metabolopatías congénitas**. Estos trastornos incluyen fenilcetonuria, enfermedad de Tay-Sachs y las diversas enfermedades por almacenamiento de glucógeno; en general son más graves, menos variables y menos dependientes de la edad que los padecimientos dominantes.

Cuando un trastorno autosómico recesivo es muy raro, se incrementa la probabilidad de que los padres del sujeto afectado sean consanguíneos. Como resultado, la prevalencia de las alteraciones recesivas raras es

alta en grupos que practican la endogamia, como los amish tradicionales. Por otro lado, cuando el trastorno autosómico recesivo es frecuente, la probabilidad de consanguinidad entre los padres de los sujetos afectados no es mayor que en la población general (cerca a 0.5%).

Dos alelos *mutantes* diferentes en el mismo locus, como en HbS/HbC, forman un **compuesto genético** (heterocigoto compuesto). Por lo general, el fenotipo se sitúa entre los producidos por cualquiera de los alelos en el estado homocigoto. En virtud de la gran cantidad de mutaciones posibles en un gen determinado, es posible que muchos fenotipos autosómicos recesivos se deban a compuestos genéticos. La anemia de células falciformes es una excepción. La consanguinidad es evidencia presuntiva importante de homocigosidad real de los alelos mutantes y contradice la posibilidad de un compuesto genético.

Herencia ligada al cromosoma X

Las características generales de la herencia ligada al cromosoma X en seres humanos pueden resumirse de la siguiente manera: 1) no hay transmisión del fenotipo entre varones (fig. e2-5); 2) los varones no afectados no transmiten el fenotipo; 3) todas las hijas de un varón afectado son portadoras heterocigotas; 4) por lo regular, los varones tienen afectación más grave que las mujeres; 5) el que una mujer heterocigota se considere afectada y que el fenotipo se denomine "recesivo" o "dominante" dependen con frecuencia de la sensibilidad de la prueba o el estudio; 6) algunas madres de varones afectados no son heterocigotas (sino homocigotas normales), pero poseen una mutación germinal y la proporción de madres heterocigotas (portadoras) mantiene una relación negativa con la gravedad del trastorno; 7) las mujeres heterocigotas transmiten el gen mutante a 50% de sus hijos varones, los cuales presentan el fenotipo y a 50% de sus hijas, que son heterocigotas; 8) si un varón afectado forma pareja con una mujer heterocigota, 50% de los hijos varones tendrá el defecto, lo cual suscita la falsa impresión de transmisión de varón a varón. Entre las hijas de esta pareja, 50% presenta el defecto con tanta gravedad como el varón homocigoto promedio; en los árboles genealógicos pequeños, este patrón puede simular un patrón hereditario autosómico dominante.

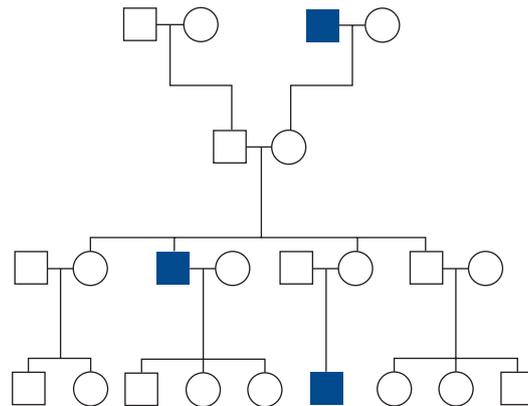


Figura e2-5. Árbol genealógico que ilustra la herencia ligada al cromosoma X (los símbolos son iguales a los de la fig. e2-3). Fuente: McPhee SJ, Papadakis MA: *Current Medical Diagnosis and Treatment* 2011, 50th Edition: <http://www.accessmedicine.com>

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Derechos reservados.

Las características de la herencia ligada al cromosoma X dependen de la gravedad del fenotipo. En algunos padecimientos, los varones afectados no sobreviven para reproducirse. En tales casos, las madres de cerca de 66% de los varones con el defecto son portadoras; en el otro 33%, la afectación surge de una mutación germinal nueva en un cromosoma X de la madre. Cuando el trastorno se manifiesta de manera preponderante en mujeres heterocigotas (herencia dominante ligada al cromosoma X), las mujeres tienden a presentar el defecto con una frecuencia dos veces mayor que los varones. En promedio, una mujer afectada transmite el fenotipo a 50% de sus hijos y 50% de sus hijas.

Los fenotipos ligados al cromosoma X a menudo tienen manifestaciones clínicas variables, sobre todo en mujeres heterocigotas y se sospecha que son autosómicos dominantes sin penetrancia. Por ejemplo, la enfermedad de Fabry (deficiencia de galactosidasa A α) puede ser asintomática en una mujer portadora u ocasionar apoplejía, insuficiencia renal o infarto del miocardio cuando la mujer llega a la edad madura.

El mosaicismo germinal se observa en las madres de niños varones con trastornos ligados al cromosoma X. La probabilidad de que esta mujer tenga un segundo hijo afectado o una hija heterocigota depende de la fracción de sus ovocitos que tenga la mutación. Hoy día, esta fracción es imposible de determinar. Sin

embargo, la presencia del mosaicismo germinal puede identificarse en algunos trastornos (p. ej., distrofia muscular de Duchenne) en una familia mediante el análisis de DNA; este conocimiento se vuelve crucial para la asesoría genética.

Herencia mitocondrial

Las mutaciones en los genes que codifican el cromosoma mitocondrial dan lugar a diversas enfermedades que afectan (en particular) órganos muy dependientes del metabolismo oxidativo, como retina, cerebro, riñones y corazón. Dado que las mitocondrias de una persona derivan casi por completo del óvulo, los patrones de herencia son distintos a los de un trastorno mendeliano y se conocen como herencia "materna" o, de modo más apropiado, "mitocondrial". Una mujer afectada puede transmitir el cromosoma mitocondrial defectuoso a todos sus descendientes, mientras que un varón afectado tiene poco riesgo de transmitir su mutación a un hijo (fig. e2-6). Como todas las células y el óvulo contienen muchas mitocondrias y, puesto que cada mitocondria posee muchos cromosomas, son posibles dos situaciones: si todos los cromosomas de todas las mitocondrias tienen la mutación, se dice que la persona es **homoplásmica** para la mutación; si sólo algunos cromosomas mitocondriales portan la mutación, el individuo es **heteroplásmico**. En este último caso, un descendiente podría heredar relativamente pocas mitocondrias con la mutación y presentar una forma menor de la enfermedad o no mostrarla.

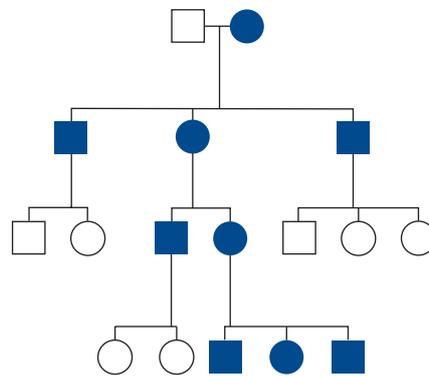


Figura e2-6. Herencia mitocondrial ("materna"). La mujer (círculos) transmite a todos sus descendientes una mutación genética mitocondrial (indicada por todos los símbolos oscuros), incluidos los varones (cuadros). De los descendientes posteriores, los varones no transmiten la mutación, pero las mujeres continúan la transmisión a todos sus descendientes porque las mitocondrias se transmiten a través del óvulo, no del espermatozoide. Aunque se muestran ambos padres en la primera generación, para fines de simplificación no se muestran las parejas genéticas en las generaciones subsiguientes, ya que se consideran libres de la mutación. Nota: todas o algunas mitocondrias pueden portar la mutación; esta variable afecta la expresión clínica de la mutación (véase el texto respecto de los individuos homoplásmicos y heteroplásmicos). Fuente: McPhee SJ, Papadakis MA: *Current Medical Diagnosis and Treatment* 2011, 50th Edition: <http://www.accessmedicine.com>

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Derechos reservados.

Se han identificado o referido más de 16 000 genes humanos mediante sus fenotipos y patrones de herencia en familias. Este total constituye 60 a 70% de todos los genes que al parecer están codificados en los 22 autosomas, dos cromosomas sexuales y el cromosoma mitocondrial. Victor McKusick *et al* han coordinado una labor internacional para clasificar las variaciones mendelianas en el ser humano. Esto persiste como herencia mendeliana en línea en el ser humano (OMIM, *Online Mendelian Inheritance in Man*).

Greaves LC et al. Mitochondrial DNA and disease. *J Pathol.* 2012 Jan;226(2):274-86. [PMID: 21989606]

Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM®. McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University (Baltimore, MD). <http://omim.org>

Wallace DE et al. Mitochondrial genes in degenerative diseases, cancer and aging. In: *Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics*, 6th ed. Rimoin DL et al (editors). Churchill Livingstone, 2012.

TRASTORNOS DE ORIGEN MULTIFACTORIAL

Hay muchos padecimientos que se agrupan en algunas familias, pero no se relacionan con alteraciones cromosómicas evidentes ni patrones de herencia mendelianos. Los ejemplos incluyen malformaciones

congénitas, como labio hendido, estenosis pilórica y espina bífida; cardiopatía coronaria; diabetes tipo 2 y varias formas de neoplasia. A menudo se caracterizan por frecuencias variables en distintos grupos raciales o étnicos, disparidad en la predisposición sexual y mayor frecuencia (aunque sin llegar a la concordancia completa) en gemelos monocigotos que dicigotos. Este patrón de herencia se conoce como "multifactorial" para indicar que múltiples genes interactúan con varios agentes ambientales para producir el fenotipo. Se considera que la mayor frecuencia en algunas familias se debe al compartimiento de alelos y al ambiente.

Se sabe poco de los genes que participan en la mayor parte de los trastornos multifactoriales, del modo en que interactúan, de sus productos y de la forma en que los factores no genéticos contribuyen al fenotipo. Con los estudios bioquímicos y genéticos, se han identificado padecimientos mendelianos dentro del fenotipo general de algunas anomalías: los defectos en el receptor para la lipoproteína de baja densidad explican un pequeño porcentaje de casos de cardiopatía isquémica (una fracción más grande si sólo se considera a los pacientes menores de 50 años de edad); la poliposis colónica familiar predispone al adenocarcinoma y algunos individuos con enfisema han heredado la deficiencia del inhibidor de la proteinasa α_1 (antitripsina α_1). A pesar de estos ejemplos notables, es poco probable que tal preocupación simplificadora con los fenotipos mendelianos explique la mayor parte de las enfermedades; empero, incluso así, en el análisis final muchas de las enfermedades de seres humanos se relacionan con factores genéticos en su causa, patogenia o ambas.

El desconocimiento que persiste en relación con los mecanismos genéticos fundamentales para el desarrollo y la fisiología no ha limitado del todo el análisis práctico de la genética de trastornos multifactoriales. Por ejemplo, los riesgos de recurrencia se basan en datos empíricos derivados de la observación de muchas familias. El riesgo de recurrencia de los padecimientos multifactoriales se incrementa en varios casos: 1) familiares cercanos (hermanos, hijos y padres) de un individuo afectado; 2) presencia de dos o más miembros de una familia con el mismo trastorno; 3) cuando el primer caso en una familia se presenta en el género afectado con menor frecuencia (p. ej., la estenosis pilórica es cinco veces más frecuente en niños y una mujer afectada tiene riesgo tres a cuatro veces mayor de procrear un descendiente con dicho trastorno), y 4) grupos étnicos con elevada incidencia de un trastorno específico (p. ej., la espina bífida es 40 veces más frecuente en individuos caucásicos y más aún entre irlandeses, con respecto a los asiáticos).

En lo concerniente a muchas anomalías que parecen multifactoriales, se han estudiado muy pocas familias para establecer datos empíricos sobre el riesgo. Una aproximación útil al riesgo de recurrencia en parientes cercanos es la raíz cuadrada de la incidencia. Por ejemplo, muchas malformaciones congénitas frecuentes tienen una incidencia de 1:2 500 a 1:400 nacidos vivos; como consecuencia, los riesgos de recurrencia calculados son de 2 a 5%, valores que corresponden a la experiencia.

Se ha enfocado un gran esfuerzo en identificar los factores genéticos contribuyentes a la enfermedad multifactorial. Los estudios de relación con el genoma completo (GWAS, *genome-wide association studies*) incluyeron cohortes grandes de pacientes con una enfermedad determinada. Estos pacientes tienen cientos de miles o un millón de polimorfismos de un nucleótido individual que se documentan y comparan con una cohorte de tamaño similar equiparada por grupo étnico y edad de personas sin evidencia de la enfermedad. De esta manera, cientos de trastornos comunes se han relacionado con marcadores aún más específicos en el genoma humano. A pesar de estos resultados notables, la realidad es que un cambio en un nucleótido determinado sólo altera un poco el riesgo relativo para una enfermedad específica (p. ej., 1.2 a 1.4), con muy pocas excepciones. Lo que es más importante, muy pocos de los polimorfismos nucleotídicos ocurren dentro de los genes o, si lo hacen, no alteran la función del gen de una forma discernible. Por tanto, aún hay mucho trabajo pendiente para definir los factores genéticos que contribuyen a las enfermedades frecuentes y los antecedentes familiares se conservan como un instrumento clínico importante para predecir el riesgo.

Altshuler D. The inherited basis of common disease. In: *Cecil Textbook of Medicine*, 23rd ed. Goldman L et al (editors). Saunders, 2008.

Manolio TA et al. Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature*. 2009 Oct;461(7265):747-53. [PMID: 19812666]

Mirnezami R et al. Preparing for precision medicine. *N Engl J Med*. 2012 Feb 9;366(6):489-91. [PMID: 22256780]

Pyeritz RE. The family history: the first genetic test, and still useful after all those years? *Genet Med*. 2012 Jan;14(1):3-9. [PMID: 22237427]

ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS

Cualquier desviación en la estructura y el número de cromosomas (como se presenta en la fig. e2-1) es una anomalía cromosómica desde el punto de vista técnico. No todas las anomalías causan problemas en el individuo afectado; aunque es factible que algunas que no producen alteraciones en el sujeto, sí las

ocasionen en los descendientes. Casi uno de cada 200 recién nacidos vivos tiene una anomalía cromosómica que se detecta por algún efecto en el fenotipo. Esta frecuencia es considerablemente mayor conforme más temprana es la edad fetal en que se estudian los cromosomas. Hacia el final del primer trimestre de gestación, la mayor parte de los fetos con cantidades anormales de cromosomas se pierde por aborto espontáneo. Por ejemplo, el síndrome de Turner (que se debe a la ausencia de un cromosoma sexual y la presencia de un solo cromosoma X) es un padecimiento relativamente frecuente, pero se calcula que sólo 2% de los fetos con esta forma de aneuploidía sobrevive hasta llegar a término. Aún más relevante es la ausencia completa de la mayor parte de las trisomías y monosomías autosómicas en niños que nacen vivos, a pesar de su manifestación frecuente en fetos de pocas semanas de gestación.

Tipos de anomalías cromosómicas

Los cambios estructurales mayores ocurren de forma **equilibrada** o **no equilibrada**. En esta última, se observa ganancia o pérdida de material genético; en la primera no hay cambio en la cantidad de material genético, sólo su reacomodo. En los sitios con roturas y uniones nuevas de fragmentos cromosómicos, puede haber daño estructural o funcional permanente en un gen o en unos cuantos genes. A pesar de que no haya pérdida visible de material, la alteración puede reconocerse como no equilibrada por el fenotipo anormal; el defecto cromosómico se confirma por medio de análisis molecular del DNA.

La **aneuploidía** se produce por falta de disyunción (ausencia de separación en un par de cromátides durante el proceso de división celular). La falta de disyunción en la primera o la segunda división de la meiosis produce gametos con constitución cromosómica anormal. En la aneuploidía hay más de 46 cromosomas o menos de esta cantidad (cuadro e2-1). Todas las siguientes son formas de aneuploidía: 1) **monosomía**, en la cual sólo está presente un miembro de un par de cromosomas; 2) **trisomía**, en la que hay tres cromosomas en lugar de dos, y 3) **polisomía**, en la cual un cromosoma está representado cuatro veces o más.

Cuadro e2-1. Fenotipos clínicos derivados de la aneuploidía		
Trastorno	Cariotipo	Incidencia al nacimiento
Trisomía 13	47,XX o XY,+13	1:15 000
Trisomía 18	47,XX o XY,+18	1:11 000
Trisomía 21 (síndrome de Down)	47,XX o XY,+21	1:900
Síndrome de Klinefelter	47,XXY	1:600 varones
Síndrome XYY	47,XYY	1:1 000 varones
Síndrome de Turner	45,X	1:2 500 mujeres
Síndrome XXX	47,XXX	1:1 200 mujeres

Copyright © The McGraw-Hill Companies. Derechos reservados.

Nota de privacidad. Cualquier uso está sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Si la falta de disyunción surge en la mitosis, se generan patrones en **mosaico** en el tejido somático, en los cuales algunas células del mismo organismo tienen un cariotipo y otras poseen otro. Los individuos con constitución genética en mosaico a menudo tienen manifestaciones de cada uno de los síndromes genéticos relacionados con los diversos cariotipos anormales.

La **translocación** se produce por intercambio de partes de dos cromosomas.

La **delección** es la pérdida de material cromosómico.

La **duplicación** es la presencia de dos o más copias de la misma región de un cromosoma determinado. La redundancia puede aparecer en el mismo cromosoma o en uno no homólogo. En este último caso, también hubo translocación.

Un **isocromosoma** es un cromosoma en que los brazos a ambos lados del centrómero tienen el mismo material genético en orden idéntico; esto quiere decir que en algún momento el cromosoma se dividió de tal manera que tiene una dosis doble de un brazo y ausencia del otro.

En una **inversión**, una región cromosómica se reorienta 180 grados respecto de la fase ordinaria. Existe el mismo material genético, pero en orden diferente.

Beaudet AL et al. Array-based DNA diagnostics: let the revolution begin. *Annu Rev Med.* 2008;59:113–29. [PMID: 17961075]

Shaffer LG et al. Development of new postnatal diagnostic methods for chromosome disorders. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2011 Apr;16(2):114–8. [PMID: 21112262]

TÉCNICAS DE GENÉTICA MÉDICA

Los trastornos hereditarios afectan múltiples sistemas orgánicos y a personas de todas las edades. Muchos padecimientos son crónicos, aunque en ocasiones se observan crisis agudas. Las preocupaciones de los pacientes y sus familiares abarcan una gran variedad de aspectos médicos, psicológicos, sociales y económicos. Estas características enfatizan la necesidad de que los pediatras, los internistas, los obstetras y los médicos familiares ofrezcan servicios de genética médica a sus pacientes. Esta sección reseña los servicios de laboratorio y consultoría que proporcionan los genetistas clínicos y las indicaciones para recurrir a ellos.

ANTECEDENTES FAMILIARES Y ANÁLISIS DEL ÁRBOL GENEALÓGICO

El primer paso para valorar la participación de factores genéticos en la situación clínica de un sujeto consiste en obtener antecedentes familiares detallados. Como mínimo deben formularse preguntas minuciosas (edad, género, estado de salud si están vivos, enfermedades importantes y causa de muerte) acerca de los familiares del individuo en primer grado (padres, hermanos e hijos). También debe preguntarse sobre el trastorno específico en parientes más distantes. Hay que identificar el grupo étnico de las familias paterna y materna e inquirir de forma específica sobre cualquier anomalía que tenga prevalencia importante en un grupo étnico determinado. Los antecedentes familiares deben analizarse una vez que se obtienen; los genetistas médicos y los asesores en genética están capacitados para efectuar esta tarea y desempeñan una función muy valiosa cuando el médico no tiene tiempo ni personal para recopilar dicha información. Un esquema del árbol genealógico (como el de la fig. e2-3), con los símbolos oscuros para referirse a la presencia de un padecimiento, quizá sea instructivo para delinear un modelo de herencia. Una vez que se dispone de los resultados de las pruebas genéticas dirigidas del **caso índice**, el diagrama también ayuda a identificar familiares que podrían beneficiarse de la asesoría respecto de una prueba similar.

Pyeritz RE. The family history: the first genetic test, and still useful after all those years? *Genet Med.* 2012 Jan;14(1):3–9. [PMID: 22237427]

CITOGENÉTICA Y CITOGENÓMICA

La **citogenética** es el estudio de los cromosomas mediante microscopía óptica. La constitución cromosómica de una sola célula o de todo el individuo se especifica con una notación estandarizada. Primero se indica el recuento cromosómico total, seguido del complemento de cromosomas sexuales; luego se identifica cualquier anomalía. Los autosomas se designan con los números 1 a 22. Un signo más (+) o menos (-) señala la ganancia o pérdida respectiva de material cromosómico. Por ejemplo, un varón normal es 46,XY, en tanto que una niña con síndrome de Down por trisomía 21 es 47,XX,+21; un niño con síndrome de Down por translocación del cromosoma 21 al cromosoma 14 en el espermatozoide o el óvulo es 46,XY,-14,+t(14; 21). Los análisis cromosómicos se realizan mediante el cultivo háptico de células humanas, con inhibición química de la mitosis para luego teñir, observar, fotografiar, clasificar y contar los cromosomas. La presentación de todos los cromosomas se denomina **cariotipo** (fig. e2-1) y es el resultado final del aspecto técnico de la citogenética.

Las muestras para análisis citogenético común pueden obtenerse de la sangre periférica, en cuyo caso se analizan los linfocitos T; del líquido amniótico para cultivar amniocitos; de vellosidades coriónicas para obtener células trofoblásticas; de la médula ósea y de fibroblastos cultivados, casi siempre conseguidos de biopsia de piel. Deben estudiarse suficientes células para que sea baja la probabilidad de que una línea celular con diferencias citogenéticas (mosaicismo) pase inadvertida. Para la mayor parte de las indicaciones clínicas se analizan y cuentan 20 mitosis mediante visualización microscópica directa; dos se fotografían y se preparan cariotipos a partir de ellas. La observación de alteraciones obliga a un escrutinio más amplio y, en muchos casos, al análisis adicional del cultivo original.

Pueden utilizarse diversos métodos para revelar los patrones en bandas (exclusivos para cada par de cromosomas) durante el análisis de anomalías. El número de bandas que puede visualizarse depende de qué tan "extendidos" estén los cromosomas, lo cual a su vez se relaciona con qué tan temprano se detuvo la mitosis en la metafase (o incluso en la profase para obtener la mayor cantidad de bandas). El cariotipo "estándar" revela cerca de 400 bandas por conjunto haploide de cromosomas, en tanto que un cariotipo en profase muestra cuatro veces esa cantidad. Los cariotipos extendidos son muy valiosos en ciertas situaciones clínicas, pero muchas veces su interpretación es difícil en términos del tiempo y esfuerzo necesarios, además de la ambigüedad en cuanto a qué es anormal, qué constituye una variación normal y qué se debe a un

artefacto técnico. La hibridación *in situ* con sondas de DNA para cromosomas o regiones cromosómicas específicas puede combinarse con una marca radiactiva y usarse para identificar anomalías cromosómicas. Cuando se usa la técnica apropiada, la hibridación fluorescente *in situ* (FISH, *fluorescent in situ hybridization*) alcanza cifras de sensibilidad y especificidad cercanas a 100%.

Las puntas de los cromosomas se llaman **telómeros**. Un área de relevancia especial es el empleo de FISH para reconocer deleciones que hasta hace poco eran indetectables en las regiones de los cromosomas proximales inmediatas a las puntas (subteloméricas). La hibridación genómica comparativa (CGH, *comparative genomic hybridization*) es un método que utiliza la tecnología basada en chips de DNA para explorar el genoma del paciente en busca de muchas deleciones citogenéticas que no pueden identificarse con las técnicas de FISH actuales. Los chips en uso comercial actual evolucionan con rapidez. Algunos usan sólo 400 a 600 sondas que incluyen todos los sitios de deleciones e inserciones de importancia clínica conocida, además de regiones de trascendencia incierta. Lo más frecuente es que se utilicen miles de sondas que abarcan todo el genoma.

La citogenética se sustituye cada vez más por lo que se ha llamado **citogenómica**, en la que el DNA del paciente se analiza en una plataforma de micromatriz ("chip"). La hibridación genómica comparativa (CGH en micromatriz) requiere una muestra testigo con la cual se compara el DNA del sujeto. Las deleciones y las duplicaciones se detectan con facilidad y el *software* informático puede ajustarse para "marcar" como anormal cualquier grado de desviación con respecto al testigo. Las micromatrices génicas basadas en polimorfismos de un nucleótido individual no requieren un testigo, sino que examinan el DNA del individuo en busca de regiones con alguna variación inesperada en la relación entre la heterocigosidad esperada de polimorfismos de nucleótidos individuales. Estas plataformas también pueden usarse para conocer el genotipo de loci específicos. Hoy día, la única anomalía citogenética que pasa desapercibida en el análisis con micromatrices es la translocación equilibrada que no implica pérdida de la secuencia de nucleótidos.

Indicaciones para el análisis citogenómico

Las indicaciones actuales se muestran en el cuadro e2-2. Se ha descubierto una gran variedad de síndromes clínicos relacionados con alteraciones cromosómicas y el análisis del cariotipo es útil siempre que se descubran manifestaciones de uno de estos síndromes en el individuo. Cuando se reconoce una alteración cromosómica, no sólo es el médico quien consigue información valiosa sobre el pronóstico, los padres también obtienen nociones sobre la causa de los problemas de su hijo y pueden solicitar asesoría precisa (casi siempre tranquilizadora) sobre el riesgo de recurrencia.

Cuadro e2-2. Indicaciones para el análisis citogenómico
Pacientes de cualquier edad con retraso considerable, físico o mental, sobre todo si hay anomalías relacionadas.
Cualquier individuo con genitales internos o externos ambiguos o sospecha de hermafroditismo.
Niñas con amenorrea primaria y niños con retraso del desarrollo pubescente. Hasta 25% de las pacientes con amenorrea primaria muestra alguna alteración cromosómica.
Varones con trastornos del aprendizaje o el comportamiento cuya talla sea mayor de lo esperado (con base en la talla de los padres).
Ciertas enfermedades malignas y premalignas (cuadros e2-7 y e2-8).
Padres de un paciente con translocación cromosómica.
Padres de un sujeto con sospecha de síndrome cromosómico si hay antecedente familiar de niños con manifestaciones similares.
Parejas con antecedente de múltiples abortos espontáneos de causa desconocida.
Parejas infecundas después de descartar las causas obstétricas y urológicas más frecuentes.
Diagnóstico prenatal (cuadro e2-6).

El retraso mental es un componente frecuente de los síndromes con malformaciones congénitas. Cualquier persona con retraso mental inexplicable debe ser objeto de estudio mediante análisis cromosómico.

Hace 10 años, estudios con sondas fluorescentes para las secuencias genéticas subteloméricas han mostrado reacomodos o deleciones leves en cerca de 6% de los individuos con retraso mental inexplicable por otra causa, con o sin rasgos dismórficos. Tales cambios ocurren por una mutación *de novo* o por reorganizaciones causadas por translocaciones equilibradas en los padres. La mayoría de las anomalías es demasiado pequeña para detectarla por análisis citogenético habitual. Por ello, el perfeccionamiento en las tecnologías de micromatrices ha mejorado mucho la detección.

Las anomalías en la diferenciación sexual sólo pueden comprenderse después de dilucidar el **género genético** del paciente. El tratamiento hormonal y la cirugía plástica pueden determinar el **género fenotípico** en cierta medida, pero este último es dictado por el complemento de los cromosomas sexuales. El ejemplo más conocido de dicotomía entre el género genético y el fenotípico es el **síndrome de feminización testicular**, en el cual la constitución cromosómica es 46,XY, pero un defecto en la proteína receptora para testosterona (especificado por un gen en el cromosoma Y) propicia un fenotipo externo del todo femenino.

Tanto en el **síndrome de Turner** (cuya causa más frecuente es una forma de aneuploidía, la monosomía 45,X del cromosoma X) como en el de **Klinefelter** (cuyo cariotipo más frecuente es 47,XXY) y otras alteraciones cromosómicas mucho más raras, hay falta o retraso en el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios.

La talla alta es tal vez el único rasgo fenotípico uniforme relacionado con la presencia de un **cromosoma Y adicional** (cariotipo 47,XXY); la mayoría de los varones que presentan esta aberración cromosómica tiene vidas normales y, por consiguiente, la talla alta no es indicación para análisis cromosómico; sin embargo, cierta evidencia sugiere que esta anomalía se vincula con mayor prevalencia de dificultades para el aprendizaje. Asimismo, el síndrome de Klinefelter produce a menudo talla elevada, aunque con hábito eunucoide, además de problemas de aprendizaje y comportamiento. Por tanto, la combinación de dificultades del aprendizaje o el comportamiento y la estatura más alta de lo esperado en un varón obliga a considerar el análisis citogenético.

Como se explica más adelante, la mayor parte de los tumores se relaciona con alteraciones cromosómicas, algunas de las cuales son muy específicas de ciertas neoplasias malignas. El análisis genómico del tejido tumoral ayuda a establecer el diagnóstico, el pronóstico y el tratamiento.

Siempre que se demuestra que una persona tiene una translocación cromosómica (ya sea equilibrada y asintomática o no equilibrada causante de un síndrome clínico), el médico debe considerar la importancia de identificar la fuente de la translocación. Si el caso índice es un niño y los padres están interesados en tener más hijos, debe solicitarse un estudio citogenómico de ambos padres. Aún no se establece el límite al que debe llegar el médico de atención primaria o el consultor en el rastreo de una translocación en la familia; es un problema con implicaciones legales, éticas y médicas. El caso índice (si es adulto) o sus padres deben recibir asesoría e información de los riesgos potenciales para los familiares. El médico debe documentar en el expediente médico y por correspondencia que los individuos cuyos nombres menciona de manera específica asumieron la responsabilidad de exponer datos importantes a sus parientes.

La incapacidad para procrear, ya sea por falta de concepción o como resultado de abortos repetidos, es un problema frustrante y desalentador para las parejas afectadas y sus médicos. Los notables avances en el conocimiento urológico y ginecológico de la infecundidad han beneficiado a muchas parejas. Sin embargo, las alteraciones cromosómicas son todavía un problema importante en la medicina reproductiva y el análisis citogenómico debe utilizarse en alguna etapa de la extensa valoración. La infecundidad es frecuente en los síndromes de Klinefelter y Turner y ambos pueden acompañarse de signos externos leves, en particular si la alteración cromosómica se presenta en mosaico. Cualquier aborto espontáneo temprano puede ser resultado de aneuploidía fetal. Es factible que la recurrencia sea consecuencia de translocación en uno de los padres que predispone a un cariotipo fetal no equilibrado.

Beaudet AL et al. Array-based DNA diagnostics: let the revolution begin. *Annu Rev Med.* 2008;59:113–29. [PMID: 17961075]

Conlin LK et al. Mechanisms of mosaicism, chimerism and uniparental disomy identified by single nucleotide polymorphism array analysis. *Hum Mol Genet.* 2010 Apr 1;19(7):1263–75. [PMID: 20053666]

Miller DT et al. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. *Am J Hum Genet.* 2010 May 14;86(5):749–64. [PMID: 20466091]

GENÉTICA BIOQUÍMICA

La genética bioquímica estudia no sólo los defectos enzimáticos, sino también las proteínas que intervienen en todas las funciones, incluidas las estructurales del citoesqueleto y las extracelulares, las

reguladoras y los receptores. Las funciones principales del laboratorio de genética bioquímica consisten en establecer la presencia o la ausencia de proteínas, valorar las características cualitativas de las proteínas, los análisis metabólicos y verificar la eficacia de las proteínas *in vitro*. Los elementos clave desde la perspectiva del médico que hace una referencia son: 1) indicar cuáles son los diagnósticos sospechados, y 2) confirmar la obtención de la muestra apropiada y su traslado al laboratorio de forma oportuna.

Indicaciones para estudios bioquímicos

Algunas metabolopatías congénitas son relativamente frecuentes en la población general, como la hemocromatosis, los defectos en el receptor de lipoproteína de baja densidad y la fibrosis quística (cuadro e2-3). Aunque otros son raros en la población general, son frecuentes en ciertos grupos étnicos, como la enfermedad de Tay-Sachs en los judíos asquenazíes, la drepanocitosis en individuos de raza negra y las talasemias en poblaciones de la cuenca mediterránea y Asia. Muchos de estos trastornos son autosómicos recesivos y la frecuencia de la condición heterocigótica es muchas veces mayor que la del padecimiento expresado por completo. La detección del estado de portador puede ser eficaz si se satisfacen ciertos criterios (cuadro e2-4). Por ejemplo, en Estados Unidos, incluido el Distrito de Columbia, se requiere la detección neonatal de fenilcetonuria y a menudo también de otras metabolopatías. Estos programas son rentables incluso en casos de anomalías raras, como la fenilcetonuria, que ocurre sólo en uno de cada 11 000 nacimientos. De manera infortunada, en algunas entidades de Estados Unidos no se realiza la detección de todos los trastornos que satisfacen los requerimientos del cuadro e2-4. Además, el cumplimiento es muy variable de un programa a otro y, en algunos casos, las pruebas diagnósticas de vigilancia, el control y la asesoría son inadecuados. Los lactantes que tienen mayor probabilidad de pasar inadvertidos son los que nacieron en casa y aquellos que se dieron de alta del hospital antes de ingerir una gran cantidad de leche materna o fórmula. En algunos casos, los padres pueden oponerse a que se estudie a sus hijos. Hay varios laboratorios comerciales que venden a los hospitales pruebas para detección de más de 35 metabolopatías congénitas. Esta **detección complementaria en recién nacidos** incluye análisis espectroscópico de masa en tándem de las mismas muestras de sangre empleadas en los programas obligatorios del gobierno.

Cuadro e2-3. Defectos congénitos, representativos del metabolismo			
Clase general de defecto	Ejemplo	Defecto bioquímico	Herencia
Aminoacidopatía	Fenilcetonuria	Fenilalanina hidroxilasa	AR
Ciclo de urea	Citrulinemia	Arginosuccinato sintetasa	AR
Enfermedad por almacenamiento de glucógeno	Tipo I	Glucosa-6-fosfatasa	AR
Función inmunitaria	Enfermedad granulomatosa crónica	Citocromo <i>b</i> , cadena β	XL
Gangliosidosis	Enfermedad de Tay-Sachs	Hexosaminidasa A	AR
Metabolismo de lípidos	Hipercolesterolemia familiar	Receptor de lipoproteína de baja densidad	AD
Mucopolisacaridosis (MPS)	MPS II (síndrome de Hunter)	Iduronato sulfatasa	XL
Porfiria	Intermitente aguda	Porfobilinógeno desaminasa	AD
Tejido conjuntivo	Osteogénesis imperfecta tipo II	Procolágena $\alpha_1(I)$ y $\alpha_2(I)$	AD
Transporte	Fibrosis quística (CF)	Regulador de conductancia transmembrana para CF	AR

AR, autosómica recesiva; AD, autosómica dominante; XL, recesiva ligada al cromosoma X.

Copyright © The McGraw-Hill Companies. Derechos reservados.

Nota de privacidad. Cualquier uso está sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Cuadro e2-4. Requerimientos para la detección eficaz de metabopatías en la población

1. La enfermedad debe tener manifestaciones clínicas graves o posibles consecuencias graves.
2. Debe comprenderse la evolución natural del padecimiento.
3. En general, ha de contarse con tratamiento útil que dependa del diagnóstico temprano para obtener resultados óptimos.
4. La incidencia de la enfermedad debe ser lo bastante alta para ameritar la detección.
5. La prueba de detección debe tener especificidad (tasa reducida de resultados positivos falsos) y sensibilidad (tasa baja de resultados negativos falsos) favorables.
6. La prueba de detección debe estar disponible y aplicarse en toda la población con riesgo.
7. Ha de existir un sistema adecuado para la vigilancia de los resultados positivos.
8. El análisis económico de rentabilidad debe favorecer la detección y el tratamiento.

Copyright © The McGraw-Hill Companies. Derechos reservados.

Nota de privacidad. Cualquier uso está sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

El uso del laboratorio de genética bioquímica para fines distintos a la detección debe justificarse por la necesidad de obtener datos para diagnosticar trastornos específicos o alteraciones vinculadas con éstos. Las posibilidades se limitan sólo por la extensión del conocimiento, el interés del médico de atención primaria o el consultor, la disposición del paciente o su familia para establecer el diagnóstico y aportar las muestras, así como la disponibilidad de un laboratorio para su análisis.

Aunque muchos defectos congénitos son tan leves que escapan a la detección, hay diversas situaciones clínicas en que un defecto congénito debe incluirse en el diagnóstico diferencial. La urgencia con que debe realizarse la investigación es variable, según sean la gravedad del trastorno y la disponibilidad del tratamiento. En el cuadro e2-5, se listan varias presentaciones clínicas.

Cuadro e2-5. Forma de presentación de las metabopatías

Cuadro inicial y evolución	Ejemplos
Enfermedad metabólica aguda del recién nacido	Galactosemia, trastornos del ciclo de la urea
Trastornos crónicos con progresión limitada después de la lactancia	Fenilcetonuria, hipotiroidismo
Trastornos crónicos con progresión inconstante e incesante	Enfermedad de Tay-Sachs
Trastornos que causan anomalías estructurales	Displasias esqueléticas, síndrome de Marfan
Trastornos del transporte	Cistinuria, deficiencia de lactasa
Trastornos que determinan predisposiciones	Deficiencia del receptor de lipoproteína de baja densidad, agammaglobulinemia
Trastornos episódicos	Casi todas las porfirias, deficiencia de glucosa-6-fosfato
Trastornos que causan anemia	Deficiencia de piruvato cinasa, esferocitosis hereditaria
Trastornos que interfieren con la hemostasia	Hemofilias A y B, enfermedad de von Willebrand
Trastornos congénitos irreversibles	Feminización testicular
Trastornos con manifestaciones diversas	Seudohipoparatiroidismo, amiloidosis hereditaria
Errores congénitos sin efectos clínicos	Pentosuria, histidinemia

Copyright © The McGraw-Hill Companies. Derechos reservados.

Nota de privacidad. Cualquier uso está sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

La posibilidad de que el recién nacido padezca una enfermedad metabólica aguda es la indicación más importante, dado que el diagnóstico y el tratamiento oportunos establecen con frecuencia la diferencia entre la vida y la muerte. Las manifestaciones clínicas son inespecíficas porque el recién nacido tiene respuestas limitadas a las afectaciones metabólicas graves. El médico debe ser incluyente y sistemático en la valoración de estos lactantes.

Erbe RW et al. Neonatal screening. In: *Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics*, 6th ed. Rimoin DL et al (editors). Churchill Livingstone, 2012.

Valle D et al (editors). *Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. McGraw-Hill, 2012. <http://www.ommbid.com/>

Waisbren SE. Expanded newborn screening: information and resources for the family physician. *Am Fam Physician*. 2008 Apr 1;77(7):987-94. [PMID: 18441864]

ANÁLISIS DE DNA

La inspección directa de los ácidos nucleicos (que a menudo se denomina "genética molecular" o "diagnóstico de DNA") desempeña una función cada vez más importante en diversas áreas clínicas, como oncología, infectología, medicina forense y el estudio general de la fisiopatología. Uno de los avances más importantes ha sido el diagnóstico de trastornos mendelianos. Se dispone de pruebas moleculares para más de 3 000 padecimientos hereditarios. Una vez que se demuestra que hay un gen particular defectuoso en una enfermedad determinada, puede identificarse la naturaleza de la mutación, muchas veces mediante el establecimiento de la secuencia de nucleótidos y la comparación del conjunto con un alelo normal. Luego puede usarse alguna de las diversas técnicas disponibles para determinar si la misma mutación está presente en otros pacientes con el mismo trastorno. La heterogeneidad genética es tan grande que la mayor parte de los padecimientos mendelianos se vincula con numerosas mutaciones en un locus (algunas veces en varios) que producen el mismo fenotipo. Las mutaciones en varios cientos de genes distintos causan trastornos del vítreo y la retina, como la retinitis pigmentosa, así como los cambios en varias docenas de genes originan miocardiopatía hipertrófica familiar. Este hecho complica el diagnóstico del DNA y la detección de portadores de defectos en genes específicos.

Unas cuantas anomalías se relacionan con relativamente pocas mutaciones o una mutación muy frecuente. Por ejemplo, todos los casos de drepanocitosis se deben al mismo cambio de glutamato por valina en la posición seis de la globina β ; a su vez, esta sustitución se debe al cambio de un nucleótido en el sexto codón del gen para la globina β . Sin embargo, tal uniformidad es la excepción. En la fibrosis quística, 70% de los heterocigotos tiene una delección idéntica de tres nucleótidos que ocasiona la pérdida de un residuo de fenilalanina en una proteína transportadora de cloro; empero, el restante 30% de las mutaciones de esa proteína es de tipo diverso (se han descubierto varios miles), por lo cual no hay una prueba de detección sencilla que identifique a *todos* los portadores de la fibrosis quística.

En las publicaciones médicas, aparecen con regularidad revisiones del estado técnico actual del análisis de DNA. Los estudios con reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*) revolucionaron muchos aspectos de la biología molecular y ahora el diagnóstico de DNA incluye esta técnica en muchos casos. Si se conoce la secuencia de los 10 a 20 nucleótidos que se ubican en los extremos de una región de DNA de interés (como una porción de un gen), pueden sintetizarse "cebadores" complementarios a estas secuencias. Cuando se combina una cantidad aunque sea diminuta de DNA de un paciente (p. ej., de unos cuantos leucocitos, células mucosas bucales o bulbos pilosos) con los cebadores en una mezcla de reacción que replique el DNA y se realizan varias docenas de ciclos de este proceso, la región de DNA ubicada entre los cebadores se amplifica de forma exponencial. Por ejemplo, puede reconocerse la presencia de la infección temprana con VIH después de la amplificación por PCR de una porción del genoma viral. Se encuentran en estudio diversas técnicas novedosas cuya finalidad es permitir el análisis de muchas variaciones genéticas potenciales en un individuo en muy poco tiempo. Por ejemplo, las "micromatrices de DNA" del tamaño de un cubreobjetos pueden contener decenas de miles de secuencias específicas de nucleótidos. Cuando el DNA de un individuo se desnaturaliza y se permite que forme híbridos con la micromatriz, los pares de secuencias generan una señal fluorescente que puede detectarse con un microscopio láser para luego registrarse e interpretarse con una computadora.

La velocidad de secuenciación del DNA ha aumentado de forma notable y su costo ha caído por la llegada de la "secuenciación de siguiente generación". El "Santo Grial" del análisis del DNA se definió hace más de 10 años como el "genoma humano de mil dólares" y este punto de referencia estará al alcance en unos cuantos años. Por consiguiente, ya es factible que un investigador obtenga la secuencia sólo de los segmentos codificadores (secuenciación completa del exoma) o de los 3 200 millones de pares de bases de nucleótidos de cualquier individuo determinado. Pronto será menos costoso conocer la secuencia del genoma entero de una persona que hacer la selección selectiva de todos los genes con participación conocida en una enfermedad; por ejemplo, la miocardiopatía hipertrófica. El almacenamiento y la interpretación del conjunto de datos que surgen de la secuenciación de un genoma completo son tareas desalentadoras

y costosas, pero es probable que sean superables. Se han analizado las secuencias enteras de miles de personas y unas cuantas que están publicadas se encuentran disponibles en Internet para usarlas. La mayoría de estas personas aceptó que las implicaciones clínicas de su genoma se analizaran de forma pública. El esfuerzo internacional para obtener la secuencia del genoma completo de al menos 1 000 individuos de grupos étnicos distintos se superó en 2011.

Indicaciones para el diagnóstico de DNA

El requerimiento esencial para el uso de ácidos nucleicos en el diagnóstico de trastornos hereditarios es la presencia de una **sonda** disponible para el gen en cuestión. La sonda puede ser un fragmento del gen real, una secuencia cercana al gen o unos cuantos nucleótidos de la mutación misma. Entre más cercana se halle la sonda a la mutación, más exacta y útil será la información obtenida. El diagnóstico de DNA supone una de dos estrategias generales: 1) detección directa de la mutación o 2) análisis de vinculación, en el cual se infiere la presencia de la mutación a partir de una secuencia de sonda de DNA remota a la mutación. En esta última, cuanto más se aleje la sonda de la mutación, mayor será la probabilidad de que la recombinación separe las dos secuencias y esto dificulte la interpretación de los datos.

El diagnóstico de DNA tiene aplicación cada vez más frecuente en la detección presintomática de personas con trastornos dependientes de la edad, como la enfermedad de Huntington y la poliquistosis renal del adulto; en la detección de portadores de padecimientos autosómicos recesivos, como la fibrosis quística y las talasemias; en la detección de heterocigotos femeninos con trastornos ligados al cromosoma X, como la distrofia muscular de Duchenne y las hemofilias A y B, así como en el diagnóstico prenatal (véase más adelante). En los casos de algunas anomalías en que surgen complicaciones graves durante la adolescencia o la vida adulta temprana, como el síndrome de von Hippel-Lindau, la telangiectasia hemorrágica hereditaria y la poliposis colónica familiar, la prueba genética a edad temprana permite identificar a los familiares que requieren vigilancia clínica frecuente y tratamiento profiláctico. No menos importante es que los parientes que obtengan resultados negativos en la prueba para detectar la mutación pueden ahorrarse la inconveniencia, el costo y el riesgo de las pruebas clínicas. En todos los casos de pruebas de DNA, los médicos de atención primaria y los especialistas deben tener presentes los problemas éticos, psicológicos, legales y sociales importantes que aún no se han resuelto; por ejemplo, algunos trastornos en que puede definirse con facilidad la predisposición hereditaria (como la enfermedad de Alzheimer, la corea de Huntington y muchos cánceres) no cuentan con un tratamiento eficaz por ahora. En relación con estos mismos trastornos, las compañías de seguros de vida y gastos médicos estarían muy interesadas en averiguar cuáles de sus clientes actuales o potenciales tienen riesgo incrementado. En varios estados, se han promulgado leyes que protegen a las personas que poseen un riesgo genético mayor de padecer ciertas enfermedades. En el año 2008, la disposición federal *Genetic Information Nondiscrimination Act* (GINA) se convirtió en ley. Sus prohibiciones contra la discriminación injusta por parte de las aseguradoras y desde el punto de vista laboral entraron en vigor en los años 2009 y 2010. Estas protecciones se limitan a las personas con susceptibilidad genética a padecer un trastorno específico que aún no se manifiesta. Ahora, varias firmas comerciales ofrecen la genotipificación enfocada o extensa a cualquiera que desee presentar una muestra de saliva y pagar una tarifa. Algunas de las razones que se sugieren incluyen identificación de ancestros, certificación de parentesco y, la más frecuente, detección de susceptibilidades genéticas a la enfermedad. Esta última tarea se basa casi por completo en GWAS que vinculó polimorfismos de nucleótidos individuales (SNP, *single nucleotide polymorphisms*) específicos con un aumento (o descenso) en la probabilidad de generar una enfermedad frecuente particular. En casi todos estos análisis basados en GWAS, la relación con la enfermedad tiene una elevada importancia estadística, pero tiene valor predictivo muy bajo. En otras palabras, los riesgos relativos de manifestar una enfermedad con base en la presencia de uno de estos marcadores casi siempre están entre 1.1 y 1.4. Además, hasta el momento ninguna investigación ha analizado la utilidad clínica de la identificación de uno de estos marcadores de riesgo. Por ejemplo, ¿es más probable que alguien con el SNP vinculado con 9p21 que no tiene función biológica conocida, pero se relaciona con un ligero aumento en el riesgo para presentar un trastorno vinculado con aterosclerosis, cambie su estilo de vida, modifique su dieta y deje de fumar? También hay esfuerzos comerciales dirigidos al consumidor referentes a pruebas genéticas específicas que debe solicitar el médico de un individuo, como las que sugieren que cualquier mujer con antecedente familiar de cáncer mamario considere la prueba para mutaciones en *BRCA1* y *BRCA2*.

Bloss CS et al. Effect of direct-to-consumer genomewide profiling to assess disease risk. *N Engl J Med*. 2011 Feb 10;364(6):524–34. [PMID: 21226570]

Hudson KL. Genomics, health care, and society. *N Engl J Med*. 2011 Sep 15;365(11):1033–41. [PMID: 21916641]

Logística del diagnóstico de DNA

Los linfocitos son una fuente accesible de DNA; 10 ml de sangre entera producen hasta 0.5 mg de DNA, una cantidad suficiente para docenas de análisis basados en la hibridación, ya que cada uno requiere sólo 5 µg.

Si el análisis se enfoca en una mutación específica (como en un estudio familiar, en el cual sólo se busca un cambio específico de nucleótido), puede usarse la PCR y la cantidad de DNA necesaria es infinitesimal: unos cuantos bulbos pilosos o espermatozoides son adecuados. La fuente más accesible es la saliva. Una vez aislada, la muestra de DNA puede dividirse en alícuotas y congelarse. Una alternativa consiste en transformar los linfocitos en linfoblastos mediante la acción de un virus; como estas células no mueren, pueden congelarse y, cuando sea necesario, descongelarse, propagarse y aislar el DNA. Tales muestras almacenadas proporcionan acceso al genoma de una persona mucho tiempo después de su muerte. Esta ventaja es tan importante que muchos centros de genética médica y laboratorios comerciales tienen un "banco" de DNA de pacientes y familiares, aun cuando las muestras no puedan usarse de inmediato. Es posible que, más adelante, las muestras sean invaluable para los parientes u otros pacientes en estudio. En algunos casos, el DNA se ha vuelto más confiable que los expedientes médicos.

La sangre para aislamiento del DNA debe extraerse en el anticoagulante ácido etilendiaminotetraacético (EDTA, *ethylenediaminetetraacetic acid*) (tubos con tapa lila); la sangre para cultivo de linfoblastos debe obtenerse con heparina (tubos con tapón verde). Ninguna muestra ha de congelarse. Las muestras para aislamiento de DNA pueden almacenarse o enviarse a temperatura ambiental dentro de un periodo de pocos días. Los cultivos de linfoblastos deben llevarse a cabo antes de 48 h, por lo cual es indispensable que se envíen a la brevedad. Para uno o unos cuantos análisis específicos de DNA, algunos laboratorios aceptan un hisopo sostenido entre el carrillo y la encía durante 1 min (frotis bucal), dado que se adhieren a las fibras suficientes células para aislar el DNA del individuo. De manera alternativa, se pueden usar 20 a 30 ml de saliva.

El DNA fetal puede aislarse a partir de células amnióticas, células trofoblásticas obtenidas por muestreo de vellosidades coriónicas o cualquiera de estas células cultivadas. Es necesario procesar las muestras pronto, pero pueden enviarse por mensajería nocturna y no deben congelarse.

Hudson KL. Genomics, health care, and society. *N Engl J Med*. 2011 Sep 15;365(11):1033-41. [PMID: 21916641]

National Conference of State Legislatures. Genetic Privacy Laws, 2008. <http://www.ncsl.org/default.aspx?tabid=14287>

1000 Genomes Project Consortium; Durbin RM et al. A map of human genome variation from population-scale sequencing. *Nature*. 2010 Oct 28;467(7319):1061-73. [PMID: 20981092]

DIAGNÓSTICO PRENATAL

Antes de la mitad del segundo trimestre, es posible establecer el diagnóstico intrauterino de varios cientos de trastornos mendelianos, todas las alteraciones cromosómicas y varias malformaciones congénitas no mendelianas. El diagnóstico prenatal se solicita cuando la pareja que espera un hijo, el médico de atención primaria o el obstetra consideran que es necesario. Encuestas recientes sugieren que incluso en presencia de edad materna avanzada (que es la indicación más frecuente para este procedimiento), la prueba prenatal se ofrece a <50% de las mujeres ≤ 35 años de edad en Estados Unidos.

Técnicas utilizadas en el diagnóstico prenatal

El diagnóstico prenatal depende de la aptitud para efectuar una prueba fetal directa (muestra de sangre fetal, fetoscopia), indirecta (análisis del líquido amniótico, amniocitos o células trofoblásticas, ecografía) o remota (análisis del suero materno). Algunas de estas técnicas satisfacen los requerimientos para la detección (cuadro e2-4) y deben ofrecerse a todas las embarazadas; otras conllevan un riesgo considerable y deben utilizarse sólo en circunstancias específicas. Un número creciente de centros ha creado el diagnóstico previo a la implantación del embrión, en el cual se extrae una sola célula del blastocisto de seis a ocho células, que se cultiva después de la fecundación *in vitro*, casi siempre sin dañar su desarrollo futuro. El genoma de la célula puede estudiarse por FISH, por micromatriz citogenómica o por análisis de DNA. Otra estrategia con validación clínica es el aislamiento del DNA fetal que circula en cantidades diminutas en la sangre materna.

La exploración fetal con ecografía es un procedimiento seguro y sin penetración corporal que permite diagnosticar malformaciones esqueléticas y de otros tipos que tienen relación conocida con afectaciones específicas, como medición de la translucidez de la nuca en el síndrome de Down (véase más adelante). Algunos obstetras realizan estudios sistemáticos de ecografía por lo menos una vez entre las semanas 12 y 20 de gestación.

Otros procedimientos para el diagnóstico prenatal (fetoscopia, fetografía y amniografía) tienen mayor penetración corporal y suponen riesgos más definidos para la madre y el feto. Sólo están indicados si el riesgo de la anomalía sospechada es alto y la información no puede obtenerse de otra manera.

En el suero materno, se pueden analizar diversos indicadores que pronostican el riesgo de que un feto padezca un defecto del tubo neural (fetoproteína α elevada) o una trisomía autosómica. Este tipo de estudio se ofrece en el primer trimestre con el fin de utilizar los resultados, combinados con la ecografía y la edad de la madre, para asesorar a la pareja acerca de la utilidad de efectuar otros estudios, como recolección de muestras de vellosidades coriónicas o amniocentesis.

Todas las técnicas citogenómicas, bioquímicas y analíticas del DNA descritas pueden aplicarse a muestras del feto. Además de la detección de fetoproteína α en suero materno para identificar defectos en el tubo neural, el análisis cromosómico fetal es la prueba más frecuente. Puede llevarse a cabo en células amnióticas y trofoblásticas cultivadas, así como de manera directa en cualquier célula trofoblástica que se halle en el proceso de mitosis. Las células del líquido amniótico derivan sobre todo del sistema urinario fetal. La amniocentesis puede realizarse durante las semanas 16 a 18 de la gestación para permitir el análisis no apresurado de la muestra, la transmisión de resultados y las decisiones reproductivas. El tiempo desde la obtención de la muestra hasta la lectura final del genoma para detectar desequilibrios ya se acortó a unos cuantos días. La recolección de muestras de vellosidades coriónicas (CVS, *chorionic villus sampling*) para obtener células trofoblásticas (derivadas embriológicamente del mismo óvulo fecundado que el feto) casi siempre se realiza durante las semanas 10 a 13 del embarazo. Si el tejido puede analizarse de forma directa, se consiguen resultados citogenómicos en unos cuantos días. La ventaja de la recolección de CVS radica en que los resultados se obtienen en una etapa más temprana del embarazo; como consecuencia, si se elige la terminación, ésta puede efectuarse con mayor prontitud y las complicaciones obstétricas son menores.

El riesgo de la CVS es un poco mayor que el de la amniocentesis, aunque ambos procedimientos son relativamente seguros. Se pierden 0.5 a 1% de los embarazos por complicaciones de la CVS, en tanto que menos de una de cada 300 amniocentesis produce la pérdida fetal. Algunos centros ofrecen "amniocentesis temprana" que se realiza durante las semanas 12 a 14 de la gestación; la magnitud de los riesgos es similar respecto de la recolección de CVS. Estas cifras son menores, aunque adicionales al 2 a 3% de los abortos espontáneos al final del primer trimestre.

Cuando el DNA fetal se analiza por métodos con micromatrices, encontrar una deleción o una duplicación que no tiene relación clara con el fenotipo clínico (p. ej., trisomía 21) requiere el análisis del DNA de los progenitores; esto prolonga el tiempo necesario para obtener la interpretación y considerar las complejidades de la asesoría genética.

Indicaciones para el diagnóstico prenatal

Las indicaciones para el diagnóstico prenatal se mencionan en el cuadro e2-6; algunas merecen un comentario.

Cuadro e2-6. Indicaciones para el diagnóstico prenatal	
Indicaciones	Métodos
Anomalía congénita (observada en ecografía de detección)	Ecografía de alta resolución, citogenética fetal
Detección de defecto del tubo neural y trisomía	Detección de múltiples marcadores maternos, ecografía
Edad materna avanzada, uno de los padres es portador de translocación, hijo previo con alteración cromosómica, retraso del crecimiento intrauterino	Citogenética (amniocentesis, recolección de muestras de vellosidades coriónicas)
Trastorno bioquímico (uno o ambos padres identificados como portadores)	Prueba de proteínas, diagnóstico de DNA

Copyright © The McGraw-Hill Companies. Derechos reservados.

Nota de privacidad. Cualquier uso está sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Casi ninguno de los estudios indicados en caso de edad materna avanzada identifica alteraciones cromosómicas y la pareja se tranquiliza con las noticias. Sin embargo, siempre es apropiado subrayar que el riesgo promedio de concebir un hijo con un defecto evidente al nacimiento, como malformación física o metabolopatía congénita, se aproxima a 3% y se incrementa con la edad de cualquiera de los padres. El análisis simple de los cromosomas reduce el riesgo de forma mínima. Por otro lado, a menos que exista

alguna de las indicaciones, es imposible "hacer una detección" de la mayor parte de los defectos congénitos (las malformaciones del tubo neural son una excepción).

A las personas que planean un embarazo (en especial los judíos asquenazíes u otro grupo étnico caucásico), se les debe ofrecer detección para las mutaciones más frecuentes en el gen *CFTR* que causa la fibrosis quística. Si se descubre que ambos padres son portadores, el diagnóstico prenatal del feto es una opción adecuada.

No se conocen bien los factores que sensibilizan a ciertas parejas a episodios repetidos de aneuploidía; está indicada la prueba prenatal regular una vez que se presenta un defecto.

Es evidente que el análisis citogenómico del feto suministra información sobre los cromosomas sexuales. Algunas parejas no desean conocer con anticipación el género de su hijo, de modo que la persona que notifica los resultados a la pareja siempre debe tratar este asunto antes. Por otro lado, algunas parejas *sólo* desean conocer el género del feto y planean terminar el embarazo si se reconoce el género no deseado. Pocos centros en Estados Unidos consideran la selección del género como una indicación apropiada para el diagnóstico prenatal.

Las concentraciones de fetoproteína α en suero materno cambian con la edad gestacional, el estado médico de la madre y las anomalías del feto. Si es posible controlar bien los primeros dos factores, la prueba puede utilizarse para obtener información sobre el feto. Las cifras se expresan como múltiplos de la mediana para una edad gestacional determinada. Las concentraciones superiores a lo normal se relacionan con defectos por tubo neural abierto (trastornos para los cuales se creó la prueba), muerte fetal reciente o inminente, gastrosquisis y nefropatía fetal. Los valores demasiado altos son muy específicos de anomalías fetales; una concentración tres veces más alta que la mediana aumenta 20 veces el riesgo de mielomeningocele o anencefalia. Las concentraciones bajas de fetoproteína α en suero materno se relacionan con trisomía fetal, sobre todo síndrome de Down (se desconocen las razones). La adición de otros compuestos más al análisis (gonadotropina coriónica humana [hCG, *human chorionic gonadotropin*], estriol no conjugado [uE3] sérico e inhibina A dimérica) a la prueba de fetoproteína α (para obtener la "detección de marcadores múltiples") incrementa varias veces la posibilidad de reconocer a un feto con trisomías 21 y 18. La medición en el primer trimestre de la proteína A plasmática relacionada con el embarazo y la translucidez del cuello fetal por ecografía, seguida de la detección triple habitual en el segundo trimestre, mejora la tasa de detección de síndrome de Down hasta cerca de 85%, al tiempo que disminuye los resultados positivos falsos a casi 1%. Tras un resultado positivo en cualesquiera de estos protocolos para trisomía, se ofrece a la mujer la amniocentesis para confirmar el diagnóstico.

Bodurtha J et al. Genomics and perinatal care. *N Engl J Med*. 2012 Jan 5;366(1):64–73. [PMID: 22216843]

Darilek S et al. Pre- and postnatal genetic testing by array-comparative genomic hybridization: genetic counseling perspectives. *Genet Med*. 2008 Jan;10(1):13–8. [PMID: 18197052]

Driscoll DA et al. Professional Practice Guidelines Committee. Screening for fetal aneuploidy and neural tube defects. *Genet Med*. 2009 Nov;11(11):818–21. [PMID: 19915395]

Palomaki GE et al. DNA sequencing of maternal plasma to detect Down syndrome: an international clinical validation study. *Genet Med*. 2011 Nov;13(11):913–20. [PMID: 22005709]

Savitz DA. How far can prenatal screening go in preventing birth defects? *J Pediatr*. 2008 Jan;152(1):3–4. [PMID: 18154886]

NEOPLASIA: CITOGÉNOMICA Y ANÁLISIS DE DNA

Los estudios de los cromosomas y los ácidos nucleicos apoyan la hipótesis de Boveri de 1914, según la cual el cáncer se debe a un cambio del material genético celular. Se han descubierto dos clases de genes que participan en la transformación neoplásica.

Los **oncogenes** surgen de genes normales preexistentes (protooncogenes) que se alteran por factores virales y no virales. Como resultado, las células sintetizan proteínas normales en cantidades inapropiadas o proteínas de estructura y función alteradas. Muchas de estas proteínas son factores de crecimiento celular o receptores para factores de crecimiento. El resultado final de la activación del oncogén es la división celular no regulada. Las mutaciones que activan oncogenes casi siempre se presentan en células somáticas; casi nunca son hereditarias. Aunque algunos oncogenes tienen mayor probabilidad de estar activados en ciertos tumores, en general pueden encontrarse las mismas mutaciones en neoplasias surgidas de células y tejidos distintos.

Los **genes supresores tumorales** pueden considerarse la antítesis de los oncogenes. Su función normal es suprimir la transformación; se requiere una mutación en ambos alelos para bloquear esta importante función. El primer alelo mutante en cualquier gen supresor tumoral puede surgir de manera espontánea

o ser hereditario; la mutación en el otro alelo (el “segundo golpe”) casi siempre surge de manera espontánea por diversos mecanismos moleculares. Estos genes poseen una especificidad tumoral mucho mayor que los oncogenes; sin embargo, aunque son necesarias algunas mutaciones específicas para que se generen ciertos tumores, la pérdida de una sola función supresora no es suficiente. Está claro que la persona que hereda una copia de un gen supresor tumoral mutante tiene mayor riesgo de que, en alguna célula propensa, se pierda la función de ese gen en algún momento de su vida. La predisposición se hereda como rasgo autosómico dominante. Por ejemplo, la mutación en un alelo del locus *p53* da lugar al síndrome de Li-Fraumeni (151623), que implica la predisposición a generar sarcomas y otros tumores antes de los 45 años de edad, tanto en varones como en mujeres en generaciones sucesivas. Las mutaciones heredadas en este locus también incrementan el riesgo de un segundo tumor después de radiación o quimioterapia para el primer tumor, lo cual sugiere que el tratamiento inicial puede inducir un “segundo golpe” en el locus *p53* en otro tejido. Sin embargo, la herencia de una mutación *p53* no es garantía de que el sujeto desarrolle cáncer a edad temprana; es necesario aprender mucho más sobre la patogenia de la neoplasia antes de indicar la asesoría genética a familias con predisposición molecular al cáncer. El gen *BRCA1*, que torna proclives a las mujeres a los cánceres mamario y ovárico, es otro ejemplo de gen supresor tumoral. Las mujeres que heredan un alelo mutante de *BRCA1* tienen riesgo promedio de 60 a 80% de presentar cáncer mamario y la edad media para la detección del tumor es el quinto decenio de la vida; su riesgo de tener cáncer ovárico es de 34 a 45%. Tanto en mujeres como en varones con ciertas mutaciones de *BRCA1*, el riesgo de cáncer colónico y pancreático es varias veces mayor que en la población general.

En algunos casos, es posible analizar el DNA en busca de un gen mutado, con el propósito de valorar el riesgo de esa persona para generar un tumor. Los ejemplos incluyen el retinoblastoma (189200), ciertas formas del tumor de Wilms (194070), cáncer mamario (114489) y cáncer colónico familiar (114500). Para ilustrar la sensibilidad y las nuevas técnicas sin penetración corporal de los métodos actuales, es posible analizar materia fecal para descubrir la presencia de mutaciones en los genes supresores tumorales que pueden indicar la presencia de adenocarcinoma colónico no reconocido. El análisis aún no es de uso generalizado y depende de la capacidad de la PCR para amplificar cantidades diminutas de DNA mutante a partir de las células epiteliales que se desprenden del tumor.

Una tercera clase de genes que predispone a las neoplasias malignas son los llamados **genes mutadores**. La función normal de dichos genes es la reparación del daño al DNA que originan las agresiones ambientales, como la exposición a carcinógenos y la radiación ultravioleta. Cuando un gen mutador presenta una mutación en sí mismo, el daño en el DNA se acumula; al final, afecta a los oncogenes y los genes supresores tumorales, lo cual eleva la probabilidad de cáncer. El cáncer de colon hereditario sin poliposis (HNPCC, *hereditary nonpolyposis colon cancer*) es un síndrome familiar consecutivo a mutaciones en alguno de los cinco genes mutantes identificados hasta ahora (*MSH2* y *MLH1* son las causas más frecuentes de HNPCC).

Muchos años de estudio sobre la citogenética de los tumores antecedieron a este excelente trabajo sobre la naturaleza molecular de la oncogénesis. En realidad, el gen supresor tumoral del retinoblastoma pudo aislarse porque una pequeña cantidad de pacientes con esta malformación presenta una deleción constitutiva del cromosoma 13, donde se ubica este gen. Se descubrió que otras alteraciones cromosómicas son muy características, incluso específicas, de ciertos tumores (cuadro e2-7). Por tanto, la identificación de estas alteraciones citogenéticas puede favorecer el diagnóstico.

Cuadro e2-7. Aberraciones cromosómicas relacionadas con tumores sólidos representativos	
Tumor	Aberración cromosómica
Carcinoma de células renales	del(3)(p14.2-p25) o translocación de esta región
Carcinoma pulmonar microcítico	del(3)(p14-p23)
Meningioma	del(22)(q11) ¹
Neuroblastoma	del(1)(p36), del(11)(q23)
Retinoblastoma, osteosarcoma	del(13)(q14.1) o translocación de esta región
Tumor de Wilms	del(11)(p15)

¹ La nomenclatura significa “una deleción en la banda q11 del cromosoma 22”.

Las neoplasias hematológicas son muy apropiadas para el estudio por la relativa facilidad para efectuar análisis citogenómicos. Estas neoplasias malignas se relacionan con más de 100 reacomodos cromosómicos específicos, sobre todo translocaciones. La mayor parte de estos reacomodos se limita a un tipo específico de cáncer (cuadro e2-8) y el resto ocurre en muchos cánceres.

Cuadro e2-8. Aberraciones cromosómicas relacionadas con neoplasias malignas hematológicas representativas	
Tumor	Aberración cromosómica
Leucemia	
Mieloblástica aguda	t(8;21)(q22;q11) ¹
Promielocítica aguda	t(15;17)(q22;q11-q12)
Monocítica aguda	t(10;11)(p15-p11;q23)
Mielógena crónica	t(9;22)(q34;q11)
Linfomas	
Burkitt	t(8;14)(q24.1;q32.3)
De linfocitos B	t(1;14)(q42;q43)
De linfocitos T	inv, del, y t de 1p13-p12
Precanceroso	
Policitemia verdadera	del(20)(q11)

¹La nomenclatura significa "una translocación con la unión en la banda q22 del cromosoma 8 y q11 del cromosoma 21".

Copyright © The McGraw-Hill Companies. Derechos reservados.

Nota de privacidad. Cualquier uso está sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

En las leucemias, la anomalía cromosómica es la base de una de las subclasificaciones de la enfermedad. Cuando se combina la información citogenómica con la clasificación histológica, es posible definir a subgrupos de pacientes con respuesta al tratamiento, la evolución clínica y el pronóstico predecibles. Cuando no hay cambios cromosómicos en las células de la médula ósea al momento del diagnóstico, el tiempo de supervivencia es mayor si alguna o todas las células de la médula ósea poseen características citogenómicas anormales. A medida que ocurren los cambios cromosómicos secundarios, la leucemia se vuelve más aguda y a menudo esto se relaciona con resistencia farmacológica y menor probabilidad de remisión completa o prolongada. El cambio cromosómico menos ominoso es la alteración numérica sin afectación morfológica.

Hay menos información citogenómica disponible acerca de los linfomas y los trastornos hematológicos premalignos en comparación con la leucemia. En la enfermedad de Hodgkin, los estudios se han limitado por la escasa producción de células en división y la baja cantidad de clones con aneuploidía clara, por lo cual se dispone de análisis cromosómicos completos con determinación de bandas para muchos menos pacientes que en el caso de cualquier otro linfoma. En la enfermedad de Hodgkin, el número cromosómico modal tiende a ser triploide o tetraploide. Cerca de 33% de las muestras tiene un cromosoma 14q+. En los linfomas no Hodgkin, las técnicas de alta resolución para la identificación de bandas reconocen anomalías citogenómicas en 95% de los casos. Hoy día, los datos citogenómicos se relacionan con las características inmunitarias e histológicas, además del pronóstico.

En el linfoma de Burkitt (un tumor sólido que se origina en los linfocitos B), 90% de los pacientes sufre translocación entre el brazo largo del cromosoma 8 y el brazo largo del cromosoma 14, con sitios de rotura cromosómica en o cerca de los loci para inmunoglobulina y oncogenes. La inestabilidad de los cromosomas también predispone al surgimiento de algunas neoplasias malignas. En ciertas enfermedades autosómicas recesivas (como ataxia-telangiectasia, síndrome de Bloom y anemia de Fanconi), las células muestran tendencia a la **inestabilidad genética**, es decir, a la rotura cromosómica y a reacomodos *in vitro*. Estas enfermedades se vinculan con alta incidencia de neoplasia, sobre todo leucemia y linfoma.

Algunas alteraciones cromosómicas conocidas por su efecto en el fenotipo también predisponen a la aparición de tumores. Por ejemplo, los pacientes con síndrome de Down (trisomía 21) tienen aumento de 20 veces

en el riesgo de leucemia; los varones 47,XXY (síndrome de Klinefelter) poseen un riesgo 30 veces mayor de cáncer mamario y las mujeres fenotípicas XY muestran mayor riesgo de generar cáncer ovárico, en particular gonadoblastoma.

Las indicaciones para análisis citogenómico de la neoplasia continúan en desarrollo. No todos los tumores requieren estudio; sin embargo, cuando la neoplasia es de tipo impreciso (sobre todo leucemias y linfomas), con antecedente familiar notorio de neoplasia temprana, así como en ciertas tumoraciones relacionadas con posibles defectos cromosómicos generalizados (presentes en células no neoplásicas), debe considerarse el análisis citogenómico.

Cada vez se usan más las mutaciones genéticas específicas en el tejido tumoral de un paciente no sólo para establecer el pronóstico, sino también para el tratamiento. Algunos de muchos ejemplos son las mutaciones en *BRAF* en el melanoma, la expresión de *HER-2/neu* en el cáncer mamario y la mutación de *EGFR* en el cáncer pulmonar no microcítico.

Flaherty KT. Narrative review: *BRAF* opens the door for therapeutic advances in melanoma. *Ann Intern Med*. 2010 Nov 2;153(9):587–91. [PMID: 21041578]

McDermott U et al. Genomics and the continuum of cancer care. *N Engl J Med*. 2011 Jan 27;364(4):340–50. [PMID: 21268726]

Reck M. A major step towards individualized therapy of lung cancer with gefitinib: the IPASS Trial and beyond. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2010 Jun;10(6):955–65. [PMID: 20553217]

Stratton MR et al. The cancer genome. *Nature*. 2009 Apr;458:719–24. [PMID: 19360079]

Wong KM et al. Unraveling the genetics of cancer: genome sequencing and beyond. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2011 Sep 22;12:407–30. [PMID: 21639794]