
44 Genética básica

Reed E. Pyeritz, MD, PhD

INTRODUCCIÓN A LA GENÉTICA MÉDICA

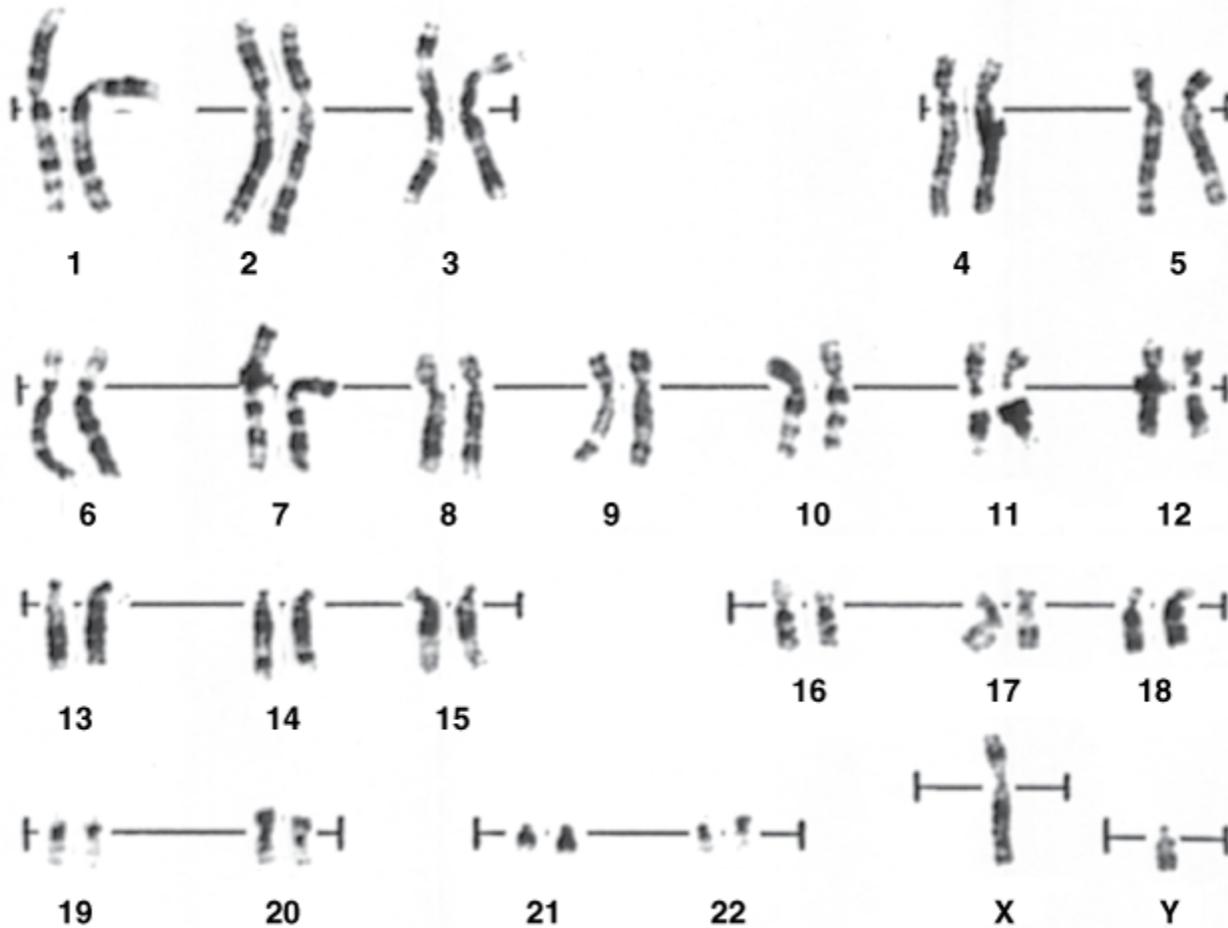
En alguna época, los médicos se ocupaban sólo de lo que reconocían en la valoración clínica y los estudios de laboratorio. En el lenguaje de la genética, los síntomas y signos del paciente constituyen su **fenotipo**. Ahora ya se cuenta con los medios para definir el **genotipo** de una persona, el contenido de información real inscrito en los dos metros de DNA enrollados presentes en cada célula del cuerpo, o la mitad de esa cantidad en cada óvulo o espermatozoide maduros. La mayor parte de las características fenotípicas –y esto incluye enfermedades además de rasgos humanos como la personalidad, talla de adulto e inteligencia– depende en cierta medida de los genes. La importancia de la contribución genética varía en gran medida entre los fenotipos humanos y, hasta ahora, sólo se han desarrollado métodos para identificar los genes causales de rasgos complejos y las enfermedades más frecuentes. Además, no puede magnificarse la importancia de las interacciones entre el ambiente y el genotipo para producir los fenotipos, a pesar de la falta de conocimiento que rodea a los mecanismos reales.

Los miles de millones de nucleótidos que hay en el núcleo de una célula están organizados en forma lineal a lo largo de la doble hélice de DNA en unidades funcionales llamadas **genes**, y cada uno de los 20 000 a 25 000 genes se acompaña de varios elementos reguladores que controlan el momento en que se activa para producir **RNA mensajero (mRNA)** 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 las funciones que al final determinan el fenotipo. Por ejemplo, las proteínas actúan como enzimas que facilitan el metabolismo y la síntesis celular; como elementos de unión del DNA que regulan la transcripción de otros genes; como elementos estructurales de las células y de la matriz extracelular, y como moléculas receptoras para las comunicaciones intracelular e intercelular.

Los **cromosomas** son los vehículos en los que se transportan los genes de una generación a otra. Cada cromosoma es un complejo de proteína y ácido nucleico en el que una doble hélice continua de DNA se enrolla una y otra vez en un espacio de una magnitud muy inferior al que ocupa el DNA extendido. Dentro del cromosoma ocurren procesos integrados y muy complicados, incluidas la replicación del DNA, recombinación y transcripción. En el núcleo de cada célula somática, los seres humanos normales tienen 46 cromosomas dispuestos en 23 pares. Uno de estos pares, los **cromosomas sexuales** X y Y, determina el sexo del individuo; las mujeres tienen el par XX y los varones el XY. Los 22 pares restantes se llaman **autosomas** (fig. 44–1). Además de estos cromosomas nucleares, cada mitocondria, de la cual 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 usan 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.

Figura 44–1



Copyright ©2006 by The McGraw-Hill Companies, Inc.
All rights reserved.

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.

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** (equiparar la situación a la de los varones) se satisface con la desactivación de la mayor parte de un cromosoma X en una etapa temprana de la embriogénesis. Aunque este proceso de desactivación cromosómica no se conoce del todo, se sabe que es aleatorio, por lo que, en promedio, en 50% de las células de una mujer un cromosoma X está

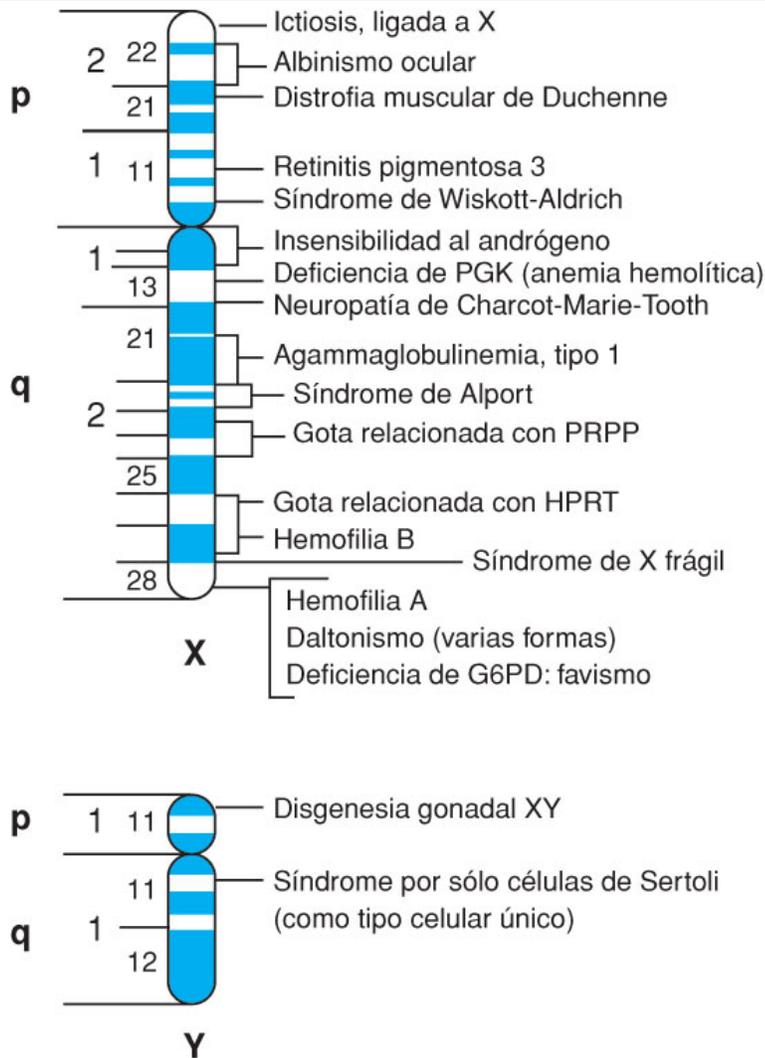
activo y en el otro 50% lo está el miembro **homólogo** del par. El fenotipo de la célula depende de cuáles genes de los cromosomas estén activos en la producción de mRNA en cualquier momento determinado.

GENES Y CROMOSOMAS

En todos los genes, la información está contenida en fragmentos llamados **exones**, que están intercalados con segmentos de DNA llamados **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 distinto del todo.

La localización exacta de un gen en un cromosoma es su **locus** y la disposición de los locus constituye el **mapa genético humano**. En la actualidad se conocen los sitios cromosómicos de más de 11 000 genes (para los cuales se identificó ya una función normal o anormal), a menudo con un alto grado de resolución. En la figura 44-2 se muestra una variación de este mapa que identifica algunos locus conocidos por su participación en enfermedades humanas. Es sustancial la diferencia en la mayor resolución del ordenamiento de los genes que se alcanza con técnicas moleculares (como el análisis de vínculo) en comparación con las técnicas citogenéticas (como la visualización de pequeños defectos), aunque la brecha se estrecha más cada vez. Los cromosomas en el cariotipo "estándar" de la figura 44-1 tienen cerca de 450 bandas visibles; en las mejores condiciones citológicas y microscópicas puede observarse un total aproximado de 1600 bandas. No obstante, incluso en esta configuración extendida, cada banda contiene docenas, en ocasiones cientos, de genes individuales. Por lo tanto, la pérdida (**delección**) de una pequeña banda afecta a muchas secuencias de codificación y tiene efectos diversos en el fenotipo.

Figura 44-2



"Mapa mórbido" parcial del genoma humano. Junto al ideograma de los cromosomas humanos X y Y se encuentran los trastornos mendelianos secundarios a mutaciones en ese locus. Se han rastreado más de 460 fenotipos al cromosoma X y ocho al Y. (Cortesía de V. McKusick y J. Strayer.) Copyright © 2006 by The McGrawHill Companies, Inc. All rights reserved.

El número y disposición de los genes en los cromosomas homólogos son idénticos, aunque es factible que las secuencias de codificación reales no lo sean. Las copias homólogas de un gen se llaman **alelos**. Cuando se comparan alelos, debe especificarse en qué nivel de análisis se efectúa dicha comparación. Cuando los alelos son en verdad idénticos, ya que sus secuencias de codificación no varían, el individuo es **homocigoto** en ese locus. En un plano menos fino, los alelos pueden poseer función idéntica, a pesar de variaciones sutiles en la secuencia de nucleótidos; el resultado de esto 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 homocigocidad 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 a pesar de la identidad funcional y el sujeto sería **heterocigoto** para ese locus. La heterocigocidad basada en las diferencias de los productos proteínicos de los alelos puede reconocerse desde hace decenios y fue la primera evidencia sólida sobre el 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 notable y hay diferencias en la secuencia de nucleótidos entre los individuos aproximadamente una vez cada 400 nucleótidos.

Gerling IC et al: Genomes, transcriptomes, y proteomes: molecular medicine y its impact on medical practice. Arch Intern Med 2003;163:190. [PMID: 12546609]

Guttmacher AE et al: Realizing the promise of genomics in biomedical research. JAMA 2005;294:1399. [PMID: 16174701]

International Human Genome Sequencing Consortium: Finishing the euchromatic sequence of the human genome. Nature 2004;431:931. [PMID: 15496913]

Nussbaum RL et al: *Thompson & Thompson Genetics in Medicine*, 6th ed. Saunders, 2001.

Rimoin DL et al (editors): *Emery y Rimoin's Principles y Practice of Medical Genetics*, 5th ed. Churchill Livingstone, 2006.

MUTACIÓN

Por lo general, la heterocigocidad 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 se produce 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 el papel de la mutación somática en el origen de la enfermedad humana.

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

Un poco menos notorias, pero aún detectables por sus características citológicas, son las **deleciones** de una parte de algún cromosoma. Estas mutaciones casi siempre alteran el fenotipo porque se pierde cierta cantidad de genes; empero, una deleción puede afectar sólo un nucleótido, en tanto que deben perderse uno a dos millones de nucleótidos (1 o 2 megabases) antes de poder visualizar el defecto con los métodos citogenéticos más sensibles sin hibridación *in situ*. Se requieren técnicas de biología molecular para reconocer las pérdidas más pequeñas.

Las mutaciones en uno o pocos nucleótidos de los exones tienen varias consecuencias potenciales. Los cambios en un nucleótido pueden alterar el aminoácido que codifica: si el aminoácido se halla en una región crítica de la proteína, la función podría alterarse de forma notable (p. ej., enfermedad de células falciformes). Por otro lado, algunas sustituciones de aminoácidos no tienen efecto detectable en la función, por lo que la mutación no altera el fenotipo. De igual manera, 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 indican la terminación de la traducción; por lo tanto, una sustitución de nucleótido en un exón que genere uno de los codones de paro da lugar a una proteína truncada, casi siempre disfuncional. Otras sustituciones de nucleótidos interrumpen las señales que dirigen la división y pegado de la molécula de mRNA y causan grandes alteraciones en el producto proteínico. Por último, las inserciones y deleciones de uno o más nucleótidos pueden tener efectos drásticos (cualquier cambio que no sea múltiplo de tres nucleótidos modifica el marco de lectura del resto del exón) o efectos mínimos (si la proteína puede tolerar la inserción o pérdida de un aminoácido).

Las mutaciones en los intrones pueden interrumpir las señales de corte y pegado del mRNA o ser del todo imperceptibles en el fenotipo. En los intrones hay una gran variación en las secuencias de nucleótidos de un individuo a otro (en promedio, una diferencia cada pocos cientos de nucleótidos). Las mutaciones en el DNA entre genes adyacentes también pueden pasar desapercibidas o tener efectos profundos en el fenotipo si se interrumpen secuencias reguladoras. Se descubrió un mecanismo nuevo de mutación que también ayuda a explicar la variación clínica entre familiares; se observa en trastornos como la distrofia miotónica, enfermedad de Huntington, síndrome de X frágil con retraso mental, ataxia de Friedreich y otros padecimientos. En algunas familias hay una región inestable de secuencias de trinucleótidos repetidas cerca o dentro de un gen; el aumento del número de unidades repetidas dentro de este segmento más allá de un límite crítico se relaciona con un fenotipo más grave, el fenómeno conocido como **anticipación**.

Las mutaciones pueden ocurrir en forma espontánea o inducida por factores ambientales, como radiación, medicamentos o infecciones víricas. Tanto la edad materna como la paterna favorecen

la mutación, pero de distinto tipo. En las mujeres, la meiosis se completa sólo después de la ovulación y la falta de disyunción se vuelve más frecuente a medida que el óvulo envejece. El riesgo de que éste sea aneuploide se incrementa en forma exponencial y se convierte en una preocupación clínica importante en mujeres que rebasan la primera mitad del cuarto decenio. En los varones hay mutaciones más sutiles que afectan las secuencias de nucleótidos y aumentan con la edad. Los hijos de varones mayores de 40 años tienen mayor riesgo de presentar trastornos mendelianos, sobre todo de tipo autosómico dominante.

Antonarakis SE: Mutations in human disease. In: *Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics*, 5th ed. Rimoin DL et al (editors). Churchill Livingstone, 2006.

Barsh G: Genetic disease. In: *Pathophysiology of Disease: An Introduction to Clinical Medicine*, 5th ed. McPhee SJ et al (editors): McGraw-Hill, 2005.

Hassold T et al: To err (meiotically) is human: the genesis of human aneuploidy. *Nat Rev Genet* 2001;2:280. [PMID: 11283700]

Pearson CE et al: Repeat instability: mechanisms of dynamic mutations. *Nat Rev Genet* 2005;6:729. [PMID: 16205713]

GENES EN INDIVIDUOS

Para algunos rasgos cuantitativos, como la talla de adulto o la concentración sérica de glucosa en los individuos normales, es difícil distinguir las contribuciones de los genes individuales; esto se debe a que en general, los fenotipos son producto de la acción de múltiples genes. Sin embargo, si uno de los genes del sistema está alterado, podría causar una desviación notoria del fenotipo "normal" o esperado. Que el fenotipo anormal sea grave (p. ej., una enfermedad) o incluso que se identifique dependen de la naturaleza del producto del gen afectado y la resistencia que tenga el sistema a esta alteración. Este último punto subraya la importancia de la homeostasis, tanto fisiológica como del desarrollo; muchas mutaciones no se reconocen porque el sistema puede enfrentarlas, aunque podría reducirse la tolerancia a perturbaciones adicionales.

En otras palabras, casi todas las características humanas son **poligénicas**, en tanto que muchos de los fenotipos alterados considerados "genéticos" son **monogénicos**, pero aun así influidos por otros locus del genoma del individuo.

Los fenotipos causados por alteraciones en un solo gen también se conocen como **mendelianos**, en honor del monje y biólogo que estudió la reproducibilidad y recurrencia de la variación en guisantes. Gregor Mendel mostró que algunos rasgos eran **dominantes** respecto de otros, a los que llamó **recesivos**. Los rasgos dominantes requerían la expresión de sólo una copia de algún "factor", sin importar cuál de las copias fuera; en tanto, 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. Sea A el alelo frecuente (normal) y sea a un alelo mutante en un locus determinado. Si el fenotipo es el mismo al margen de que el genotipo sea A/a o a/a , el fenotipo es dominante, mientras que si el fenotipo se presenta sólo cuando el genotipo es a/a , es recesivo.

En medicina es importante tener en mente dos consideraciones: primero, la dominancia y recesividad son atributos del fenotipo, no del gen; segundo, los conceptos de dominancia y recesividad dependen de cómo se define el fenotipo. Para ilustrar ambos puntos, considérese la enfermedad de células falciformes. Este trastorno se presenta cuando la persona hereda dos alelos para la globina β^5 , en la que el glutamato normal de la posición 6 de la proteína se sustituyó 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 enfermedad de células falciformes, por lo que este trastorno satisface los criterios de un fenotipo recesivo. Considérese ahora el fenotipo de los eritrocitos falciformes. Los eritrocitos con el genotipo HbS/HbS poseen una deformación clara, pero si la tensión del oxígeno se reduce, lo mismo sucede con los eritrocitos de genotipo HbS/HbA . En consecuencia, la transformación falciforme es un rasgo dominante.

Un fenotipo mendeliano se distingue no sólo por la dominancia o recesividad, sino también por la localización del gen determinante, sea que se encuentre en el cromosoma X o en uno de los 22 pares de autosomas. Por consiguiente, los rasgos o enfermedades se denominan autosómicos dominantes, autosómicos recesivos, ligados a X recesivos o ligados a X dominantes.

Cook J et al: Mendelian inheritance. In: *Emery y Rimoin's Principles y Practice of Medical Genetics*, 5th ed. Rimoin DL et al (editors). Churchill Livingstone, 2006.

Guttmacher AE: Human genetics on the Web. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2001;2:213. [PMID: 11701649]

GENES EN FAMILIAS

Desde el primer decenio del siglo XX, los patrones de recurrencia de fenotipos humanos específicos se explican en los términos que describió Mendel en la planta de guisantes. El segundo principio de Mendel, casi siempre referido como el primero,¹ se llama **ley de la segregación** y señala que un par de factores (alelos) que determina algún rasgo se separa (segrega) durante la formación de los gametos. En términos sencillos, una persona heterocigótica (A/a) produce dos tipos de gametos respecto de este locus, uno que contiene sólo A y otro que sólo posee a , en proporciones iguales. Los descendientes de esta persona tendrán una probabilidad de 50:50 de heredar el alelo A y una probabilidad similar de heredar el alelo a .

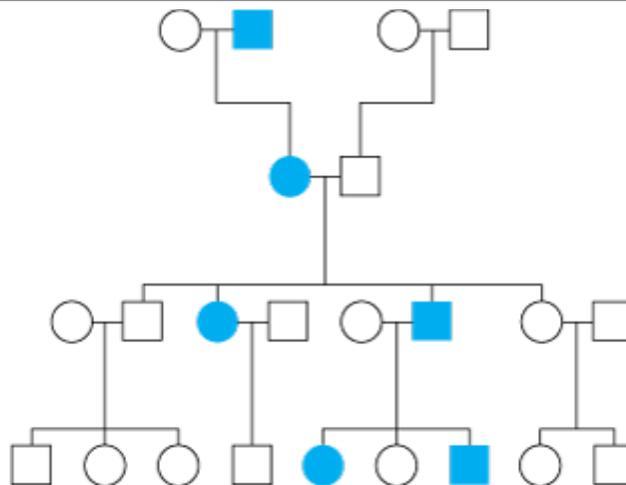
¹ La primera ley de Mendel señalaba que, desde la perspectiva del fenotipo, no importaba de qué progenitor se heredara un alelo mutante particular. Durante años se pensó que este principio era demasiado obvio para considerarse como la “ley” de cualquiera, por lo que se ignoró. Sin embargo, en realidad la evidencia reciente de estudios de trastornos humanos sugiere que ciertos genes se “procesan” (**improntan**) cuando pasan por la gónada y que el procesamiento en el testículo es diferente del que ocurre en el ovario. En consecuencia, el primer principio mendeliano no sólo es importante, sino que es incorrecto tal y como se formuló de manera original, a partir de las observaciones en los guisantes.

Los conceptos de genes en individuos y familias pueden combinarse para precisar la forma en qué se heredan los rasgos mendelianos.

Herencia autosómica dominante

Las características de la herencia autosómica dominante en los seres humanos pueden resumirse de la siguiente manera. (1) Existe un patrón vertical en el árbol genealógico, con afectación de múltiples generaciones (fig. 44–3). (2) Los heterocigotos para el alelo mutante tienen un fenotipo anormal. (3) Los varones y las mujeres se afectan con la misma frecuencia y gravedad. (4) Sólo uno de los padres debe estar afectado para que un descendiente tenga riesgo de presentar el fenotipo. (5) Cuando una persona afectada forma pareja con una sin el defecto, cada hijo tiene una probabilidad de 50% de heredar el fenotipo anormal. (6) La frecuencia de casos esporádicos tiene una relación positiva con la gravedad del fenotipo. Para ser más exactos, cuanto mejor sea la **condición reproductiva** de las personas afectadas, menos probable es que cualquier caso determinado se deba a una mutación nueva. (7) El promedio de edad de los padres (varones) es alto entre los casos aislados (esporádico o por mutación nueva).

Figura 44–3



Copyright ©2006 by The McGraw-Hill Companies, Inc.
All rights reserved.

Un árbol genealógico que ilustra la herencia autosómica dominante. Los cuadrados se refieren a varones y los círculos a mujeres; los símbolos vacíos señalan que la persona no presenta el rasgo fenotípico y los símbolos llenos que el fenotipo existe en cierta medida.

Los fenotipos autosómicos dominantes dependen a menudo de la edad, son menos graves que los autosómicos recesivos y se relacionan con malformaciones u otras manifestaciones físicas. Son **pleiotrópicas**, ya que múltiples manifestaciones clínicas que parecen no relacionadas derivan de la misma mutación, y son **variables** porque la expresión de la misma mutación difiere de una persona a otra.

La **penetrancia** es un concepto relacionado con alteraciones mendelianas, sobre todo las dominantes, y con frecuencia se utiliza mal el término. Debe definirse como una expresión de la frecuencia de aparición de un fenotipo (dominante o recesivo) cuando existen uno o más alelos mutantes. Para las personas, 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 aludir a las diferencias en la expresión de un alelo.

La causa más común de no 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 era en realidad heterocigoto para la mutación, tendría una probabilidad de 50% de tener otro hijo afectado en cada concepción subsiguiente. Una causa frecuente de no penetrancia en enfermedades mendelianas de inicio en el adulto es la muerte de la persona afectada antes que el fenotipo fuera evidente, pero después de la transmisión del alelo mutante al descendiente. Por lo tanto, la asesoría genética exacta exige mucha atención a los antecedentes médicos de la familia y un escrutinio minucioso de ambos padres de un sujeto con un trastorno conocido como rasgo mendeliano dominante.

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

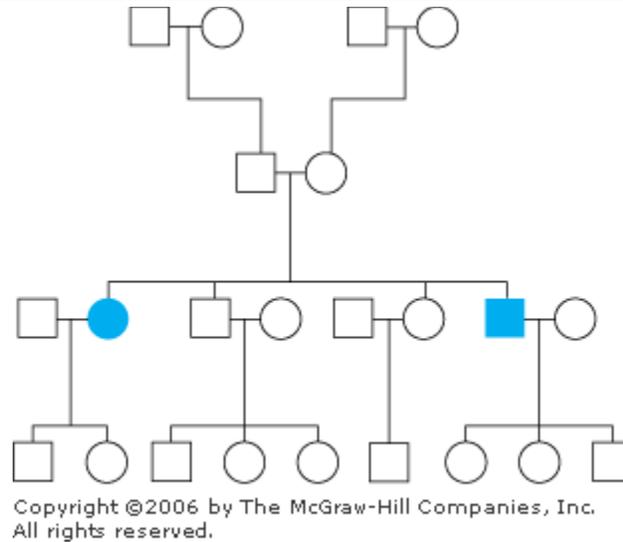
En los fenotipos dominantes humanos, el alelo mutante de los homocigotos casi siempre es más grave que en los heterocigotos.

Herencia autosómica recesiva

Las características de la herencia autosómica recesiva en los seres humanos pueden resumirse de la siguiente manera. (1) Existe un patrón horizontal en el árbol genealógico, con afección de una sola generación (fig. 44–4). (2) Los varones y mujeres se ven 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, una probabilidad de 50% de ser portador y 25% de no heredar alelos mutantes. Por consiguiente, dos tercios de todos los descendientes sin manifestación clínica son portadores. (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 afección y no portadores sólo tienen hijos sin el defecto. (7) Cuanto más raro sea el fenotipo recesivo, más probable es que los padres sean **consanguíneos** (familiares).

Figura 44–4



Un árbol genealógico que ilustra la herencia autosómica recesiva. (Los símbolos son los mismos que en la figura 44–3.)

Los fenotipos autosómicos recesivos se relacionan a menudo con actividad deficiente de enzimas, por lo que se conocen como **errores congénitos del metabolismo**. 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 trastornos 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 los trastornos recesivos raros es alta en grupos con 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 a la de la población general (cerca a 0.5%).

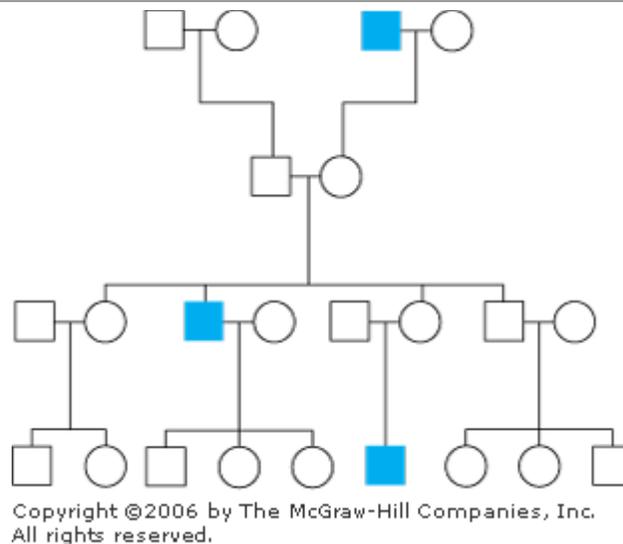
Dos alelos *mutantes* en el mismo locus, como en HbS/HbC, forman un **compuesto genético** (heterocigoto compuesto). Por lo general, el fenotipo se sitúa entre los consecutivos a la presencia de cualquiera de los alelos en el estado homocigótico. En virtud de la gran cantidad de mutaciones posibles en un gen determinado, es posible que muchos fenotipos autosómicos

recesivos se deban a compuestos genéticos. La enfermedad de células falciformes es una excepción. La consanguinidad es evidencia presuntiva importante de homocigocidad real de los alelos mutantes y contra un compuesto genético.

Herencia ligada a X

Las características generales de la herencia ligada a X en seres humanos pueden resumirse de la siguiente manera. (1) No hay transmisión del fenotipo entre varones (fig. 44–5). (2) Los varones afectados no transmiten el fenotipo. (3) Todas las hijas de un varón afectado son portadoras heterocigotas. (4) Por lo general, los varones tienen una afección más grave que las mujeres. (5) Que una mujer se considere afectada y que el fenotipo se denomine “recesivo” o “dominante” dependen con frecuencia de la sensibilidad de la prueba o estudio. (6) Algunas madres de varones afectados no son heterocigotas (AS) (son homocigotas normales), pero tienen una mutación germinal. 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 que suscita la falsa impresión de transmisión de varón a varón. Entre las hijas de esta pareja, 50% presentará el defecto con tanta gravedad como el varón hemicingoto promedio; en los árboles genealógicos pequeños, este patrón puede estimular la herencia autosómica dominante.

Figura 44–5



Árbol genealógico que ilustra la herencia ligada a X. (Los símbolos son iguales a los de la figura 44–3.)

Las características de la herencia ligada a X dependen de la gravedad del fenotipo. En algunos

padecimientos, los varones afectados no sobreviven para reproducirse. En tales casos, la madre de cerca de dos tercios de los varones con el defecto es portadora; en el otro tercio, la afección surge de una mutación germinal nueva en un cromosoma X de la madre. Cuando el trastorno se manifiesta casi siempre en mujeres heterocigotas (herencia dominante ligada a 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 a 50% de sus hijas.

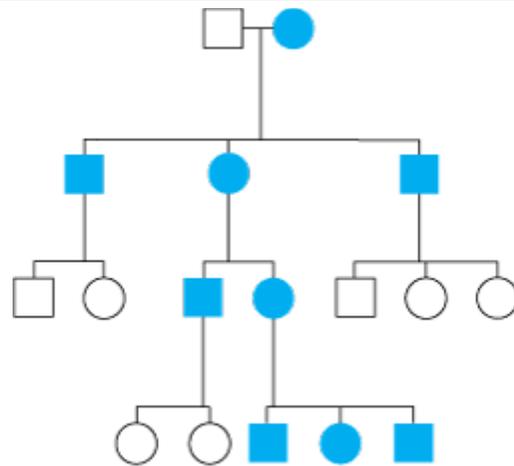
Muchas veces, los fenotipos ligados a X tienen manifestaciones clínicas variables, sobre todo en las mujeres heterocigotas, y se sospecha que son autosómicos dominantes con no penetrancia. Por ejemplo, la enfermedad de Fabry (deficiencia de galactosidasa α) puede ser asintomática en una mujer portadora u ocasionar accidente vascular cerebral, insuficiencia renal o infarto miocárdico cuando la mujer llega a la edad madura.

El mosaicismo germinal se observa en las madres de niños (varones) con trastornos ligados a X. La probabilidad de que esta mujer tenga un segundo hijo afectado o una hija heterocigota depende de la fracción de sus oocitos que tengan la mutación. En la actualidad, 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 y este conocimiento se vuelve crucial para la asesoría genética.

Herencia mitocondrial

Las mutaciones en los genes codificados por el cromosoma mitocondrial causan diversas enfermedades que afectan (en particular) órganos muy dependientes del metabolismo oxidativo, como la retina, cerebro, riñones y corazón. Como 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", 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. 44-6). Como todas las células y el óvulo contienen muchas mitocondrias, y dado que cada mitocondria contiene muchos cromosomas, hay dos situaciones posibles. Si todos los cromosomas de todas las mitocondrias poseen la mutación, se dice que la persona es **homoplásmica** para la mutación. Por otro lado, si tan sólo algunos cromosomas mitocondriales portan la mutación, la persona es **heteroplásmica**. En este último caso, un descendiente podría heredar relativamente pocas mitocondrias con la mutación y presentar una forma leve de la enfermedad o no presentarla.

Figura 44–6



Copyright ©2006 by The McGraw-Hill Companies, Inc.
All rights reserved.

Herencia mitocondrial ("materna"). Una mutación genética mitocondrial, indicada por los símbolos oscuros, la transmite la mujer (círculo) a todos sus descendientes, incluidos los varones (cuadros). De los descendientes subsiguientes, los varones no transmiten la mutación, pero las mujeres continúan la transmisión de la mutación a todos sus descendientes porque las mitocondrias se transmiten a través del óvulo, no del espermatozoide. Con fines de simplificación, aunque se muestran ambos padres en la primera generación, las generaciones subsiguientes no muestran a las parejas genéticas, las cuales se consideran libres de la mutación. Nota: todas o algunas mitocondrias pueden portar la mutación, una variable que afecta la expresión clínica de la mutación. (Véase el texto respecto de los individuos homoplásmicos y heteroplásmicos.)

Se han identificado o referido más de 16 000 genes humanos mediante sus fenotipos y patrones de herencia en familias. Este total representa del 60 al 70% de todos los genes que al parecer están codificados en los 22 autosomas, dos cromosomas sexuales y el cromosoma mitocondrial. Victor McKusick y sus colegas coordinan un esfuerzo internacional para catalogar la variación mendeliana humana.

Cook J et al: Mendelian inheritance. In: *Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics*, 5th ed. Rimoin DL et al (editors). Churchill Livingstone, 2006.

Cummings CJ et al: Fourteen and counting: unraveling trinucleotide repeat diseases. *Hum Molec Genet* 2000;9:909. [PMID: 10767314]

Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM (TM). McKusick-Nathans Institute for Genetic Medicine, Johns Hopkins University (Baltimore, MD) and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine (Bethesda, MD), 2006.

World Wide Web URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>.

Wagstaff J: Genetics beyond Mendel. Understanding nontraditional inheritance patterns. *Postgrad*

Med 2000;108:131. [PMID: 11004940]

Wallace DE et al: Mitochondrial genes in degenerative diseases, cancer and aging. In: *Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics*, 5th ed. Rimoin DL et al (editors). Churchill Livingstone, 2006.

Youssoufian H et al: Mechanisms and consequences of somatic mosaicism in humans. *Nat Rev Genet* 2002;2:748. [PMID: 12360233]

TRASTORNOS DE CAUSALIDAD MULTIFACTORIAL

Muchos padecimientos se aglomeran en familias, pero no se relacionan con alteraciones cromosómicas evidentes ni patrones de herencia mendelianos. Los ejemplos incluyen malformaciones congénitas como labio leporino, 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 propensión sexual y mayor frecuencia (aunque menor que la concordancia completa) en gemelos monocigotos que dicigotos. Este patrón de herencia se llama "multifactorial" para indicar que múltiples genes interactúan con varios agentes ambientales para producir el fenotipo. Se considera que la aglomeración familiar se debe al compartimiento de alelos y al ambiente.

Para la mayor parte de los trastornos multifactoriales se sabe poco acerca de qué genes participan, cómo interactúan ellos y sus productos y en qué forma los factores no genéticos contribuyen al fenotipo. Para algunos trastornos, los estudios bioquímicos y genéticos han identificado padecimientos mendelianos dentro del fenotipo general. Los defectos en el receptor para 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); la poliposis colónica familiar predispone al adenocarcinoma, y algunos individuos con enfisema heredaron la deficiencia del inhibidor de la proteinasa- α_1 . A pesar de estos ejemplos notables, es poco probable que esta preocupación simplificadora con los fenotipos mendelianos explique la mayor parte de las enfermedades; empero, incluso así, en el análisis final la enfermedad humana se relaciona en buena medida con factores genéticos en su causa, patogenia o ambas.

La ignorancia que persiste sobre los mecanismos genéticos fundamentales para el desarrollo y la fisiología no ha limitado del todo las medidas prácticas a la genética de los 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 trastornos multifactoriales se incrementa en varios casos: (1) en familiares cercanos (hermanos, hijos y padres) de un individuo afectado; (2) cuando dos o más miembros de una familia tienen el mismo trastorno; (3) cuando el primer caso en una familia se presenta en el sexo afectado con menor frecuencia

(p. j., la estenosis pilórica es cinco veces más frecuente en niños; una mujer afectada tiene un riesgo tres o cuatro veces mayor de tener un descendiente con estenosis pilórica), y (4) en grupos étnicos en los que hay una incidencia alta de un trastorno particular (p. ej., la espina bífida es 40 veces más frecuente en blancos y lo es aún más entre los irlandeses respecto de los asiáticos).

Para muchos trastornos que parecen multifactoriales se han estudiado a muy pocas familias para establecer datos empíricos sobre el riesgo. Una aproximación útil del riesgo de recurrencia en familiares 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; en consecuencia, los riesgos de recurrencia calculados son de 2 a 5%, valores que corresponden a la experiencia.

Altshuler D: The inherited basis of common disease. In: *Cecil Textbook of Medicine*, 22nd ed. Goldman L et al (editors). Saunders, 2004.

Childs B: *Genetic Medicine*. Johns Hopkins University Press, 1999.

Epstein JA et al: Cardiovascular disease in the postgenomic era—lessons learned and challenges ahead. *Endocrinology* 2002;143:2045. [PMID: 12021168]

Fey MF: Impact of the Human Genome Project on the clinical management of sporadic cancers. *Lancet Oncol* 2002;3:349. [PMID: 12107022]

ABERRACIONES CROMOSÓMICAS

Cualquier desviación en la estructura y número de cromosomas, como se presenta en la figura 44-1, es técnicamente una aberración cromosómica. No todas las aberraciones causan problemas en el individuo afectado; empero, es factible que algunas capaces de ocasionar problemas no produzcan alteraciones en los descendientes. Casi uno de cada 200 neonatos vivos tiene una aberración cromosómica que se detecta por algún efecto en el fenotipo. Esta frecuencia aumenta en gran medida entre más temprana sea la edad fetal a la que se estudien los cromosomas. Para el final del primer trimestre de gestación, la mayoría de los fetos con cantidades anormales de cromosomas se perdió 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 resulta la ausencia completa de la mayor parte de las trisomías y monosomías autosómicas en los 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 en su 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 un reacomodo de él. En los sitios con roturas y uniones nuevas de fragmentos cromosómicos puede haber daño estructural o funcional permanente en un gen o tan sólo 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 y el defecto cromosómico se confirma por análisis molecular del DNA.

La **aneuploidía** se produce por la falta de disyunción, la ausencia de separación en un par de cromátides durante el proceso de división celular. La falta de disyunción en la primera o segunda división de la meiosis produce gametos con constitución cromosómica normal. En la aneuploidía hay más o menos de 46 cromosomas (cuadro 44–1). Las siguientes son todas las formas de aneuploidía: (1) **monosomía**, en la que sólo hay un miembro de un par de cromosomas; (2) **trisomía**, en la que hay tres cromosomas en lugar de dos, y (3) **polisomía**, en la que un cromosoma está representado cuatro o más veces.

Cuadro 44–1. Fenotipos clínicos derivados de 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

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

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

La **deleción** 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 ocurrir en el mismo cromosoma o en uno no homólogo. En este último caso también hubo translocación.

Un **isocromosoma** es un cromosoma en el cual los brazos a ambos lado del centrómero tienen el mismo material genético en el mismo orden, esto es, 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° respecto de la fase ordinaria. Existe el mismo material genético, pero en orden diferente.

Ferguson-Smith MA et al: Cytogenetic analysis. In: *Emery y Rimoin's Principles y Practice of Medical Genetics*, 4th ed. Rimoin DL et al (editors). Churchill Livingstone, 2002.

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 familias abarcan una gran variedad de aspectos médicos, psicológicos y sociales. Estas características enfatizan la necesidad de que los pediatras, internistas, obstetras y médicos familiares ofrezcan servicios de genética médica a sus pacientes. Esta sección revisa los servicios de laboratorio y consultoría que proporcionan los genetistas clínicos y las indicaciones para su uso.

ANTECEDENTES FAMILIARES Y ANÁLISIS DEL ÁRBOL GENEALÓGICO

El primer paso, al considerar el grado de importancia que podrían tener los factores genéticos en la situación clínica de un sujeto, consiste en obtener los antecedentes familiares detallados. Como mínimo, deben hacerse preguntas minuciosas (edad, sexo, estado de salud si están vivos, incluidas enfermedades importantes, y causa de muerte), sobre todos a los familiares en primer grado del paciente (padres, hermanos e hijos). También debe preguntarse sobre el trastorno particular en familiares más distantes. Hay que señalar el grupo étnico de ambos lados de la familia; debe preguntarse en forma específica sobre cualquier trastorno conocido por su prevalencia particular en un grupo étnico determinado. Una vez que se obtienen los antecedentes familiares, deben analizarse; los genetistas médicos y los asesores en genética están adiestrados para efectuar esta tarea y tienen un papel muy valioso cuando el médico muy ocupado no tiene el tiempo ni el personal para recopilar dicha información. Un esquema del árbol genealógico (como el de la figura 44-3) con los símbolos oscuros para indicar la presencia de un trastorno puede ser instructivo con objeto de sugerir un modo de herencia. Una vez que se tengan los resultados de las pruebas genéticas dirigidas del **probando**, el diagrama también ayuda a

identificar a los familiares que podrían beneficiarse de la asesoría acerca de una prueba similar.

CITOGENÉTICA

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 realiza el recuento cromosómico total, seguido del complemento de cromosomas sexuales y luego la identificación de otras anomalías. Los autosomas se designan con números del 1 al 22. Un signo más (+) o menos (-) señala la ganancia o pérdida respectiva de material cromosómico. Por ejemplo, un varón normal es 46,XY, mientras 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 histórico 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. 44-1) 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 obtenidos de una biopsia de piel. Deben estudiarse células suficientes para que la probabilidad de que pase inadvertida una línea celular con diferencias citogenéticas (mosaicismo) sea baja. Para la mayor parte de las indicaciones clínicas se analizan y cuentan 20 mitosis bajo visualización microscópica directa; dos se fotografían y se preparan cariotipos a partir de éstas. La observación de alteraciones conduce 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, únicos de cada par de cromosomas, durante el análisis de aberraciones. El número de bandas que puede visualizarse depende de qué tan "extendidos" estén los cromosomas, lo que a su vez se relaciona con cuán temprano en la metafase (o incluso en la profase para obtener la mayor cantidad de bandas) se detuvo la mitosis. El cariotipo "estándar" revela cerca de 400 bandas por conjunto haploide de cromosomas, mientras 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 la que fluctúa un resultado normal o un artefacto técnico. La hibridación *in situ* con sondas de DNA para cromosomas o regiones cromosómicas específicas puede combinarse con una marca radioactiva y usarse para identificar aberraciones cromosómicas. Cuando se usa la técnica apropiada, la hibridación fluorescente *in situ* (FISH) alcanza cifras de sensibilidad y especificidad

cercanas a 100%. Algunas aplicaciones se utilizan con regularidad y se distribuyen en el comercio, aunque la *Food and Drug Administration* (FDA) aprobó sólo hasta fecha reciente el uso clínico de las sondas.

Un área de relevancia especial es el empleo de FISH para reconocer deleciones que hasta ahora eran indetectables en las regiones de los cromosomas proximales inmediatas a las puntas (subteloméricas). Se ha descubierto que una cantidad considerable de pacientes con retraso mental o alteraciones morfológicas inexplicables tiene estas deleciones, ya sea por una mutación nueva o por los reacomodos causados por translocaciones equilibradas en uno de los padres. La hibridación genómica comparativa (CGH) es un método que utiliza la tecnología basada en chips de DNA para explorar el genoma del paciente en busca de muchas deleciones más que no pueden identificarse con las técnicas de FISH actuales.

Indicaciones para análisis citogenético

Las indicaciones actuales se enlistan en el cuadro 44–2. Se ha descubierto una gran variedad de síndromes clínicos relacionados con alteraciones cromosómicas y el análisis del cariotipo es útil siempre que se descubra que un sujeto tiene las manifestaciones de uno de estos síndromes. Cuando se revela una alteración cromosómica, no sólo el médico dispone de información valiosa sobre el pronóstico; los padres también obtienen nociones sobre la causa de los problemas de su hijo y puede suministrarse asesoría exacta a la familia –casi siempre tranquilizadora– sobre el riesgo de recurrencia.

Cuadro 44–2. Indicaciones para análisis citogenético.

- Pacientes de cualquier edad con retraso de consideración, 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 puberal. Hasta el 25% de las pacientes con amenorrea primaria muestra alguna alteración cromosómica.
- Varones con trastornos de aprendizaje o del comportamiento que sean más altos de lo esperado (con base en la talla de los padres).
- Ciertas enfermedades malignas y premalignas (véanse los cuadros 44–8 y 44–9).
- Padres de un paciente con translocación cromosómica.
- Padres de un paciente con sospecha de un 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 (véase el cuadro 44–7).

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

Las puntas de los cromosomas se llaman **telómeros**. Estudios recientes con sondas fluorescentes para las secuencias genéticas proximales inmediatas a los telómeros muestran reacomodos o deleciones sutiles en cerca de 6% de los individuos con retraso mental inexplicable por otra causa, con o sin rasgos dismórficos. Estas alteraciones cromosómicas casi siempre son demasiado pequeñas para detectarlas con el análisis citogenético habitual.

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

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

La talla alta es tal vez el único rasgo fenotípico relacionado con la presencia de un **cromosoma Y adicional** (cariotipo 47,XYY); la mayoría de los varones con esta aberración cromosómica tiene vidas normales, y la talla alta por sí misma no es indicación para análisis cromosómico. Sin embargo, cierta evidencia sugiere que esta anomalía se vincula con una mayor prevalencia de dificultades de aprendizaje. Además, el síndrome de Klinefelter produce a menudo talla alta, aunque con hábito eunucoide, además de problemas de aprendizaje y comportamiento. Por lo tanto, la combinación de dificultades en el aprendizaje o comportamiento y la talla 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 para ciertas neoplasias malignas. El análisis citogenético del tejido tumoral ayuda a establecer el diagnóstico, pronóstico y tratamiento.

Siempre que se demuestra que una persona tiene una translocación cromosómica, ya sea equilibrada y asintomática o no equilibrada causa de un síndrome clínico, el médico debe considerar la importancia de la identificación de la fuente de la translocación. Si el probando es un niño y los padres están interesados en tener más hijos, debe solicitarse un estudio citogenético de ambos padres. Aún no se establece el límite hasta donde debe llegar el médico de atención primaria o el consultor en el rastreo de una translocación en una familia; es un problema con implicaciones legales, éticas y médicas. Es seguro que el probando (si es un adulto) o sus padres necesiten asesoría y deben discutirse los riesgos para los familiares. El médico debe documentar, tanto en el expediente médico como por correspondencia, que los individuos nombrados específicos asumieron la carga de revelar datos importantes a los familiares.

La incapacidad para tener descendencia, ya sea por la falta de concepción o como resultado de abortos repetidos, es un problema frustrante y desalentador para las parejas afectadas y sus médicos. El avance considerable en el conocimiento urológico y ginecológico de la infertilidad ha beneficiado a muchas parejas. Sin embargo, las alteraciones cromosómicas son todavía un problema importante en la medicina reproductiva y el análisis citogenético debe usarse en alguna etapa de la extensa valoración. La infertilidad es frecuente en los síndromes de Klinefelter y Turner, y ambos pueden acompañarse de signos externos leves, en particular si la alteración cromosómica es en mosaico. Cualquier aborto espontáneo puede ser resultado de la aneuploidía fetal. Es factible que la recurrencia sea resultado de una translocación en uno de los padres que predispone a un cariotipo fetal no equilibrado.

Jalal SM et al: Utility of subtelomeric fluorescent DNA probes for detection of chromosome anomalies in 425 patients. *Genet Med* 2003;5:28. [PMID: 12544473]

Ried T: Cytogenetics—in color and digitized. *N Engl J Med* 2004;350:1597. [PMID: 15084690]

Salman M et al: Will the new cytogenetics replace the old cytogenetics? *Clin Genet* 2004;66:265. [PMID: 15355426]

Shashidhar P et al: *Handbook of Chromosomal Syndromes*. Wiley, 2002.

Speicher MR et al: The new cytogenetics: blurring the boundaries with molecular biology. *Nat Rev Genet* 2005;6:782. [PMID: 16145555]

GENÉTICA BIOQUÍMICA

La genética bioquímica estudia no sólo los defectos enzimáticos, sino también las proteínas que ejercen todas las funciones, incluidas las de estructura del citoesqueleto y extracelular, las reguladoras y los receptores. Las funciones principales del laboratorio de genética bioquímica son establecer la presencia o ausencia de proteínas, valorar las características cualitativas de las proteínas y verificar la efectividad 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 que se obtenga la muestra apropiada y se transporte al laboratorio en forma oportuna.

Indicaciones para estudios bioquímicos

Algunos errores congénitos son relativamente frecuentes en la población general, como la hemocromatosis, defectos en el receptor para lipoproteína de baja densidad y fibrosis quística (cuadro 44–3). 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 enfermedad de células falciformes en los 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 trastorno expresado por completo. La detección del estado de portador puede ser efectiva si se satisfacen ciertos criterios (cuadro 44–4). Por ejemplo, en todo Estados Unidos, incluido el Distrito de Columbia, se requiere la detección neonatal de fenilcetonuria y a menudo también de otras enfermedades metabólicas. Estos programas tienen un costo efectivo, incluso en trastornos raros como la fenilcetonuria que ocurre sólo en uno de cada 11 000 nacimientos. No se realiza la detección de todos los trastornos que cumplen los requerimientos del cuadro 44–4 en todos los estados de la Unión Americana. Además, el cumplimiento es muy variable de un programa a otro y, en algunos casos, las pruebas diagnósticas de seguimiento, el control y la asesoría son inadecuados. Los lactantes con mayor probabilidad de perderse durante el seguimiento son los nacidos en casa y los que salen del hospital antes de haber ingerido mucha leche (materna o maternizada). En algunos casos, los padres pueden rehusar el estudio en sus hijos. Varios laboratorios comerciales venden a los hospitales pruebas para detección de más de 35 defectos congénitos del metabolismo. Esta **detección neonatal complementaria** incluye análisis espectroscópico de masa en tándem en los programas obligatorios del gobierno.

Cuadro 44–3. Defectos congénitos del metabolismo representativos.

Aminoacidopatía	Fenilcetonuria	Hidroxilasa de fenilalanina	AR
Tejido conjuntivo	Osteogénesis imperfecta tipo II	Procolágena $\alpha_1(I)$ y $\alpha_2(I)$	AD

Gangliosidosis	Enfermedad Tay-Sachs	Hexosaminidasa A	AR
Enfermedad por almacenamiento de glucógeno	Tipo I	Glucosa-6-fosfatasa	AR
Función inmunitaria	Enfermedad granulomatosa crónica	Citocromo <i>b</i> , cadena- β	XL
Metabolismo de lípidos	Hipercolesterolemia familiar	Receptor de lipoproteína de baja densidad	AD
Mucopolisacaridosis (MPS)	MPS II (síndrome de Hunter)	Sulfatasa de iduronato	XL
Porfiria	Intermitente aguda	Desaminasa de porfobilinógeno	AD
Transporte	Fibrosis quística (CF)	Regulador de conductancia transmembrana CF	AR
Ciclo de urea	Citrulinemia	Sintetasa de arginosuccinato	AR

AR = autosómica recesiva; AD = autosómica dominante; XL = recesiva ligada a X.

Cuadro 44–4. Requerimientos para la detección efectiva de errores congénitos del metabolismo en la población.

1. La enfermedad debe tener manifestaciones clínicas graves o consecuencias potencialmente graves.
2. Debe comprenderse la evolución natural de la anomalía.
3. En general, debe contarse con tratamiento efectivo que dependa del diagnóstico temprano para obtener resultados óptimos.
4. La incidencia de la enfermedad debe ser lo bastante alta como para ameritar la detección.
5. La prueba de detección debe tener especificidad (bajo índice de resultados positivos falsos) y sensibilidad (bajo índice de resultados negativos falsos) favorables.
6. La prueba de detección debe estar disponible y aplicarse en toda la población con riesgo.

7. Debe haber un sistema adecuado para el seguimiento de los resultados positivos.

8. El análisis económico costo-beneficio debe favorecer la detección y el tratamiento.

El uso del laboratorio de genética bioquímica para otros fines, además de la detección, debe justificarse por la necesidad de obtener datos en los cuales basar un diagnóstico de trastornos específicos o alteraciones relacionadas. 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 la familia para buscar el diagnóstico y aportar las muestras, y la disponibilidad de un laboratorio para analizar las mismas.

Aunque muchos defectos congénitos son tan sutiles que escapan a la detección, hay diversas situaciones clínicas en las que un error congénito debe ser parte del diagnóstico diferencial. La urgencia con la que se realice la investigación varía, según sean la gravedad del trastorno y la disponibilidad del tratamiento. En el cuadro 44–5 se listan varias presentaciones clínicas.

Cuadro 44–5. Forma de presentación de los errores congénitos del metabolismo.

Presentación 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 insidiosa 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 susceptibilidades	Deficiencia del receptor para lipoproteína de baja densidad, agammaglobulinemia
Trastornos episódicos	Casi todas las porfirias, deficiencia de glucosa-6-fosfatasa
Trastornos que causan anemia	Deficiencia de cinasa de piruvato, esferocitosis

	hereditaria
Trastornos que interfieren con la hemostasis	Hemofilias A y B, enfermedad de von Willebrand
Trastornos congénitos sin posibilidad de reversión	Feminización testicular
Trastornos con manifestaciones diversas	Seudohipoparatiroidismo, amiloidosis hereditaria
Errores congénitos sin efectos clínicos	Pentosuria, histidinemia

La posibilidad de enfermedad metabólica aguda en el neonato es la indicación más importante, ya que el diagnóstico y 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 ante las agresiones metabólicas graves. El médico debe ser incluyente y sistemático en la valoración de estos lactantes.

Cleary MA et al: Developmental delay: when to suspect and how to investigate for an inborn error of metabolism. Arch Dis Child 2005;90:1128. [PMID: 16243864]

McCabe LL et al: Newborn screening: rationale for a comprehensive, fully integrated public health system. Mol Genet Metab 2002;77:267. [PMID: 12468271]

Scriver CR et al: *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 8th ed. McGraw-Hill, 2001.

Seashore MR et al: Newborn screening and the pediatric practitioner. Semin Perinatol 2005;29:182. [PMID: 16114581]

Wenger DA et al: Insights into the diagnosis and treatment of lysosomal storage diseases. Arch Neurol 2003;60:322. [PMID: 12633142]

ANÁLISIS DE DNA

La inspección directa de los ácidos nucleicos, a menudo llamada "genética molecular" o "diagnóstico de DNA", tiene un papel cada vez más importante en diversas áreas clínicas, como oncología, infectología, medicina forense y el estudio general de la fisiopatología. Uno de los avances con mayor efecto ha sido el diagnóstico de los trastornos mendelianos. Se dispone de pruebas moleculares para más de 500 trastornos hereditarios distintos. Una vez que se demuestra que un gen particular es defectuoso en un padecimiento determinado, puede identificarse la naturaleza de la mutación misma, a menudo mediante establecimiento de la

secuencia de nucleótidos y comparación del conjunto con el de un alelo normal. Luego puede usarse alguna de las diversas técnicas disponibles para determinar si hay la misma mutación en otros pacientes con el mismo trastorno. La heterogeneidad genética es tan grande que la mayor parte de los padecimientos mendelianos se relaciona con muchas mutaciones en un locus, algunas veces en varios, y que producen el mismo fenotipo. Hay mutaciones en no menos de 26 genes diferentes que causan retinitis pigmentosa y la cardiomiopatía hipertrófica familiar es consecuencia de cambios en cuando menos siete genes. Este hecho complica el diagnóstico de DNA en los pacientes y la detección de los 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 enfermedad de células falciformes se deben al mismo cambio de glutamato por valina en la posición 6 de la globina β y, a su vez, esa sustitución se debe al cambio de un nucleótido en el sexto codón del gen para la globina β , pero tal uniformidad es la excepción. En la fibrosis quística, 70% de los heterocigotos tiene una delección idéntica de tres nucleótidos que da lugar a la pérdida de un residuo de fenilalanina en una proteína transportadora de cloro; empero, el otro 30% de las mutaciones de esa proteína es de tipo diverso (se han descubierto más de 800), por lo que no hay una prueba sencilla de detección que identifique a *todos* los portadores de fibrosis quística.

En la literatura médica aparecen con regularidad revisiones del estado técnico actual del análisis de DNA. Los estudios con reacción en cadena de la polimerasa (PCR) 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 en los extremos de la 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 entre los cebadores se amplifica en 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 vírico. Hay diversas técnicas nuevas en estudio en un intento para permitir el análisis de muchas variaciones genéticas potenciales en un individuo en muy poco tiempo. Por ejemplo, los "conjuntos de chips 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 el conjunto, los pares de secuencias producen una señal fluorescente que puede detectarse con un microscopio láser para luego registrarse e interpretarse con una computadora.

Indicaciones para el diagnóstico de DNA

El requerimiento básico para el uso de ácidos nucleicos en el diagnóstico de trastornos

hereditarios es la existencia de una **sonda** disponible para el gen en cuestión. La sonda puede ser un fragmento del gen real, una secuencia cercana al gen o sólo unos cuantos nucleótidos de la mutación misma. Mientras más cercana esté la sonda a la mutación, más exacta y útil es la información obtenida. El diagnóstico de DNA implica una de dos medidas generales: (1) detección directa de la mutación o (2) análisis de vinculación, en el que se infiere la presencia de la mutación a partir de una secuencia de sonda de DNA remota a la mutación. En esta última, entre más se aleje la sonda de la mutación, mayor es la probabilidad de que la recombinación haya separado las dos secuencias y esto confunde la interpretación de los datos.

El cuadro 44-6 presenta algunos de los trastornos para los cuales es posible la detección directa. También se relacionan los padecimientos que sólo pueden diagnosticarse de modo indirecto; aunque su número también va en aumento, se observa un cambio gratificante para el diagnóstico por detección directa conforme se define la naturaleza de las mutaciones.

Cuadro 44–6. Algunas sondas de DNA con aplicaciones diagnósticas actuales.

Sonda génica	Trastorno	Aplicación diagnóstica
Globina β	Enfermedad de células falciformes	Detección prenatal
	Talasemia β	Detección prenatal
Globina α	Talasemia α	Detección prenatal
Factor VIII	Hemofilia A	Detección prenatal, detección de portador
Distrofina	Distrofia muscular de Duchenne	Presintomática, detección prenatal, detección de portador
Antiproteasa α_1	Deficiencia de antiproteasa α_1	Detección prenatal, detección presintomática
Hidroxilasa de fenilalanina	Fenilcetonuria	Detección prenatal
<i>CFTR</i>	Fibrosis quística	Detección prenatal, detección de portador, prueba diagnóstica
Repetición de trinucleótido (CAG) en la huntingtina	Enfermedad de Huntington	Detección presintomática, detección prenatal, prueba diagnóstica

Hormona del crecimiento	Deficiencia de hormona del crecimiento	Detección prenatal, detección de portador, diagnóstico temprano
<i>HFE (HLA)</i>	Hemocromatosis	Detección presintomática, detección prenatal, confirmación de diagnóstico

El diagnóstico de DNA tiene aplicación cada vez más frecuente en la detección presintomática de personas con trastornos dependientes de la edad, como corea de Huntington y poliquistosis renal del adulto; detección de portadores de padecimientos autosómicos recesivos como fibrosis quística y talasemias; detección de heterocigotos femeninos con trastornos ligados a X como distrofia muscular de Duchenne, hemofilia A y hemofilia B; y para el diagnóstico prenatal (véase más adelante). Para algunas anomalías en las que hay complicaciones graves en la adolescencia o la vida adulta temprana, como el síndrome de von Hippel-Lindau 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 familiares con resultado negativo en la prueba para la mutación pueden ahorrarse la inconveniencia, costo y riesgo de las pruebas clínicas. En todos los casos de pruebas del DNA, los médicos de atención primaria y los especialistas deben tener presentes los problemas éticos, psicológicos, legales y sociales importantes que aún no se resuelven. Por ejemplo, algunos trastornos para los cuales puede definirse con facilidad la susceptibilidad hereditaria (como la enfermedad de Alzheimer, corea de Huntington y muchos cánceres) no cuentan con un tratamiento efectivo por ahora. En relación con estos mismos padecimientos, las compañías de seguros de vida y gastos médicos estarían muy interesadas en averiguar quiénes de sus clientes actuales o potenciales tienen un riesgo incrementado. Algunos estados han promulgado leyes para proteger a las personas identificadas con un alto riesgo genético de enfermedad.

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, 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 que sólo se busca un cambio específico de nucleótido), puede usarse a menudo el análisis de PCR y la cantidad de DNA necesaria es infinitésima; unos cuantos bulbos pilosos o espermatozoides son adecuados. Una vez que se aísla, la muestra de DNA puede dividirse en alícuotas y congelarse. Una alternativa consiste en transformar linfocitos en linfoblastos con la acción de virus; estas células no mueren, pueden congelarse y, siempre que se requiera DNA, se descongelan, se propagan y se aísla el DNA. Tales muestras almacenadas proporcionan acceso al genoma de una persona mucho después de su muerte. Ésta es una ventaja tan importante que muchos centros de genética médica y laboratorios comerciales "tienen un banco" de DNA de

pacientes y familiares informativos, aun cuando las muestras no puedan usarse de inmediato. Es posible que, más adelante, las muestras sean invaluable para los familiares 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 etilenediaminotetraacético (EDTA) (tubos con tapón lila); la sangre para cultivo de linfoblastos debe obtenerse con heparina (tubos con tapón verde). Ninguna muestra debe congelarse. Las muestras para el aislamiento de DNA pueden almacenarse o enviarse a temperatura ambiental en un periodo de pocos días. Los cultivos de linfoblastos deben establecerse antes de 48 hs, por lo que 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 un minuto (frotis bucal), dado que se adhieren suficientes células a las fibras para poder aislar el DNA del sujeto.

El DNA fetal puede aislarse a partir de células amnióticas, células trofoblásticas obtenidas por muestreo de vellosidades coriónicas o cualquier tipo celular cultivado. Es necesario procesar las muestras pronto; pueden enviarse por mensajería nocturna y no deben congelarse.

Burke W: Genetic testing. *N Engl J Med* 2002;347:1867. [PMID: 12466512]

Grody WW: Molecular genetic risk screening. *Annu Rev Med* 2003;54:473. [PMID: 12525682]

Grody WW et al: Diagnostic molecular genetics. In: *Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics*, 4th ed. Rimoin DL et al (editors). Churchill Livingstone, 2006.

Khoury MJ et al: Population screening in the age of genomic medicine. *N Engl J Med* 2003;348:50. [PMID: 12510043]

Liu ET et al: Microarrays and clinical investigations. *N Engl J Med* 2004;350:1595. [PMID: 15084689]

McCabe LL et al: Direct-to-consumer genetic testing: access and marketing. *Genet Med* 2004;6:58. [PMID: 14726811]

Pasternak JK: *An Introduction to Human Molecular Genetics*, 2nd ed. Wiley, New York, 2005.

DIAGNÓSTICO PRENATAL

Antes de la parte intermedia del segundo trimestre es posible establecer el diagnóstico intrauterino de varios cientos de trastornos mendelianos, todas las alteraciones cromosómicas y varias malformaciones congénitas que no son mendelianas. El primer paso para el diagnóstico prenatal se da cuando la pareja en espera de un hijo, el médico de atención primaria o el

obstetra consideran la necesidad de solicitarlo. Encuestas recientes sugieren que incluso ante la indicación más frecuente para este servicio (la edad materna avanzada), la prueba prenatal se ofrece a menos del 50% de las mujeres de 35 años de edad o mayores en Estados Unidos.

Técnicas usadas en el diagnóstico prenatal

El diagnóstico prenatal depende de la capacidad para efectuar una prueba fetal directa (muestra de sangre fetal, fetoscopia), indirecta (análisis de líquido amniótico, amniocitos o células trofoblásticas, ecografía) o remota (análisis del suero materno). Algunas de estas técnicas satisfacen los requerimientos para detección (cuadro 44–4) y deben ofrecerse a todas las mujeres embarazadas; otras conllevan un riesgo considerable y deben reservarse para circunstancias específicas. Unos cuantos centros han desarrollado el diagnóstico anterior a la implantación del embrión; extraen una sola célula del blastocisto de seis a ocho células que se cultivó después de la fecundación *in vitro*, sin dañar su desarrollo futuro. Los cromosomas de la célula pueden estudiarse por FISH o los genes mediante PCR. Otra nueva técnica con potencial considerable es el aislamiento de células fetales que circulan en cantidades diminutas en la sangre materna.

La exploración fetal con ecografía es un procedimiento seguro incruento que permite diagnosticar malformaciones esqueléticas y no óseas que tienen una relación conocida con afecciones específicas. Algunos obstetras realizan estudios de ecografía habituales por lo menos una vez entre la 12 y 20.ª semanas de gestación.

Otros procedimientos para diagnóstico prenatal (fetoscopia, fetografía y amniografía) son más cruentos 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.

Todas las técnicas citogenéticas, bioquímicas y analíticas del DNA descritas antes pueden aplicarse a muestras del feto. Además de la detección de la fetoproteína α en el suero materno para identificar defectos en el tubo neural, el análisis cromosómico es la prueba más frecuente. El análisis cromosómico puede realizarse en células amnióticas y trofoblásticas cultivadas, también 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.ª de la gestación para permitir el análisis de la muestra, la transmisión de resultados y las decisiones reproductivas. El tiempo desde la obtención de la muestra hasta la lectura del cariotipo ya se ha acortado a un promedio de 10 a 14 días, y los métodos automáticos pueden reducir el tiempo un poco más. La toma de muestras de vellosidades coriónicas (CVS) para obtener células trofoblásticas (derivadas del mismo óvulo fecundado que el feto) casi siempre se realiza durante las semanas 10 a 13.ª de la gestación. Si el tejido puede analizarse en forma directa, se consiguen resultados citogenéticos en unas cuantas horas; empero, la calidad de los cariotipos es menor a la de células cultivadas y la mayor

parte de los laboratorios cultiva las células y estudia de nueva cuenta cualquier alteración sospechada. La ventaja de la CVS radica en que los resultados se obtienen en una etapa más temprana del embarazo; en consecuencia, si se elige la terminación, puede efectuarse en una fase más temprana y las complicaciones obstétricas de la misma son menores.

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

Indicaciones para el diagnóstico prenatal

Las indicaciones para el diagnóstico prenatal se mencionan en el cuadro 44–7. Unas cuantas merecen un comentario.

Cuadro 44–7. Indicaciones para el diagnóstico prenatal.

Indicaciones	Métodos
Edad materna avanzada, uno de los padres es portador de una translocación, hijo previo con alteración cromosómica, retraso del crecimiento intrauterino	Citogenética (amniocentesis, muestreo de vellosidades coriónicas)
Trastorno bioquímico	Prueba de proteínas, diagnóstico de DNA
Anomalía congénita	Ecografía, citogenética fetal
Detección del defecto del tubo neural y trisomía	Detección de múltiples marcadores maternos, ecografía

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 una malformación física o algún defecto congénito del metabolismo, se aproxima al 3% y se incrementa con la edad de cualquiera de los padres. El análisis simple de los cromosomas reduce el riesgo en forma mínima. Por otro lado, a menos que exista alguna de las indicaciones, no es posible “hacer una detección” de la mayor parte de los defectos congénitos (los defectos del tubo neural son una excepción).

A las personas que prevén un embarazo, en especial los judíos asquenazíes u otro grupo étnico blanco, se les debe ofrecer la 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 de un feto sería una opción para ellos.

Un antecedente de alteraciones citogenéticas delinea un defecto cromosómico en uno de los padres, un antecedente familiar de alguna anomalía cromosómica o un hijo o concepción previos con un defecto cromosómico, definido o no. No se conocen bien los factores que vuelven susceptibles a algunas parejas a episodios repetidos de aneuploidía y está indicada la prueba prenatal regular, una vez que se presenta un defecto.

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

El nivel de fetoproteína α en el suero materno cambia con la edad gestacional, las condiciones médicas 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. Los niveles 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. Las cifras demasiado altas son muy específicas de anomalías fetales; un nivel tres veces más alto que la mediana aumenta 20 veces el riesgo de mielomeningocele o anencefalia. Los niveles bajos de fetoproteína α en el suero materno se relacionan con trisomía fetal, sobre todo síndrome de Down; se desconocen las razones de ello. La adición de dos compuestos más al análisis, gonadotropina coriónica humana (hCG) y estriol conjugado (uE3) séricos, a la prueba de fetoproteína α constituye el "tamiz triple" e incrementa varias veces la capacidad para 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 del tamiz triple en el segundo trimestre, mejora el índice de detección de síndrome de Down en cerca del 85%, al tiempo que disminuye los resultados positivos falsos a casi 1%. Tras un resultado positivo en cualquiera de estos protocolos para trisomía debe solicitarse amniocentesis para confirmar el diagnóstico.

Check E: Fetal genetic testing: Screen test. Nature 2005;438:733. [PMID: 16340984]

Kanavakis E et al: Preimplantation genetic diagnosis in clinical practice. J Med Genet 2002;39:6. [PMID: 11826017]

Larrabee PB et al: Global gene expression analysis of the living human fetus using cell-free messenger RNA in amniotic fluid. JAMA 2005;293:836. [PMID: 15713773]

Li Y et al: Detection of paternally inherited fetal point mutations for β -thalassemia using size-fractionated cell-free DNA in maternal plasma. JAMA 2005;293:843. [PMID: 15713774]

Mennuti MT et al: Screening for Down's syndrome—too many choices? N Engl J Med 2003;349:1471. [PMID: 14534341]

Papp C et al: Chorionic villus sampling and amniocentesis: what are the risks in current practice? Curr Opin Obstet Gynecol 2003;15:159. [PMID: 12634608]

Parano E et al: Noninvasive prenatal diagnosis of chromosomal aneuploidies by isolation and analysis of fetal cells from maternal blood. Am J Med Genet 2001;101:262. [PMID: 11424143]

NEOPLASIA: ANÁLISIS CROMOSÓMICO Y 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 alteraron por factores víricos o no víricos. Como resultado, las células sintetizan proteínas normales en cantidades inapropiadas o proteínas de estructura y función anormales. 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 y, por lo general, no son hereditarias. Aunque algunos oncogenes tienen mayor probabilidad de estar activados en ciertos tumores, en general pueden encontrarse las mismas mutaciones en distintas células y tejidos.

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 podría surgir de manera espontánea o podría ser hereditario; la mutación en el otro alelo (el "segundo golpe") casi siempre surge de manera espontánea, pero por diversos mecanismos moleculares. Estos genes poseen una especificidad tumoral mucho mayor que los oncogenes; empero, aunque se necesitan algunas mutaciones específicas para que se desarrollen ciertos tumores, no es suficiente con la pérdida de una sola función supresora. Está claro que una persona que hereda una copia de un gen supresor tumoral mutante tiene mayor riesgo de que en alguna célula susceptible se pierda la función de ese gen en algún momento de su vida. La susceptibilidad se hereda como rasgo autosómico dominante. Por ejemplo, la mutación en un

alelo del locus *p53* da lugar al síndrome de Li-Fraumeni (151623), en el que existe la susceptibilidad a desarrollar 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 que 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 una predisposición molecular al cáncer. *BRCA1*, un gen que predispone a las mujeres al cáncer mamario (114480) y ovárico, es otro ejemplo de un gen supresor tumoral. Las mujeres que heredan un alelo mutante de *BRCA1* tienen un riesgo promedio del 60 al 80% de desarrollar cáncer mamario y la edad promedio de detección del tumor es el quinto decenio. Su riesgo de desarrollar cáncer ovárico es del 34 al 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, el DNA de un individuo puede analizarse en busca de un gen mutado, a fin de valorar el riesgo de esa persona para desarrollar un tumor. Los ejemplos incluyen el retinoblastoma (189 200), ciertas formas del tumor de Wilms (194 070), cáncer mamario (114 489) y cáncer colónico familiar (114 500). Para ilustrar qué tan sensible e incruenta es ahora la metodología, es posible analizar materia fecal para descubrir la presencia de mutaciones en los genes supresores tumorales que podrían indicar la presencia de un 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 presente en las células epiteliales que se desprenden del tumor.

En los últimos años se descubrió una tercera clase de genes que predispone a las neoplasias malignas. Los llamados **genes mutantes** se unieron a los oncogenes y los genes supresores tumorales como factores de riesgo. La función normal de los genes mutantes es la reparación del daño al DNA que se produce por agresiones ambientales, como la exposición a carcinógenos y la radiación ultravioleta. Cuando un gen mutante presenta una mutación en sí mismo, se acumula el daño en el DNA y, al final, afecta a los oncogenes y los genes supresores tumorales, lo que aumenta la probabilidad de cáncer. El cáncer colónico familiar no polipósico es un síndrome familiar secundario a mutaciones en uno u otro de los cinco genes mutantes identificados hasta ahora (*MSH2* y *MLH1* son la causa más frecuentes del cáncer colónico familiar no polipósico).

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 se aisló al final, porque una pequeña cantidad de pacientes con esta malformación tiene una delección constitutiva del cromosoma 13 donde se sitúa este gen. Se

descubrió que otras alteraciones cromosómicas son muy características, incluso específicas, de ciertos tumores (cuadro 44–8). Por lo tanto, la identificación de estas alteraciones citogenéticas puede favorecer el diagnóstico.

Cuadro 44–8. Aberraciones cromosómicas relacionadas con tumores sólidos representativos.

Tumor	Aberración cromosómica
Meningioma	del(22)(q11) ¹
Neuroblastoma	del(1)(p36), del(11)(q23)
Carcinoma de células renales	del(3)(p14.2–p25) o translocación de esta región
Retinoblastoma, osteosarcoma	del(13)(q14.1) o translocación de esta región
Carcinoma pulmonar microcítico	del(3)(p14–p23)
Tumor de Wilms	del(11)(p15)

¹La nomenclatura significa "una delección en la banda q11 del cromosoma 22."

Las neoplasias hematológicas son muy apropiadas para el estudio por la relativa facilidad para llevar a cabo el análisis citogenético. Estas neoplasias malignas se relacionan con más de 100 reacomodos cromosómicos específicos, sobre todo translocaciones. La mayor parte de estas reconfiguraciones se limita a un tipo específico de cáncer (cuadro 44–9) y el resto ocurre en muchos cánceres.

Cuadro 44–9. 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 células B	t(1; 14)(q42; q43)
De células T	inv, del, y t de 1p13–p12
Premalignidad	
Policitemia vera	del(20)(q11)

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

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

Hay menos información citogenética disponible acerca de los linfomas y 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 que se dispone de análisis cromosómicos completos con determinación de bandas para muchos menos pacientes con enfermedad de Hodgkin respecto de cualquier otro linfoma. En la enfermedad de Hodgkin, la moda del número cromosómico tiende a ser triploide o tetraploide. Cerca de un tercio de las muestras tiene un cromosoma 14q+. En los linfomas no de Hodgkin, las técnicas de alta resolución para identificación de bandas identifican anomalías en 95% de los casos. En la actualidad, los hallazgos citogenéticos se relacionan con las características inmunitarias e histológicas, así como con el pronóstico.

En el linfoma de Burkitt, un tumor sólido originado en las células B, 90% de los pacientes sufre una 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 locus para inmunoglobulina y un oncogén.

La inestabilidad de los cromosomas también predispone al desarrollo de algunas neoplasias

malignas. En ciertas enfermedades autosómicas recesivas, como la ataxia-telangiectasia, el síndrome de Bloom y la anemia de Fanconi, las células muestran una tendencia a la **inestabilidad genética**, es decir, a la rotura cromosómica y reacomodos *in vitro*. Estas enfermedades se vinculan con una alta incidencia de neoplasia, sobre todo leucemia y linfoma.

Algunas alteraciones cromosómicas, mejor conocidas por su efecto en el fenotipo, también predisponen al desarrollo de tumores. Por ejemplo, los pacientes con síndrome de Down (trisomía 21) tienen un aumento de 20 veces del 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 desarrollar cáncer ovárico, en particular gonadoblastoma.

Las indicaciones para análisis citogenético de la neoplasia aún se hallan en evolución. No todos los tumores requieren estudio. Sin embargo, cuando la neoplasia es de tipo impreciso (sobre todo leucemias y linfomas), con un antecedente familiar notorio de neoplasia temprana, o en ciertas tumoraciones relacionadas con posibles defectos cromosómicos generalizados (presentes en células no neoplásicas), debe considerarse el análisis citogenético.

Anderlik MR et al: Medicolegal and ethical issues in genetic cancer syndromes. *Semin Surg Oncol* 2000;18:339. [PMID: 10805956]

Fasouliotis SJ et al: *BRCA1* and *BRCA2* gene mutations: decision-making dilemma concerning testing and management. *Obstet Gynecol Surg* 2000;55:373. [PMID: 10841315]

Frank TS: Hereditary cancer syndromes. *Arch Pathol Lab Med* 2001;125:85. [PMID: 11151059]

Grimwade D et al: Gene-expression profiling in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2004;350:1676. [PMID: 15084701]

Peel DJ et al: Characterization of hereditary nonpolyposis colorectal cancer families from a population-based series of cases. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1517. [PMID: 10995807]

Nathanson KL et al: The Y deletion gr/gr and susceptibility to testicular germ cell tumor. *Am J Hum Genet* 2005;77:1034. [PMID: 16380914]

Rajagopalan H et al: Aneuploidy and cancer. *Nature* 2004;432:338. [PMID: 15549096]

Tobias E et al: The molecular biology of cancer. In: *Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics*, 5th ed. Rimoin DL et al (editors). Churchill Livingstone, 2006.

Traverso G et al: Detection of APC mutations in fecal DNA from patients with colorectal tumors. *N Engl J Med* 2002;346:311. [PMID: 11821507]

Weiss JR et al: Epidemiology of male breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:20. [PMID: 15668471]