

GENÉTICA PARA EL MÉDICO DE FAMILIA

GUÍAS DE GENÉTICA

Coordinador: *Pablo Lapunzina Badía*



Queda prohibida, salvo excepción prevista en la ley, cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública y transformación de esta obra sin contar con autorización de los titulares de la propiedad intelectual. La infracción de los

derechos mencionados puede ser constitutiva de delito contra la propiedad intelectual (arts. 270 y sigs. Código Penal). El Centro Español de Derechos Reprográficos (www.cedro.org) vela por el respeto de los citados derechos.

GENÉTICA PARA EL MÉDICO DE FAMILIA

Ismael Ejarque Doménech
María Orera Clemente
Pablo Lapunzina Badía



EDITORIAL
SÍNTESIS

Esta obra contiene los siguientes recursos electrónicos,
disponibles en la páginas web de la editorial www.sintesis.com:

Genes específicos asociados a las patologías atendidas por el médico de familia
Bases de datos y recursos de consulta

© Ismael Ejarque Doménech
María Orera Clemente
Pablo Lapunzina Badía

© EDITORIAL SÍNTESIS, S. A.
Vallehermoso, 34. 28015 Madrid
Teléfono: 91 593 20 98
www.sintesis.com

ISBN: 978-84-9171-072-1
Depósito Legal: M-23.819-2017

Impreso en España - Printed in Spain

Reservados todos los derechos. Está prohibido, bajo las sanciones penales y el resarcimiento civil previstos en las leyes, reproducir, registrar o transmitir esta publicación, íntegra o parcialmente, por cualquier sistema de recuperación y por cualquier medio, sea mecánico, electrónico, magnético, electroóptico, por fotocopia o por cualquier otro, sin la autorización previa por escrito de Editorial Síntesis, S. A.

Índice

PRÓLOGO.....	11
1. CONCEPTOS BÁSICOS Y NOMENCLATURA GENÉTICA	13
1.1. Conceptos básicos y nomenclatura en genética clínica	13
1.1.1. <i>Conceptos relacionados con el consultante</i>	13
1.1.2. <i>Conceptos relacionados con la familia</i>	14
1.1.3. <i>Fenotipo, penetrancia y expresividad</i>	16
1.1.4. <i>Estado de portador y riesgos</i>	17
1.2. Conceptos básicos y nomenclatura en citogenética.....	18
1.2.1. <i>Cromosomas</i>	18
1.2.2. <i>Alteraciones numéricas y estructurales de los cromosomas</i>	20
1.2.3. <i>Recombinación, número haploide y diploidía y aneuploidía</i>	21
1.3. Conceptos básicos en mecanismos moleculares y nomenclatura en genética mendeliana.....	22
1.3.1. <i>Genoma y características del ADN</i>	22
1.3.2. <i>Cigotidad, mecanismos de herencia y haploinsuficiencia</i>	22
1.3.3. <i>Heterogeneidad genética, ligamiento y mapeo genético</i>	24
1.3.4. <i>Nucléotidos y estructura de un gen</i>	24
1.3.5. <i>Mutaciones</i>	27
1.4. Conceptos básicos y nomenclatura en epigenética y genética posmendeliana.....	28
1.4.1. <i>Mecanismos epigenéticos</i>	28
1.4.2. <i>Imprinting genómico y disomía uniparental</i>	29
1.4.3. <i>Expansión de tripletes</i>	29

2.	PEDIGRÍS Y ÁRBOLES GENEALÓGICOS	31
2.1.	Genealogías dibujadas.....	32
2.2.	Instrucciones para realizar una genealogía dibujada.....	32
2.3.	Genealogías tabuladas.....	37
2.4.	Genealogías computarizadas.....	38
3.	EXAMEN FÍSICO E HISTORIA CLÍNICA GENÉTICA	41
3.1.	Motivos de consulta.....	41
3.2.	Historia clínica genética.....	42
3.2.1.	<i>Antecedentes personales y familiares</i>	42
3.2.2.	<i>Construcción de la genealogía familiar o pedigrí</i>	44
3.3.	Evaluación y examen físico detallado.....	44
3.3.1.	<i>Antropometría completa</i>	45
3.3.2.	<i>Examen físico dismorfológico</i>	49
3.3.3.	<i>Fotoantropometría y fotografía médica</i>	50
3.3.4.	<i>Sistemas de codificación de signos y síntomas</i>	51
3.4.	Impresión diagnóstica y diagnóstico.....	52
4.	MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS DE LAS ENFERMEDADES GENÉTICAS	53
4.1.	Clasificación fisiopatológica de las malformaciones congénitas.....	54
4.1.1.	<i>Defecto o anomalía congénita</i>	54
4.1.2.	<i>Malformación congénita</i>	54
4.1.3.	<i>Disrupción</i>	55
4.1.4.	<i>Displasia</i>	55
4.1.5.	<i>Deformación</i>	55
4.2.	Mutaciones: tipos y consecuencias clínicas.....	55
4.3.	Técnicas moleculares de estudio de enfermedades genéticas.....	56
4.3.1.	<i>La técnica de reacción en cadena de la polimerasa</i>	56
4.3.2.	<i>Las técnicas de hibridación</i>	57
4.3.3.	<i>Mapeo de restricción</i>	57
4.3.4.	<i>Técnicas de hibridación in situ</i>	58
4.3.5.	<i>Secuenciación por el método de Sanger y la secuenciación automática</i>	58
4.3.6.	<i>Secuenciación genómica global o secuenciación masiva (Next Generation Sequencing)</i>	59
4.3.7.	<i>Arrays de oligonucleótidos (array CGH) y arrays de SNP</i>	60
4.4.	Tipos de pruebas genéticas.....	61
4.4.1.	<i>Pruebas genéticas de diagnóstico</i>	61
4.4.2.	<i>Pruebas genéticas predictivas</i>	61

4.4.3.	<i>Pruebas genéticas de susceptibilidad</i>	62
4.4.4.	<i>Pruebas farmacogenéticas</i>	62
4.4.5.	<i>Pruebas genéticas poblacionales</i>	62
5.	BASES FISIOPATOLÓGICAS DE LA CITOGENÉTICA Y GENÉTICA MOLECULAR	65
5.1.	Meiosis y reproducción sexual.....	66
5.2.	Mecanismos de la meiosis.....	66
5.2.1.	<i>Meiosis I</i>	66
5.2.2.	<i>Meiosis II</i>	68
5.3.	Recombinación genética y variabilidad.....	69
5.4.	Mecanismos fisiopatológicos de las trisomías.....	69
5.5.	Mecanismos y reordenamientos intracromosómicos.....	70
5.5.1.	<i>Reordenamientos equilibrados</i>	71
5.5.2.	<i>Reordenamientos desequilibrados</i>	73
5.6.	Mecanismos moleculares de patología.....	75
5.6.1.	<i>Mecanismos moleculares de alto impacto</i>	75
5.6.2.	<i>Mecanismos moleculares de mediano impacto</i>	76
5.6.3.	<i>Mecanismos moleculares de bajo impacto</i>	76
5.6.4.	<i>Mecanismos moleculares de impacto modificador</i>	77
5.7.	Mecanismos epigenéticos de patología.....	78
5.7.1.	<i>Imprinting genómico</i>	78
5.7.2.	<i>Disomía uniparental</i>	79
6.	ASESORAMIENTO GENÉTICO EN ATENCIÓN PRIMARIA	81
6.1.	Identificación de los pacientes con riesgo de tener una patología de origen genético.....	82
6.2.	Cálculo de riesgo.....	84
6.2.1.	<i>Enfermedades de origen multifactorial</i>	85
6.2.2.	<i>Enfermedades de origen mendeliano</i>	86
6.2.3.	<i>Enfermedades cromosómicas</i>	94
6.2.4.	<i>Consanguinidad</i>	97
6.3.	Asesoramiento preconcepcional.....	98
6.3.1.	<i>Suplementación con ácido fólico</i>	99
6.3.2.	<i>Exposición a teratógenos</i>	99
6.4.	Aspectos psicosociales y éticos de las enfermedades genéticas.....	102
6.4.1.	<i>Aspectos personales</i>	102
6.4.2.	<i>Aspectos familiares</i>	103
6.4.3.	<i>Aspectos sociales</i>	104
6.4.4.	<i>Aspectos éticos</i>	104

7. EL MÉDICO DE FAMILIA Y SUS COMPETENCIAS EN GENÉTICA CLÍNICA	105
7.1. Roles de los médicos de familia en genética clínica.....	105
7.1.1. <i>Identificación de individuos que se pueden beneficiar de los servicios hospitalarios de genética</i>	105
7.1.2. <i>Asesoramiento preconcepcional desde atención primaria</i>	106
7.1.3. <i>Técnicas de diagnóstico prenatal</i>	106
7.1.4. <i>Importancia de la teratología</i>	109
7.1.5. <i>Seguimiento clínico de los pacientes con una enfermedad rara</i> ..	109
7.1.6. <i>Identificación de los problemas psicosociales</i>	112
7.1.7. <i>Conocer los distintos tipos de test genéticos</i>	113
7.1.8. <i>Conocer los recursos de genética clínica en Internet</i>	113
7.1.9. <i>Conocer los servicios de genética clínica de referencia</i>	114
7.1.10. <i>Conocer las propias limitaciones</i>	114
8. CRITERIOS DE DERIVACIÓN DESDE ATENCIÓN PRIMARIA A GENÉTICA CLÍNICA	117
8.1. Antecedentes personales.....	118
8.1.1. <i>Patología que afecte a diversos órganos o que afecte bilateralmente a órganos pares</i>	118
8.1.2. <i>Discapacidad intelectual</i>	119
8.1.3. <i>Infertilidad</i>	119
8.1.4. <i>Malformaciones congénitas</i>	122
8.2. Antecedentes familiares.....	126
8.2.1. <i>Antecedentes familiares de cáncer</i>	126
8.2.2. <i>Demencia</i>	133
8.2.3. <i>Antecedentes de enfermedad cardiovascular</i>	134
9. ENFERMEDADES GENÉTICAS EN ATENCIÓN PRIMARIA	139
9.1. El cambio de paradigmas en genética.....	140
9.2. Síndrome de Down.....	140
9.3. Síndrome de Turner.....	141
9.4. Síndrome de Klinefelter.....	142
9.5. Translocaciones cromosómicas.....	144
9.5.1. <i>Translocaciones robertsonianas</i>	144
9.6. Enfermedad renal poliquística autosómica dominante.....	145
9.7. Neurofibromatosis tipo 1.....	147
9.8. Enfermedad de Huntington.....	148
9.9. Hipercolesterolemia familiar.....	149
9.10. Fibrosis quística.....	150
9.11. Distrofias musculares de Duchenne y Becker.....	152

9.12.	Síndrome del cromosoma X frágil.....	155
9.13.	Talasemias y otras hemoglobinopatías	158
9.14.	Hemocromatosis hereditaria	159
9.15.	Coagulopatías congénitas.....	159
9.16.	Cáncer colorrectal hereditario: polipósico y no polipósico.....	160
9.17.	Cáncer de mama y ovario hereditario	163
9.18.	Otras enfermedades genéticas menos frecuentes.....	164
10.	SEGUIMIENTO DEL PACIENTE CON SÍNDROME DE DOWN	165
10.1.	Aspectos clínicos de la trisomía 21	165
10.2.	Seguimiento prenatal.....	167
10.2.1.	<i>Valoración e interpretación del resultado</i>	<i>168</i>
10.2.2.	<i>Mecanismo de aparición de la trisomía</i>	<i>169</i>
10.2.3.	<i>Riesgo de recurrencia</i>	<i>170</i>
10.3.	Seguimiento en atención primaria de pacientes con síndrome de Down	171
10.3.1.	<i>Evaluación inicial</i>	<i>171</i>
10.3.2.	<i>Seguimiento en el primer año de vida.....</i>	<i>173</i>
10.3.3.	<i>Seguimiento entre el primer y quinto año de vida.....</i>	<i>178</i>
10.3.4.	<i>Seguimiento desde la infancia a la adolescencia (entre 6 y 13 años).....</i>	<i>179</i>
10.3.5.	<i>Seguimiento del paciente joven.....</i>	<i>182</i>
10.3.6.	<i>Seguimiento del adulto mayor.....</i>	<i>183</i>
10.4.	Tratamiento	184
10.4.1.	<i>Atención temprana</i>	<i>184</i>
10.4.2.	<i>Terapia emocional y conductual.....</i>	<i>184</i>
10.4.3.	<i>Fisioterapia</i>	<i>185</i>
10.4.4.	<i>Cirugía plástica</i>	<i>185</i>
10.4.5.	<i>Tratamiento medicamentoso</i>	<i>185</i>
BIBLIOGRAFÍA	187	

2 Pedigrís y árboles genealógicos

El primer paso de una correcta anamnesis en genética clínica es la realización de una genealogía completa. La realización de una genealogía completa se formaliza cuando se recoge la historia familiar, su composición, antecedentes, datos de relación o parentesco entre los componentes de la familia, etc.

Los análisis de las genealogías son útiles para determinar cómo se segrega (se transmite) la enfermedad o el rasgo en una familia, si tiene un patrón dominante o recesivo, si está ligado al cromosoma X, si tiene herencia mitocondrial, si hay o no *imprinting* genómico, etc.

Los árboles genealógicos presentan la información de la familia en forma de un gráfico de fácil lectura. Los pedigrís de uso médico, y especialmente en genética clínica, utilizan un conjunto estandarizado de símbolos. Los cuadrados representan los varones y los círculos representan las mujeres. Si se desconoce el sexo de la persona se utiliza un rombo. Alguien con el fenotipo en cuestión está representado por un símbolo (en general más oscuro) distintivo. Los heterocigotos, cuando son conocidos, se indican con una marca dentro de un símbolo o un símbolo a medio llenar.

Las relaciones en un pedigrí se muestran como una serie de líneas. Los padres están conectados por una línea horizontal y una línea vertical lleva a sus hijos. Los hermanos están conectados por una línea de hermandad horizontal y aparecen en el orden de nacimiento de izquierda a derecha. Si los hijos son gemelos, entonces serán conectados por un triángulo. Si un individuo está fallecido, su símbolo estará atravesado por una línea diagonal. Si ha habido un aborto, este se representa por un pequeño triángulo.

Cada generación se identifica por un número romano (I, II, III, y así sucesivamente) y cada individuo dentro de la misma generación se identifica por un número arábigo (1, 2, 3, y así sucesivamente). El individuo que consulta se identifica con una C y el individuo afectado motivo de la consulta se denomina probando, y se indica en el pedigrí con una flecha (Bennett *et al.*, 2008).

Existen varias formas de realizar una genealogía. Las formas más comunes son las genealogías dibujadas, en las que se realiza una gráfica de las relaciones familiares siguiendo

recomendaciones internacionales, con formas geométricas, líneas y signos en mayor o menor medida consensuados internacionalmente. Por otra parte, también ha ganado muchos adeptos la realización de genealogías tabuladas, donde se listan los individuos en una tabla en la que también se establecen las relaciones entre estos.

2.1. Genealogías dibujadas

Son las más comunes y las que pueden realizarse en forma directa en historias clínicas tradicionales (de papel) en forma rápida. En esta forma de realizar genealogías se ha establecido por consenso que los individuos de sexo masculino se identifican con cuadrados y los de sexo femenino con círculos. A su vez, existe un amplio repertorio de signos y líneas de relación estandarizadas, que facilitan la identificación de las relaciones y de los parentescos sin necesidad de mayores aclaraciones en el gráfico (cuadros 2.1, 2.2, 2.3 y 2.4). Los principales son los siguientes.

2.2. Instrucciones para realizar una genealogía dibujada

Los signos deben contener toda la información pertinente a la interpretación del pedigrí (por ejemplo, definir cuándo se sombrea una casilla, qué significa, de qué patología se trata) (Bennett *et al.*, 2008).

Para las genealogías que se van a guardar en la historia clínica se puede incluir:






















- a) Nombre del consultante o probando.
- b) Nombres de la familia/iniciales de los familiares para la identificación, según corresponda.
- c) Persona que da la información del árbol genealógico (persona que informa de los antecedentes familiares).
- d) Fecha de realización/actualización.
- e) Motivo de la realización del pedigrí (por ejemplo, ecografía anormal, cáncer familiar, retraso en el desarrollo, etc.).
- f) Ascendencia de ambos lados de la familia.

Se recomienda incluir la siguiente información adicional y colocarla debajo del símbolo (o en el extremo inferior derecho):

- a) Edad; puede señalarse el año de nacimiento (por ejemplo, n. 1978) o la muerte (por ejemplo, m. 2007).
- b) Evaluación.
- c) Número dentro del pedigrí (por ejemplo, I-1, I-2, I-3).







Se recomienda también limitar la información de identificación a la mínima necesaria como forma de mantener la confidencialidad y la privacidad de cada individuo.

CUADRO 2.1
Instrucciones y signos estandarizados para la construcción de una genealogía dibujada

	Varones	Mujeres	Género no especificado	Comentarios
1. Individuo				No escribir la edad dentro del símbolo.
2. Individuo afectado				Clave/leyenda utilizada para definir el sombreado. Utilízelo solo cuando el individuo está clínicamente afectado.
2. Individuo afectado				Con más de dos condiciones, el símbolo del individuo se puede dividir. De acuerdo con ello, cada segmento sombreado con un relleno diferente debe definirse en la leyenda.
3. Individuos múltiples, número conocido				El número de hermanos debe escribirse dentro del símbolo. (Las personas afectadas no deben ser agrupadas con las no afectadas.)
4. Individuos múltiples, número no conocido				Usar "n" en vez de "?".
5. Fallecidos				Indique la causa de la muerte, si se conoce. No usar una cruz (†) para indicar la muerte para evitar confusiones con la evaluación positiva (+).
6. Consultante				Persona(s) que consultan para asesoramiento genético/realización de pruebas.
7. Probando				Un miembro de la familia afectado que acude al médico para atención independiente de otros miembros de la familia.

[.../...]







CUADRO 2.1 (CONT.)

8. Mortinato				Incluir la edad gestacional y resultados de pruebas, si son conocidos.
9. Embarazo				Incluir edad gestacional y el cariotipo debajo del símbolo. El sombreado claro se puede utilizar para afectada; definir en clave/leyenda.

En el cuadro 2.2 se muestran los signos comúnmente usados en abortos espontáneos, interrupciones de embarazo y embarazo ectópicos. Los fetos afectados se sombrea en color negro, para indicar que son fetos afectados de la patología.

CUADRO 2.2

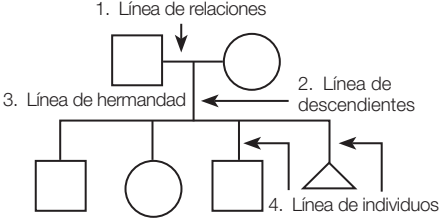
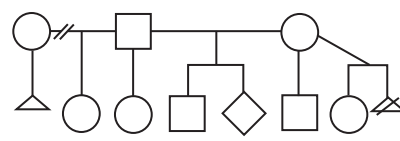
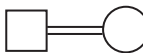
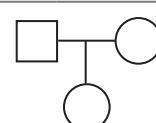
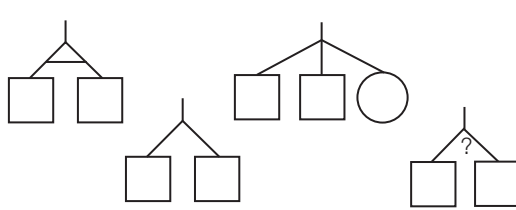
Instrucciones y signos estandarizados para la construcción de pedigrís en abortos e interrupciones de embarazo

Embarazos que no llegan a término	Afectados	No afectados	Comentarios
10. Abortos espontáneos			Si se conoce la edad gestacional/género, escribir a continuación del símbolo. Clave/leyenda se utiliza para definir el sombreado.
11. Interrupciones de embarazo			
12. Embarazos ectópicos			Escribir ECT debajo del símbolo.







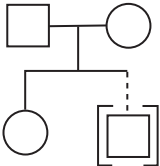
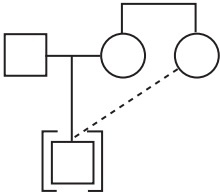
En el cuadro 2.3 se ejemplifican las reglas usadas en la confección de genealogías para dibujar las relaciones entre los individuos de una misma familia.

CUADRO 2.3

Reglas para la realización de la genealogía en relación con las relaciones, hermandad, descendientes e individuos

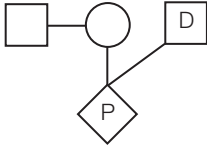
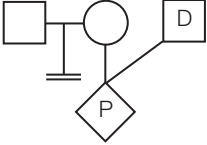
0. Definiciones	Comentarios				
	<p>Si es posible, la pareja masculina debe quedar a la izquierda de la pareja femenina en relación con la línea. Los hermanos deben ser ordenados de izquierda a derecha en el orden de nacimiento (de mayor a menor).</p>				
1. Línea de relaciones (horizontal)	Comentarios				
<p>a) Relaciones</p> 	<p>Un corte en la línea de relaciones indica que la relación ya no existe (separación, divorcio, etc.). Las parejas previas (una o múltiples) no necesitan ser representadas gráficamente si no afecta al motivo de consulta o afección de la familia.</p>				
<p>b) Consanguinidad</p> 	<p>Si el grado de relación no es obvia en el pedigrí, debe escribirse en el pedigrí (por ejemplo, primos terceros) por encima de línea de relación.</p>				
2. Línea de descendientes (vertical)	Comentarios				
<p>a) Genéticas</p> 	<p>Se conocen y dibujan los padres biológicos.</p>				
<p>Gestaciones múltiples</p> <table border="0" style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <td style="width: 25%;">Monocigotas</td> <td style="width: 25%;">Dicigotas</td> <td style="width: 25%;">Tricigotas</td> <td style="width: 25%;">Desconocidos</td> </tr> </table> 	Monocigotas	Dicigotas	Tricigotas	Desconocidos	<p>La línea horizontal que indica monocigotidad se coloca entre las de los individuos y no entre cada símbolo. Un asterisco (*) se puede utilizar si hay cigocidad probada.</p>
Monocigotas	Dicigotas	Tricigotas	Desconocidos		

CUADRO 2.3 (CONT.)

Historia familiar no conocida o no disponible del individuo	? 	? 	
No descendencia por elección o razón desconocida		 Tubal	Indicar la razón, si se conoce.
Infertilidad		 Azoospermia	Indicar la razón, si se conoce.
b) Adopción			Se utilizan corchetes para todas la personas adoptadas. Cuando la adopción es de un familiar (tía en el ejemplo), se puede representar gráficamente en el pedigrí.

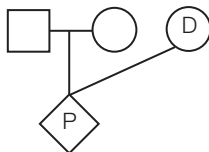
En el cuadro 2.4 se muestran los signos utilizados en la confección de genealogías cuando se incluye información sobre donación de espermatozoides o de óvulos.

CUADRO 2.4
Realización del pedigrí con donación de gametos

Escenarios reproductivos posibles		
1. Donación de espermatozoides		Pareja en la que la mujer tiene un embarazo usando esperma de donantes. La falta de relación sin línea entre la mujer embarazada y el donante de esperma.
		

CUADRO 2.4 (CONT.)

2. Donación de
óvulos



La mujer embarazada con un óvulo de una donante y espermatozoides del marido.

2.3. Genealogías tabuladas

Las genealogías tabuladas se utilizan para evitar la realización de genealogías con símbolos y para permitir la introducción de datos en genealogías computarizadas. La mayoría de los programas o *softwares* de genealogías permiten la importación de genealogías tabuladas. En las genealogías tabuladas se establece una relación entre individuos a través de sus códigos. En el formulario de recogida de datos se establecen las relaciones, fenotipos, género de las personas, etc. (cuadro 2.5).

En el cuadro 2.5 se tabulan las características de una familia de tres generaciones con síndrome de Marfan, y en la figura se ha realizado la genealogía tradicional. Como se puede observar, los individuos 001, 002, 005 y 008 en la genealogía tabulada corresponden a los III1, III2, II3 y I3 en la genealogía dibujada, todos afectados de síndrome de Marfan, de herencia autosómica dominante clara. En este formato tabulado se establecen las relaciones de filiación (quién es hijo de quién y quién es padre de quién), el sexo del individuo (M: masculino, F: femenino) y si está afectado o no del rasgo o patología (1, afectado; 0, no afectado).

En una genealogía tabulada se pueden incorporar más columnas según se requiera. Cuando se quiere establecer ligamiento genético con marcadores moleculares, se puede incorporar una columna con esta información para que los *softwares* de realización de pedigrís o los que establecen ligamientos puedan importar las tablas en forma directa.

Para la inmensa mayoría de los genetistas es mucho más sencillo realizar una genealogía dibujada (figura 2.1) y eventualmente *a posteriori* trasladarla a una tabulada para su mejor análisis informático. Nótese la nomenclatura y la numeración de los individuos de la familia. En el pedigrí dibujado o manual (figura 2.1) se identifica a los individuos por generaciones (I, II y III) y por número de izquierda a derecha, independientemente de si trata de una familia o de otra. En general, la numeración de los individuos se suele indicar arriba del mismo. En el pedigrí tabulado los individuos no están agrupados por generaciones, la numeración se suele poner debajo del símbolo del paciente, no se respeta un orden correlativo de izquierda a derecha y la numeración suele tener tres cifras, así el individuo 1 no es 1, sino 001. En ambas formas de representación las personas afectadas están sombreadas (figura 2.1 y cuadro 2.5).