

# Asesoramiento genético

**Feliciano J. Ramos Fuentes**

Unidad de Genética Clínica, Servicio de Pediatría,  
Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa", Zaragoza  
Departamento de Pediatría,  
Facultad de Medicina, Universidad de Zaragoza

**M<sup>a</sup> Pilar Ribate Molina**

Departamento de Pediatría,  
Facultad de Medicina, Universidad de Zaragoza



## 1. CONCEPTO

El asesoramiento genético (también llamado consejo genético) es el proceso de comunicación no dirigido que el especialista mantiene con una persona en relación al padecimiento, evolución o transmisión de una enfermedad de origen genético. La persona que solicita el asesoramiento genético puede estar afectada por la enfermedad (probando) o ser un familiar aparentemente sano del afectado (consultante). Durante el proceso de asesoramiento genético el profesional debe asegurarse de que al paciente y/o a la familia se le proporciona la información necesaria para:

- 1) Conocer y entender el diagnóstico realizado, su pronóstico y tratamiento, si lo hubiere.
- 2) Conocer y entender el tipo de herencia y el riesgo de recurrencia que supone.
- 3) Conocer las alternativas disponibles para disminuir o eliminar el riesgo de recurrencia de la enfermedad.
- 4) Elegir una estrategia apropiada según el riesgo existente, los deseos de la familia y sus convicciones éticas o religiosas.
- 5) Adaptarse lo mejor posible a la nueva situación personal, familiar y sociolaboral.

## 2. ETAPAS Y DESARROLLO

El asesoramiento genético incluye una serie de procesos que deben darse en un orden preestablecido, que no debe ser alterado. Las etapas del proceso son las siguientes:

- 1) Obtener un diagnóstico correcto
- 2) Calcular el riesgo de recurrencia
- 3) Transmitir la información al paciente y/o a la familia
- 4) Revisar las opciones disponibles
- 5) Planear el seguimiento del proceso

La realización de un diagnóstico genético correcto es la base de todo asesoramiento genético. Para ello se debe realizar una historia clínica exhaustiva, con antecedentes personales (prenatales y perinatales) detallados. La historia familiar debe ser detallada e incluir la representación

gráfica del árbol familiar o pedigrí, con al menos tres generaciones. En 1995 se publicaron las recomendaciones para realizar e interpretar un árbol genealógico, con las que se pretendió homogeneizar la simbología y nomenclatura utilizadas (ver figuras).

Por otro lado, la exploración física del paciente debe ser completa y detallada, especialmente en los niños con síndromes dismórficos, y deberá incluir medidas antropométricas y toma de fotografías si fuese necesario. En el caso de enfermedades hereditarias que afecten a sistemas u órganos específicos es conveniente solicitar la colaboración del especialista correspondiente (neurólogo, endocrinólogo, etc.). Los estudios complementarios son casi siempre necesarios para confirmar o descartar una sospecha clínica basada en la anamnesis y la exploración física. Pueden ser pruebas complementarias que buscan datos compatibles con la enfermedad (TC o RNM cerebral, estudios bioquímicos u hormonales, etc.) o estudios específicos, citogenéticos o moleculares, para confirmar un diagnóstico genético concreto. La existencia de uno o más familiares afectados permitirá conocer el posible patrón hereditario de la enfermedad. Aún así, en un 40-50% de los casos estudiados no es posible llegar a un diagnóstico genético específico.

### 3. INDICACIONES

Los principales motivos por los que se solicita asesoramiento genético son:

- 1) Hijo previo o familiar con una o varias malformaciones congénitas
- 2) Hijo previo o familiar con retraso mental
- 3) Hijo previo o familiar afectado de enfermedad genética conocida
- 4) Historia familiar de cáncer
- 5) Feto con malformaciones o embarazo con marcadores prenatales anormales
- 6) Abortos de repetición o infertilidad
- 7) Consanguinidad
- 8) Exposición de la embarazada a un posible teratógeno (fármaco, radiación, etc.)

### 4. CÁLCULO DEL RIESGO DE RECURRENCIA

Conocer el tipo de herencia de una enfermedad o patología genética permite ofrecer un asesoramiento genético fiable, con una cuantificación precisa del riesgo de recurrencia. A continuación se exponen las distintas formas de calcular el riesgo de recurrencia según los diferentes grupos de enfermedades genéticas.

## Riesgo empírico

Se calcula basándose en datos obtenidos por observación. Se utiliza en la mayoría de las enfermedades comunes multifactoriales y en las anomalías cromosómicas y suele derivarse de los datos procedentes de amplios estudios epidemiológicos. El riesgo es generalmente fiable si dichos datos se recogieron adecuadamente y en una población comparable a la que pertenece el consultante. En los últimos años las estimaciones clásicas de riesgo empírico se han visto complicadas por la existencia de heterogeneidad genética en algunas enfermedades, la identificación de los genes responsables o las variaciones biológicas en la frecuencia de enfermedades, como en el mielomeningocele.

## Riesgo de recurrencia en enfermedades mendelianas

El asesoramiento genético de enfermedades mendelianas se basa en patrones de herencia bien conocidos y que permiten cuantificar con gran fiabilidad el riesgo de recurrencia, siempre que el diagnóstico sea correcto. También hay que tener en cuenta que existen enfermedades mendelianas con varias formas de herencia, como por ejemplo:

- Ataxia cerebelosa (AD, AR, RX )
- Sordera hereditaria (AD, AR, RX, M)
- Distrofia muscular (AD, AR, RX)
- Enfermedad poliquística renal (AD, AR)
- Raquitismo hipofosfatémico familiar (DX, AR)
- Síndrome de Ehlers-Danlos (AD, AR, RX)

**Abreviaturas:** AD: autosómica dominante; AR: autosómica recesiva; DX: dominante ligada al X; RX: recesiva ligada al X; M: mitocondrial.

## Herencia autosómica dominante

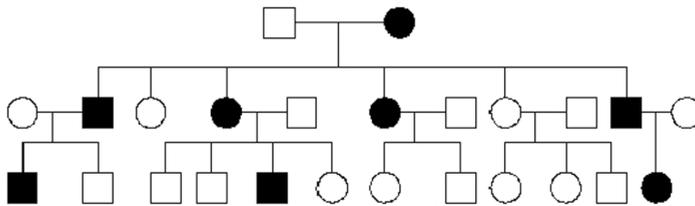
Un individuo afectado tiene un riesgo del 50% de tener un descendiente afectado, independientemente del sexo (figura 1). Una de las particularidades de esta forma de herencia es lo que se denomina penetrancia, que se refiere a la proporción de afectados, en mayor o menor grado, dentro de una fratria. Para calcular matemáticamente el riesgo de recurrencia en estos casos se utiliza el teorema o fórmula de Bayes que modifica el riesgo inicial (previo) si se incorporan datos adicionales de la historia familiar o estudios complementarios (riesgo condicional). El riesgo final (posterior) se calcula combinando los dos riesgos anteriores (riesgo conjunto).

En familias con un único miembro afectado, casos llamados **de novo**, puede complicar la estimación del riesgo de recurrencia y los estudios moleculares

son imprescindibles para obtener un riesgo fiable. En familias con progenitores aparentemente sanos, éstos deben ser examinados cuidadosamente para asegurarse de que no tienen signos o síntomas leves o “invisibles” de la enfermedad en cuestión (baja expresividad), siendo a veces necesaria la realización de estudios complementarios para desvelarlos, como ocurre por ejemplo en la esclerosis tuberosa. El **mosaicismismo germinal** es una rara situación hereditaria que puede complicar el asesoramiento genético en parejas aparentemente sanas que tienen un único descendiente afectado. En dicha situación, uno de los progenitores puede tener la mutación sólo en algunas de sus células germinales, por lo que podría transmitirla a sus descendientes sin estar afectado/a. En este supuesto el riesgo de recurrencia dependerá de la proporción de células germinales que tengan dicha mutación en la gónada del progenitor.

Hay enfermedades dominantes de inicio posterior a la edad reproductiva (mujeres) cuyo riesgo de recurrencia a priori también puede verse modificado. En estos casos se debe tener en cuenta los datos disponibles en la literatura sobre la proporción de individuos afectados de dicha enfermedad a diferentes edades.

Figura 1. Herencia autosómica dominante.



Obsérvese la presencia de individuos afectados (símbolos rellenos en negro) de ambos sexos y en las 3 generaciones y la transmisión de varón a varón (a la izquierda).

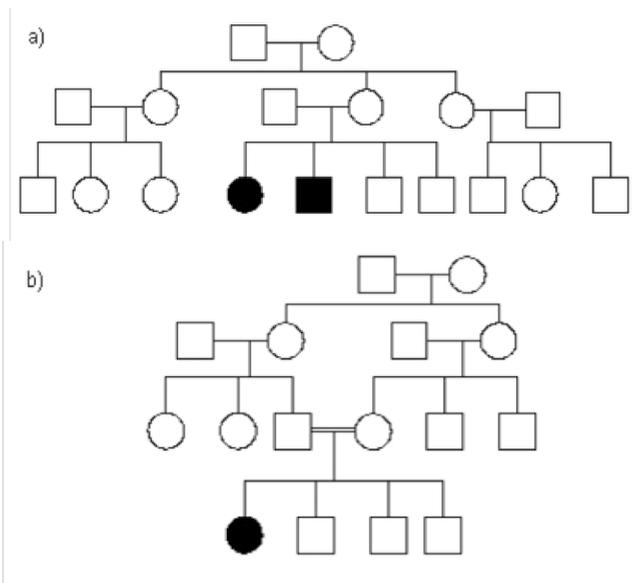
### Herencia autosómica recesiva

En esta forma de herencia el riesgo de recurrencia inicial es del 25%, cuando los padres, portadores no afectados, ya han tenido al menos un descendiente afectado. Este riesgo es siempre el mismo independientemente del número de hijos previos afectados o sanos. En estas familias es importante identificar los portadores sanos ya que pueden transmitir la mutación a generaciones sucesivas. La identificación se realiza con la ayuda de estudios complementarios, especialmente genéticos, ya que los portadores de mutaciones en genes recesivos no suelen presentar manifestaciones clínicas de la enfermedad. La consanguinidad es un dato característico en familias con enfermedades recesivas (figura 2).

La **ley de Hardy-Weinberg** permite calcular el riesgo de recurrencia de enfermedades recesivas en familias no consanguíneas conociendo previamente la frecuencia del gen en la población a la que pertenece el individuo. La fórmula básica es  $p^2 + 2pq + q^2 = 1$ , siendo  $p^2$  la frecuencia de no afectados,  $2pq$  la de portadores sanos y  $q^2$  la de afectados. Dado que la mayoría de las enfermedades genéticas recesivas son raras en la población ( $p$  muy próximo a 1), la frecuencia de portadores ( $2pq$ ) puede considerarse que es equivalente al doble de la raíz cuadrada de la incidencia de la enfermedad en dicha población.

En los casos de parejas con un progenitor afectado por una enfermedad recesiva, el riesgo de recurrencia inicial dependerá de si el otro progenitor es portador o no. En dichos casos es aconsejable realizar, si está disponible, el correspondiente estudio genético (molecular) en el progenitor sano para comprobar si es o no portador de la enfermedad. Si fuese portador, el riesgo de recurrencia para su descendencia sería del 50%, es decir, similar al de la herencia dominante.

Figura 2. Herencia autosómica recesiva.



- a) Obsérvese la presencia de dos individuos afectados (símbolos rellenos en negro) de ambos sexos en una misma generación y la ausencia de afectados en otras generaciones. Los progenitores de los afectados son portadores (no afectados) obligados.
- b) los progenitores de la mujer afectada son consanguíneos (primos hermanos).

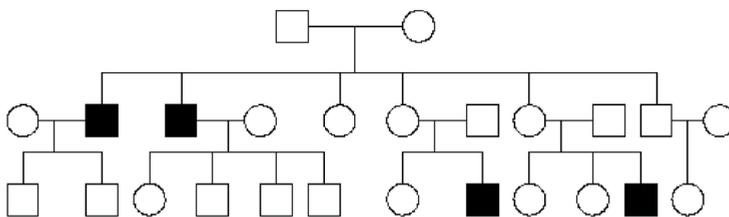
### Herencia ligada al X (recesiva)

La mayoría de las enfermedades ligadas al X conocidas suelen afectar a los varones, siendo las mujeres portadoras sanas. La particularidad de esta herencia es que los genes implicados están localizados en el cromosoma X, del que sólo hay una copia (alelo) en el varón (hemigiosis). En las mujeres, uno de sus 2 cromosomas X suele inactivarse al azar y los X activos con el alelo normal compensarán los X activos portadores de la mutación. Cuando en una mujer la inactivación del X no es aleatoria y predominan los cromosomas X activos mutados, la enfermedad podría expresarse en el fenotipo de mujeres portadoras.

En la herencia recesiva ligada al X, el riesgo de recurrencia depende del sexo del descendiente. La situación más común es la de una mujer portadora sana, que tendrá un 50% de riesgo de enfermedad entre sus hijos varones y un 0% entre sus hijas, el 50% de las cuales, sin embargo, podrán ser portadoras (figura 3).

En las familias con descendientes varones afectados se aplican los porcentajes estándar arriba mencionados, sin embargo, cuando se trata del primer descendiente afectado el riesgo de recurrencia puede ser distinto. Por ejemplo, en la distrofia muscular de Duchenne aproximadamente 1/3 de madres de hijos afectados no son portadoras y por lo tanto su riesgo de recurrencia es mínimo. Sin embargo, en este tipo de herencia también hay factores modificadores, como el mosaicismo germinal, que pueden dar lugar a situaciones inesperadas en familias afectadas.

Figura 3. Herencia (recesiva) ligada al X.



Obsérvese que los individuos afectados son varones.

En la mayoría de las enfermedades con este tipo de herencia las madres de los afectados son portadoras (no afectadas). El riesgo de transmitir la enfermedad a sus hijos varones será del 50%, mientras que sus hijas sólo tendrán riesgo (50%) de ser portadoras no afectadas.

## 5. ENFERMEDADES NO MENDELIANAS

### **Herencia multifactorial (poligénica)**

En esta forma de herencia se incluyen enfermedades comunes como diabetes mellitus, hipertensión esencial y enfermedad cardiovascular. En estas patologías intervienen factores ambientales, a veces conocidos y no siempre cuantificables, que incluyen principalmente la incidencia de la enfermedad en la población, número de casos afectados en la familia, sexo, forma o grado de afectación de los mismos, o grado de parentesco, y factores genéticos, que pueden estar en relación con uno o varios genes que confieren a sus portadores un cierto grado de propensión a padecer la enfermedad (genes de susceptibilidad).

En cada enfermedad multifactorial existiría un umbral de afectación diferente en cada población, el cual se vería modificado para cada individuo por la presencia o ausencia en la familia de los factores genéticos antes mencionados.

### **Herencia con anticipación genética**

En 1991 se descubrió una nueva forma de herencia, denominada anticipación genética, donde las manifestaciones clínicas de la enfermedad aparecían a edades más precoces y con mayor gravedad en los pacientes afectados de generaciones sucesivas. La mutación consiste en la expansión excesiva de un trinucleótido repetitivo (CGG, CTG, CAG) en algún fragmento del gen.

El síndrome X frágil (ligado al X) fue la primera entidad en la que se demostró este tipo de transmisión, que posteriormente también se encontró en otras enfermedades con herencia autosómica dominante (distrofia miotónica, corea de Huntington, enfermedad de Charcot-Marie-Tooth y otras) y ligadas al X (enfermedad de Kennedy). Según el número de repeticiones del trinucleótido se pueden distinguir tres tipos de individuos: a) normales (sin expansión), b) premutados (expansión parcial por debajo del umbral de afectación), que generalmente son asintomáticos pero que tienen un riesgo incrementado de transmitir la enfermedad (a veces dependiente del número de repeticiones), y c) mutados completos (afectados) en los que la expansión sobrepasa un umbral que da lugar al cuadro clínico. El diagnóstico genético molecular ha permitido que el asesoramiento genético de estas patologías tenga una alta fiabilidad.

### **Impronta genómica**

Esta forma de herencia se descubrió gracias a la identificación de las bases genéticas de enfermedades que inicialmente se consideraban anomalías

cromosómicas -microdeleciones-, localizadas en la misma región pero con manifestaciones clínicas distintas. El ejemplo clásico lo ofrecen el síndrome de Prader-Willi (SPW) y el síndrome de Angelman (SA), ambas debidas a una deleción de la misma región cromosómica (15q11), que es detectable en el 70-75% de los pacientes con uno u otro síndrome. Posteriormente, gracias a la genética molecular, se demostró que en la mayoría de los pacientes sin deleción tenían dos copias de dicha región cromosómica procedentes de un mismo progenitor (disomía uniparental), de la madre en el SPW y del padre en el SA. Estos hallazgos eran consistentes con el hecho de que la deleción se producía en el cromosoma paterno en los pacientes con SPW, mientras que en los afectados por el SA, el cromosoma deleciónado era el materno.

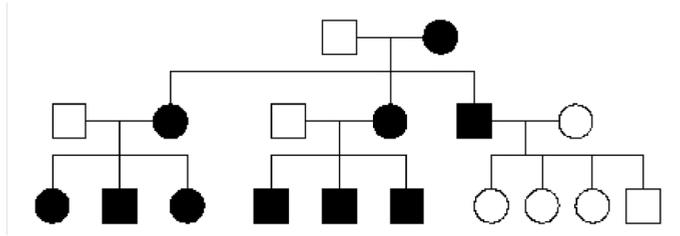
El riesgo de recurrencia de ambos síndromes en los casos de deleción es similar al de otras cromosomopatías con esa misma etiología, es decir, < 1%. En los casos de disomía uniparental el riesgo sería similar.

Por último, en ambas patologías se han descrito pacientes con mutaciones en la secuencia de ADN que controla la impronta genómica (**imprinting center**), que representan <5% del total y cuyo riesgo de recurrencia puede llegar hasta el 50%. En ambos síndromes también se han descrito casos de mosaicismo germinal.

### **Herencia mitocondrial**

Las enfermedades mitocondriales pueden ser debidas a mutaciones de genes localizados en el ADN nuclear (dentro del núcleo de la célula) o en el ADN mitocondrial (dentro de las mitocondrias del citoplasma celular). En el primer caso el riesgo de recurrencia dependerá del tipo de herencia de cada enfermedad, con cifras similares a las descritas anteriormente. En el caso de enfermedades con mutaciones del ADN mitocondrial (p. ej., atrofia óptica hereditaria de Leber, enfermedad MELAS -encefalopatía con acidosis láctica-, enfermedad MERRF -epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas-, o el síndrome de Kearns-Sayre) la transmisión es siempre materna, ya que, como norma, es el gameto femenino el que aporta las mitocondrias, con su ADN incluido, al futuro cigoto. En las familias con enfermedad mitocondrial, todos los descendientes de una mujer afectada estarán afectados en mayor o menor grado, mientras que ninguno de los varones afectados transmitirá la mutación a ninguno de sus descendientes que serán, por lo tanto, sanos. El grado de afectación de los descendientes de una madre afectada dependerá del porcentaje de mitocondrias con mutación en relación al total de mitocondrias maternas que ha heredado; este fenómeno se denomina **heteroplasmia** y es la causa de que la variabilidad clínica sea amplia, pudiendo haber personas con manifestaciones subclínicas (asintomáticos) de la enfermedad (figura 4). En dichos casos, sólo la identificación de la mutación del ADN mitocondrial permitirá ofrecer un asesoramiento genético fiable.

Figura 4. Herencia mitocondrial.



Obsérvese que la enfermedad es transmitida a la siguiente generación sólo por mujeres (afectadas) a toda su descendencia (varones y mujeres). Los varones (afectados) no son transmisores y por lo tanto ninguno de sus descendientes estará afectado/a. La gravedad de la enfermedad en los/as afectados/as puede ser diferente y dependerá del número de mitocondrias con mutación que hayan heredado de su madre (heteroplasmia).

### **Anomalías cromosómicas**

En general, las anomalías cromosómicas más frecuentes son esporádicas, es decir, no se encuentran anomalías cromosómicas en ninguno de los progenitores del paciente afectado y, por lo tanto, su riesgo de recurrencia es bajo ( $\leq 1\%$ ). Tal es el caso de las trisomías regulares (síndrome de Down, síndrome de Patau, síndrome de Edwards) y de las anomalías estructurales (deleciones o duplicaciones). Este riesgo puede verse modificado por factores ambientales como edad de los progenitores, como en el caso de la trisomías, cuya frecuencia aumenta con la edad materna. Por ejemplo, en el síndrome de Down, la frecuencia teórica es de aproximadamente 1/1.000 RN en mujeres alrededor de los 30 años, cifra que se incrementa a 1/30 a los 45 años.

El riesgo de recurrencia es claramente superior en los casos de anomalías cromosómicas estructurales, concretamente translocaciones recíprocas (equilibradas) o inversiones. En las translocaciones el riesgo se deriva de la posibilidad de formación de gametos con dotación cromosómica incompleta o en exceso y que, tras la fecundación, dan lugar a fetos con dotación cromosómica desequilibrada. De ellos, algunos tendrán anomalías inviábiles que darán lugar a abortos espontáneos, mientras que otros serán viables pero patológicos. Las manifestaciones clínicas serán variables y dependen de los cromosomas afectados, pero la mayoría presentarán un fenotipo dismórfico, con malformaciones asociadas y retraso mental. El riesgo de recurrencia de este tipo de cromosopatías se basa en la segregación de los gametos de los progenitores que, en general, da lugar a una distribución 1:2:1, es decir, un 50% de riesgo de fetos patológicos con translocación no equilibrada, que podrán o no podrán ser viables, un 25% de fetos con translocación equilibrada (normales como el progenitor portador) y un 25%, normales (fenotipo y cariotipo). Este riesgo de recurrencia estándar puede ser mayor

en las siguientes situaciones: a) los puntos de rotura afectan a segmentos distales del cromosoma, b) hay un solo fragmento de la translocación en desequilibrio, c) la translocación da lugar a una trisomía, d) la translocación se ha identificado en un RN patológico, e) la madre es portadora equilibrada de la anomalía y los gametos hacen una segregación 3:1.

Hay que considerar aparte las llamadas translocaciones robertsonianas (translocaciones recíprocas entre cromosomas acrocéntricos), en las que el riesgo de recurrencia puede ser diferente según la procedencia del cromosoma translocado. Como ejemplo, en los casos de translocación 14/21, el riesgo es de un 2-3% si la madre es la portadora equilibrada, pero asciende a un 10% si el portador es el padre. Mención especial merece la translocación 21/21 en la que en el 100% de los fetos viables nacerán con síndrome de Down.

En los casos de inversiones cromosómicas, sólo las que afectan al centrómero (pericéntricas) pueden dar lugar a descendencia anormal, con un riesgo de recurrencia estándar  $\leq 1\%$ ; en casos de hijo previo afectado, el riesgo puede ser del 5-10%, según sea el padre o la madre, respectivamente, el portador de la inversión.

### **Mosaicismo cromosómico**

Hay individuos que pueden tener más de un tipo o línea de células en su organismo en relación con su dotación cromosómica y a los que se conoce como mosaicos. Cuando una de las líneas celulares es normal el fenotipo será intermedio entre el patológico y el normal, pero puede variar en un sentido o en otro si una de dichas líneas predomina claramente sobre la otra. A veces el mosaicismo no se detecta en la sangre, pero está presente en otros tejidos como, por ejemplo, la piel, de la que deberá realizarse biopsia para ponerlo de manifiesto si se sospecha clínicamente. No hay cifras fiables para calcular el riesgo de recurrencia en individuos mosaicos y, aunque el riesgo suele ser bajo, está indicado ofrecer la posibilidad de diagnóstico genético prenatal.

## **6. CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Los pacientes y familias que consultan por tener riesgo de padecer o transmitir un trastorno genético sufren un grado importante de tensión emocional, personal, familiar y socio-laboral. Muchas veces afloran sentimientos de culpa injustificados, fácilmente desmontables con los conocimientos científicos actuales, pero que condicionan la vida y relaciones de las familias con enfermedades genéticas. Por ello, el acto médico del

asesoramiento genético debe reunir una serie de premisas que permitan a la familia comprender lo que se le dice y ayudarles a tomar las decisiones adecuadas, según las opciones disponibles en cada caso. En primer lugar el asesoramiento genético debe ser no dirigido, es decir, el profesional debe exponer toda la información disponible sin dirigir al consultante añadiendo opiniones u observaciones de índole personal.

La misión del profesional es comunicar, de una forma clara y comprensible para el consultante, los hechos conocidos en relación con su enfermedad para que éste tome sus propias decisiones. Es importante recordar que para poder realizar un asesoramiento genético adecuado cuando hay un diagnóstico genético específico, el profesional debe conocer y tener actualizados todos los aspectos clínicos, epidemiológicos, historia natural, herencia, formas de diagnóstico genético y, si está disponible, tratamiento de la patología en cuestión. El desconocimiento de alguno de estos aspectos puede derivar en decisiones equivocadas con repercusiones indeseables para la familia. Como todo acto médico, el asesoramiento genético está protegido por el derecho a la privacidad del individuo y es éste el que puede comunicar la información dada a terceras personas, especialmente familiares que pudieran desconocer su situación de riesgo de padecer o transmitir la enfermedad. Por último, hay que explicar a las familias que, en general, no hay decisiones “buenas” o “malas”, sino que la decisión que se toma es a la que cada uno tiene derecho en cada situación en particular y que, sea la que sea, deben recibir el apoyo necesario para llevarla a cabo y para asimilar lo mejor posible los resultados de la misma.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

Baker DL, Schuette JL, Uhlmann WR. **A guide to genetic counseling**. Nueva York: Willey-Liss, 1998.

Bennet RL. **The practical guide to the genetic family history**. Nueva York: Willey-Liss, 1999.

Briard ML. **Consejo genético**. *Enciclopedia Médico-Quirúrgica* (E) 1992, 4-002 T-50.

Harper PS. **Practical genetic counselling**. 6th ed. London: Hodder Arnold Pub., 2004.

Kassis M, Galacteros F, Ferec C et al. **El consejo genético en medicina fetal**. *Enciclopedia Médico-Quirúrgica* (E) 2005, 4-002 T-10.

Turnpenny P and Ellard S Eds. Genetic Counseling. En: **Emery's Elements of Medical Genetics**. 13th. ed. London: Elsevier Science, 2007, pp. 263-270.

Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF Eds. Genetic Counseling and Risk Assessment. En: Thompson and Thompson's **Genetics in Medicine**. 7th ed. Philadelphia: WB Saunders Co., 2007, pp. 507-522.

Ramos FJ, Ballesta F. Asesoramiento genético. En: **Tratado de Pediatría**. Cruz M Ed. Vol. I, 9ª ed. Madrid, Ergón, S.A. 2006, pp. 211-215.

Young ID. **Introduction to risk calculation in genetic counseling**. 3rd ed. New York: Oxford University Press, Inc. 2007.

