

2.2. CONSEJO GENÉTICO

**Ana BENAVIDES BENAVIDES
Servicio de Genética
Hospital Central de Asturias
OVIEDO**

1. INTRODUCCIÓN

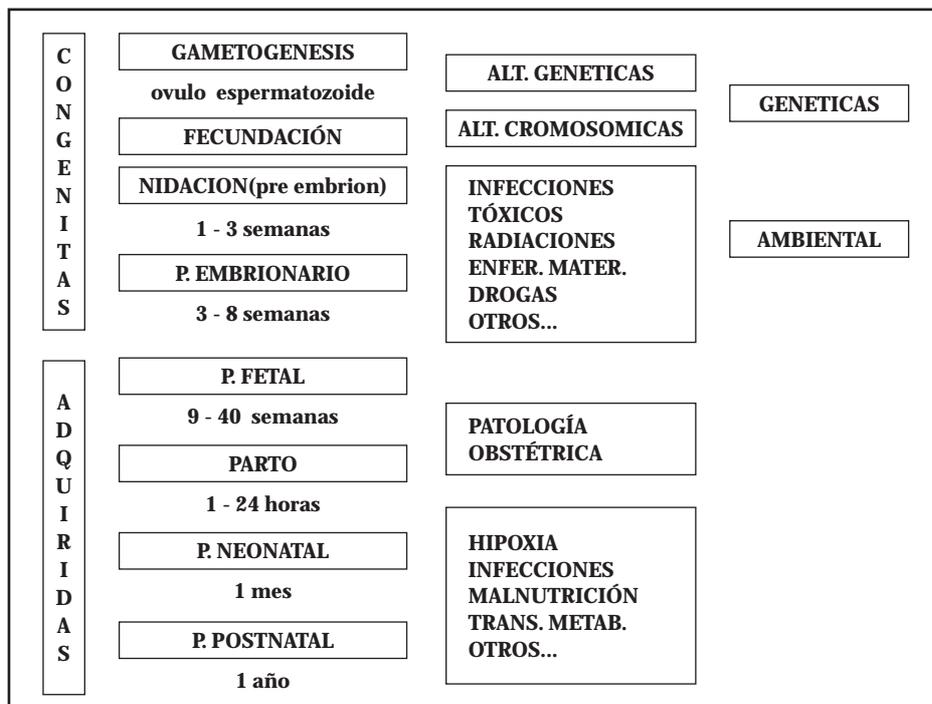
A comienzos de siglo el índice de mortalidad infantil en nuestro país era del 20 %, lo que suponía que uno de cada cinco niños moría antes de cumplir un año. En las primeras décadas estas cifras oscilaron entre un 10-20 % y a partir de los años 50, gracias a los grandes avances sociales, higiénicos y nutricionales, descendieron rápidamente hasta el 0,7 % - 0,8 %.

Este índice es muy difícil de mejorar, ya que las causas de mortalidad infantil en el momento actual son principalmente: afecciones perinatales en un 45 % de los casos, y malformaciones congénitas en un 30%. En las causas de mortalidad en niños de 1 a 4 años siguen las malformaciones congénitas, representando un 16%. Esta mortalidad va asociada con un alto índice de morbilidad que hace que un 30 % de los ingresos en Hospitales Pediátricos y un 10 % de la patología del adulto sea de etiología genética.

Se estima que entre un 5 % de los recién nacidos vivos presentan algún tipo de Defecto Congénito (D.C.), entendiendo por D.C. todas las anomalías físicas, psíquicas y/o sensoriales que se encuentran presentes desde el nacimiento, aunque su detección puede ser tardía. Desde que se inicia el parto, toda la patología ocasionada se considera como adquirida. (CUADRO 1)

La etiología de los D.C. es en un 41 % de los casos **genética** (enfermedades cromosómicas 8%, monogénicas 8% y poligénicas 25%) y en un 20 % la etiología es **ambiental** por la acción de teratógenos (agentes externos que producen malformaciones). En el 51% restante de los casos no se consiguen aclarar las causas responsables del defecto congénito. (CUADROS 1 y 2).

CUADRO 1: Clasificación de los defectos congénitos



Frente a la patología de origen genético, y a pesar de los grandes avances producidos, sólo podemos ofrecer tratamientos paliativos (dietéticos, quirúrgicos, de reemplazo); lo que supone un gran gasto social, sanitario y emocional, tanto para la familia como para el individuo que la padece. Por este motivo debemos de dirigir todos los esfuerzos en la prevención de estas alteraciones y sus secuelas.

CUADRO 2: Origen de las malformaciones congénitas (1)
(referido al 5 % de malformados al nacer)

Origen	Frecuencia
Cromosómico	8 %
Genético: Monogénico	8 %
Poligénico	25 %
Ambiental: Agentes químicos	2 %
Agentes físicos	2 %
Infecciones	4 %
TOTAL	49 %
Origen desconocido	51 %

(1) Según BENITEZ, J. (1997)

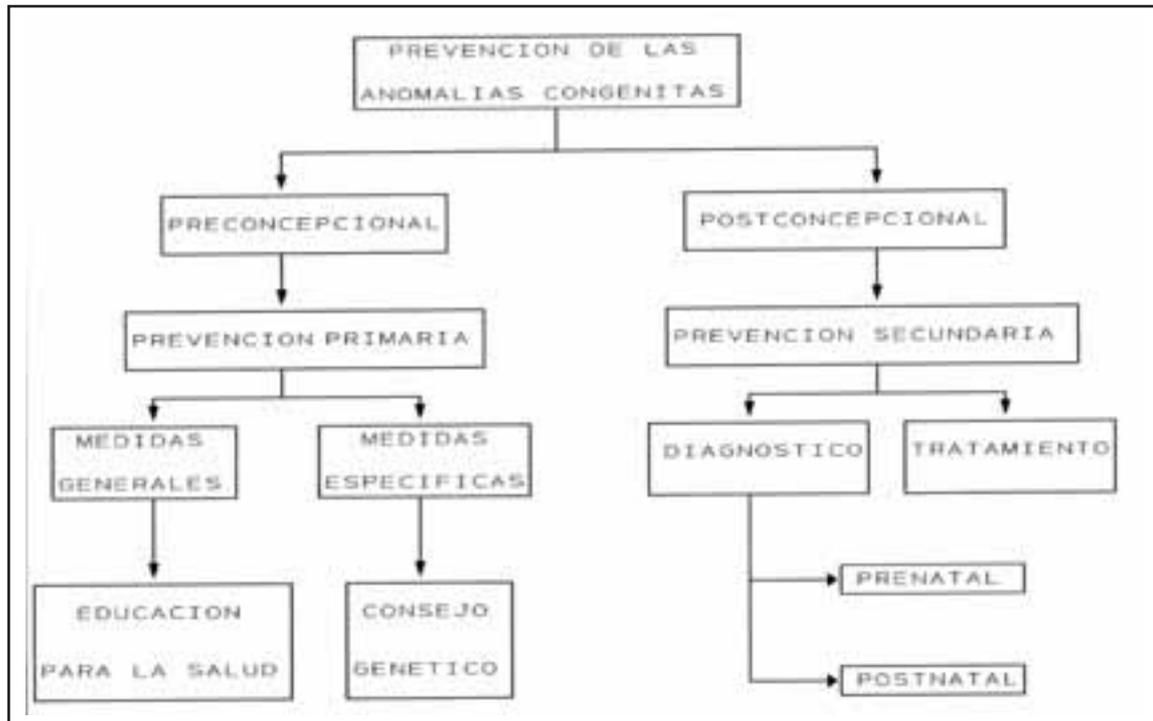
2. NIVELES DE PREVENCIÓN

Los adjetivos “primaria” y “secundaria” referidos a la prevención registran varias acepciones; en el campo de intervenciones relacionadas con el tema que aquí se trata, les damos estos significados (ESQUEMA 1):

a) Prevención primaria: Es siempre anterior a la concepción, evitando la formación de un embrión afectado. Las acciones pueden ser medidas generales mediante la educación de la población, como por ejemplo la información del riesgo existente en matrimonios consanguíneos, en padres de edad avanzada, etc., así como medidas específicas mediante el consejo genético.

b) Prevención secundaria: Se realiza después de la concepción mediante el diagnóstico precoz de las anomalías genéticas y la instauración, siempre que sea posible, del tratamiento oportuno que evite daños posteriores. Si este diagnóstico se realiza durante la gestación, hablamos de Diagnóstico Prenatal y si es en los primeros días de vida de Diagnóstico Neonatal Precoz (ver capítulos siguientes).

ESQUEMA 1: Niveles de prevención



3. DEFINICIÓN DE CONSEJO GENÉTICO

El consejo genético es un proceso de comunicación, que tiene como finalidad la aportación de información objetiva a la pareja que desea conocer el riesgo de aparición (ocurrencia) o de repetición (recurrencia) de una alteración de etiología genética en su descendencia.

Esta información debe ser clara y objetiva, disipando los prejuicios y conceptos erróneos que existen sobre los trastornos genéticos. Siempre hay que comprobar que la pareja ha comprendido perfectamente todas las explicaciones sobre la enfermedad. Durante la entrevista el genetista debe de eliminar, en primer lugar, los sentimientos de angustia y culpabilidad que frecuentemente presentan los consultantes. En segundo lugar ha de aclarar las dudas que tengan sobre la evolución de la enfermedad y las futuras complicaciones que puedan surgir, y aportar la información disponible acerca de los tratamientos médicos, quirúrgicos o de rehabilitación que existan, y de los que se pueda beneficiar el individuo afectado. Finalmente, al informar sobre el riesgo de recurrencia de la enfermedad de la descendencia de la pareja, hay que ofrecer, si existe, la posibilidad de realizar un diagnóstico prenatal (véase el capítulo siguiente), así como aportar información sobre métodos de reproducción asistida (fertilización “in vitro”, donación de gametos, transferencia embriones...) y se aconsejará que consulte con su ginecólogo sobre métodos de planificación familiar.

Toda esta información ha de darse en un ambiente apropiado, con tiempo y material didáctico suficientes, con un lenguaje directo y comprensible, y evitando los términos técnicos. Ante todo, la información tiene que ser objetiva, sin prohibir ni aconsejar, y permitiendo que la pareja tome libre y responsablemente sus decisiones.

4. INDICACIONES DEL CONSEJO GENÉTICO PRECONCEPCIONAL

a) Nacimiento de un niño con malformaciones. Suele representar el 90 por 100 de las consultas de Asesoramiento Genético.

b) Parejas de riesgo conocido

- Cuando uno de los miembros de la pareja está afectado por una alteración de etiología genética y, por tanto, con riesgo de recurrencia en su descendencia (enfermedades autosómicas dominantes como la acondroplasia, la neurofibromatosis, osteogénesis imperfecta...).
- Cuando la hembra es portadora sana de una alteración genética recesiva ligada al cromosoma X (enfermedad de Duchenne, hemofilia...).
- Uniones consanguíneas.
- Cuando uno de los miembros de la pareja es portador de una alteración cromosómica en equilibrio, con riesgo de embarazos con fetos portadores de alteraciones cromosómicas.

c) Parejas con fracasos reproductivos

- Esterilidad.
- Abortos de repetición sin causa obstétrica conocida.
- Recién nacidos muertos o que mueren en el período neonatal.

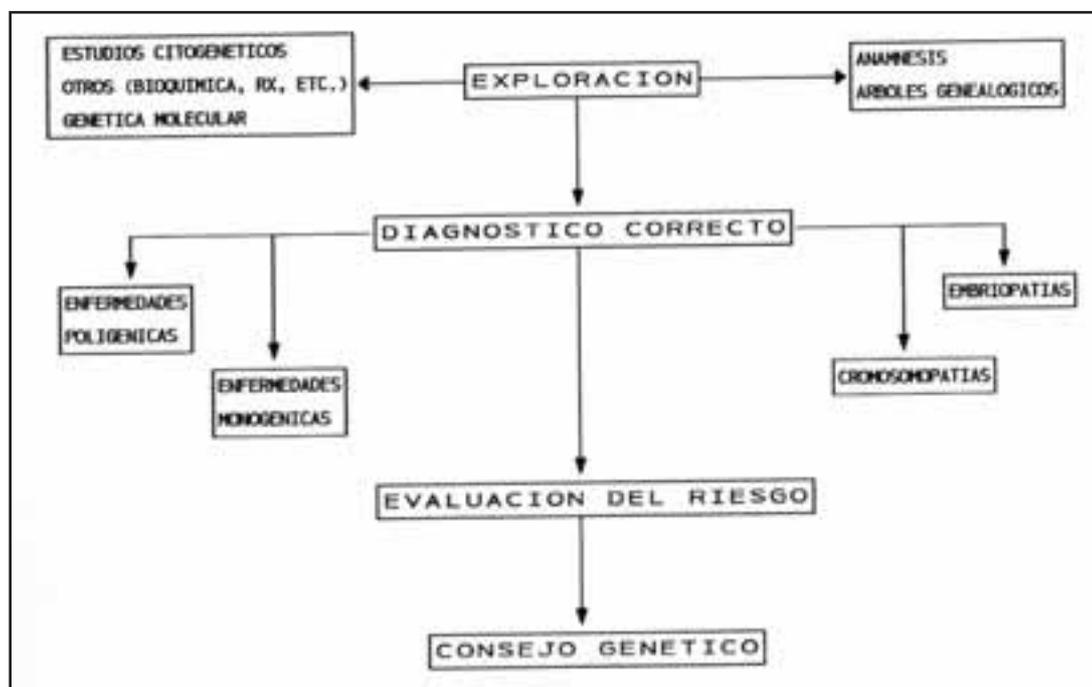
5. BASES DEL CONSEJO GENÉTICO

Una información genética correcta exige un diagnóstico exacto del paciente. Para esto el genetista ha de disponer de la mayor documentación posible sobre la enfermedad y la historia de ambas ramas familiares (árbol genealógico). Con frecuencia es preciso realizar estudios complementarios (bioquímica, radiología, biopsia muscular, etc.) o requerir los servicios de especialistas de otros campos (oftalmología, neurología, etc.) para llegar a confirmar el diagnóstico. (ESQUEMA 2)

Los estudios citogenéticos y de genética molecular son la base del diagnóstico de las enfermedades genéticas. Como indicaciones para la realización de un cariotipo se señalan las siguientes:

- Malformaciones congénitas múltiples.
- Retraso mental.
- Sospecha clínica de cromosomopatía.
- Anomalía del desarrollo sexual.
- Talla baja sin otra patología.
- Trastornos reproductivos: infertilidad, esterilidad.
- Muerte neonatal inexplicable.
- Hijos o padres portadores de alteraciones cromosómicas.

ESQUEMA 2: Bases del consejo genético



Siempre hay que realizar un examen clínico minucioso de los familiares de un paciente afectado de una enfermedad genética, buscando grados mínimos de expresividad de la enfermedad en individuos aparentemente sanos. La detección de estos portadores se ha convertido en uno de los campos más importantes de las investigaciones genéticas y, gracias a las técnicas de Ingeniería Genética, los avances en los últimos años han sido espectaculares.

Una vez reunida toda la información y después de tener un diagnóstico correcto del paciente y un árbol genealógico exacto de la familia, se realiza la evaluación del riesgo de recurrencia y se da el asesoramiento genético adecuado. El primer paso será identificar como genética una anomalía congénita, ya sea por una alteración cromosómica o por una alteración genética (monogénica o poligénica) o, por el contrario, de etiología ambiental (tóxicos, radiaciones, etc.). Siempre hay que tener en cuenta que, en un 40 por 100 de los casos no se llega a aclarar la etiología de los defectos congénitos. La mayor dificultad surge cuando nos encontramos con una anomalía congénita rara, no encajable fácilmente en los síndromes conocidos, que surge como un caso esporádico en una pareja joven, sana y sin antecedentes de patología ambiental durante la gestación ni antecedentes familiares a destacar.

6. PROBLEMAS DIAGNÓSTICOS EN EL CONSEJO GENÉTICO

Además del “caso esporádico” antes indicado, hay que tener presentes otros problemas que pueden dificultar el diagnóstico de una alteración congénita.

6.1. HETEROGENEIDAD GENÉTICA

Es un fenómeno por el que ciertas enfermedades que clínicamente son muy similares tienen una base genética diferente y, por tanto, un patrón hereditario distinto. Estos genes diferentes que producen resultados aparentemente idénticos se denominan “genes miméticos”. Ejemplos de enfermedades con heterogeneidad genética son las mucopolisacaridosis y la retinitis pigmentosa.

6.2. FENOCOPIAS

Se dice que se ha producido una fenocopia cuando una anomalía causada por un factor ambiental es idéntica a una enfermedad genética. Uno de los ejemplos más característicos es la microcefalia, que puede ser el resultado del efecto teratógeno de una infección como la rubéola o la toxoplasmosis durante la gestación, o puede tener una etiología genética con un patrón hereditario autosómico recesivo.

En el primer caso no existirá un incremento del riesgo de repetición para futuros embarazos, mientras que, si existe una base genética autosómica recesiva, este riesgo sería del 25 por 100 en cada gestación.

6.3. ILEGITIMIDAD

Cuando se elabora un árbol genealógico siempre hay que tener presente la posibilidad de que existan casos de ilegitimidad que pueden cambiar por completo el patrón hereditario.

7. DIFICULTADES EN EL ESTUDIO DEL TIPO DE HERENCIA

7.1. PENETRANCIA INCOMPLETA

La penetrancia expresa la frecuencia, en porcentajes, con que un gen manifiesta sus efectos. A veces un gen dominante no se expresa en el portador, pero sí en su descendencia. Esto no quiere decir que el gen anómalo haya desaparecido, sino que no ha llegado a manifestarse debido a la acción modificadora del resto del genoma. Estas “formas frustradas” producen saltos generacionales que siempre hay que considerar al realizar un árbol genealógico.

7.2. EXPRESIVIDAD VARIABLE

Es la intensidad con que se manifiesta un gen patológico en un individuo. Puede ser muy variable dentro de los componentes de una misma familia. Un ejemplo de esta situación son las cataratas puntiformes que pueden llegar a pasar desapercibidas en muchos individuos, mientras que en otros llegan a producir ceguera.

7.3. APARICIÓN TARDÍA

Al elaborar un árbol genealógico y tratar de establecer el patrón hereditario hay que considerar que la edad de aparición de muchas enfermedades congénitas no se manifiesta en las primeras etapas de la vida, y que comienzan los primeros síntomas en la tercera o cuarta década. Por ejemplo la Corea de Huntington y la poliquistosis renal del adulto, habitualmente se manifiestan a partir de los 30 años.

8. CONSEJO GENÉTICO EN LOS DESÓRDENES MONOGÉNICOS

Probablemente, antes de que termine la primera década del presente milenio, habrá sido secuenciada la casi totalidad del Genoma Humano. Hasta entonces cada día son más las enfermedades en las que se demuestra que existe una clara etiología genética. En 1965 McKUSIC publicó su primer catálogo de trastornos mendelianos en el hombre donde recopiló alrededor de 1.500 enfermedades de etiología genética. Hoy se han descrito más de 6.500 enfermedades que están recogidas en la siguiente dirección de INTERNET: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omin>

Estas enfermedades se producen porque uno o varios genes están alterados en todas las células del organismo, lo que ocasiona el mal funcionamiento de uno o varios órganos y sistemas del individuo.

Los responsables de estas alteraciones son las mutaciones génicas (cambios en la secuencia de los nucleótidos de la cadena de ADN), lo que origina la aparición de un síndrome monogénico en una familia sin antecedentes. La mayoría de las veces las mutaciones son provocadas por agentes externos (mutágenos) que actúan lesionando la cadena de ADN. Son mutágenos conocidos las radiaciones, los pesticidas, fármacos, etc., que cuando actúan sobre una o varias células del organismo la lesión es localizada (la mayoría de las degeneraciones celulares cancerosas), y no se transmite a la descendencia. Pero si la mutación sucede en las células germinales (óvulos y espermatozoides) la mutación aparecerá en todas las células del nuevo individuo.

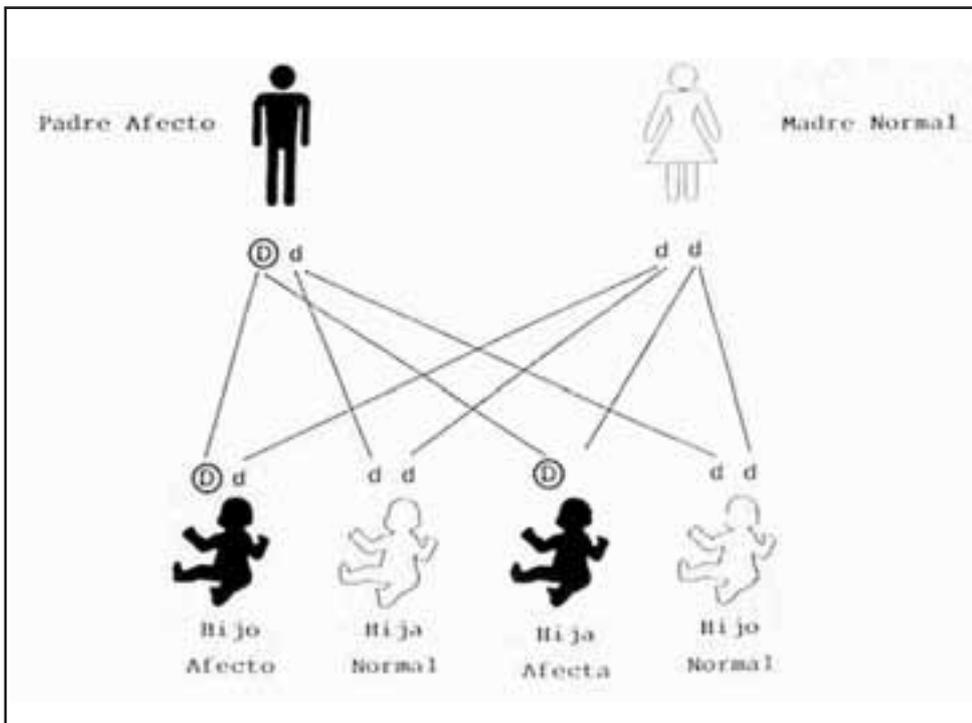
El patrón de transmisión puede seguir diferentes tipos, dependiendo de la entidad y se rigen por las leyes de MENDEL:

- Herencia autosómica dominante.
- Herencia autosómica recesiva.
- Herencia recesiva ligada al X.
- Herencia dominante ligada al X.
- Herencia ligada al cromosoma Y.

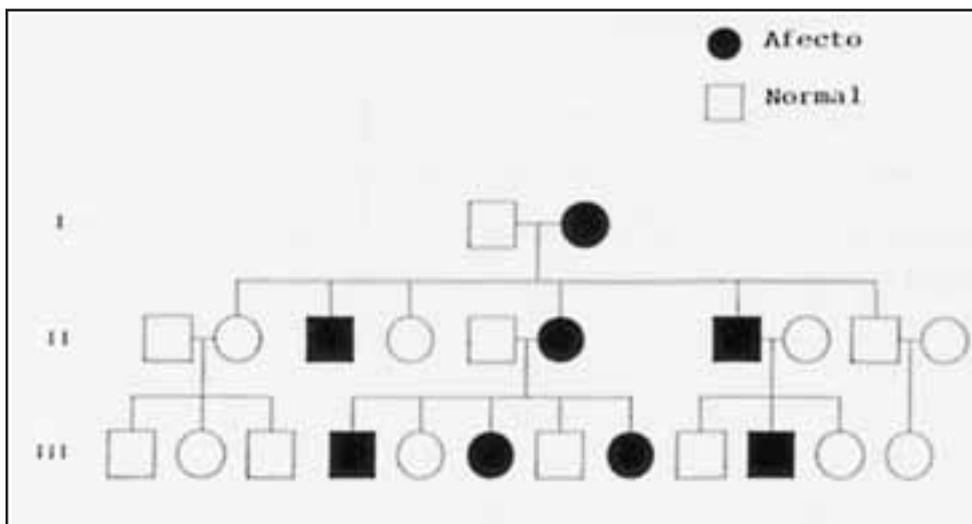
8.1. HERENCIA AUTOSÓMICA DOMINANTE

Se dice que una enfermedad se hereda con carácter autosómico dominante cuando el gen alterado se encuentra en un autosoma y determina un efecto reconocible (expresión fenotípica), incluso en estado heterocigoto (**Dd**), siendo “**D**” el gen mutado, patológico y dominante, y “**d**” el gen normal y recesivo (**ESQUEMAS 3 y 4**).

ESQUEMA 3: Herencia autosómica dominante



ESQUEMA 4: Herencia autosómica dominante



Las principales características de este tipo de herencia son:

- Afecta tanto a varones como a hembras.
- Presenta una distribución vertical en el árbol genealógico. Se transmite de abuelos—> padres—>hijos—>
- El 50 por 100 de la descendencia de un individuo afectado estará sana y el otro 50 por 100 afecta.
- Los descendientes de individuos sanos siempre son sanos y no transmitirán la enfermedad.
- Cuando en una familia aparece por primera vez, surge por neomutación (fenómeno frecuente).
- Al elaborar el árbol genealógico de una enfermedad sospechosa de seguir un patrón hereditario autosómico dominante es cuando debemos tener presente la penetrancia, la expresividad y la edad de aparición del trastorno, ya que son factores muy variables en este tipo de herencia.

a) Ejemplos de herencia autosómica dominante

Entre las distintas manifestaciones de la herencia autosómica dominante se mencionan las siguientes, por su importancia e incidencia:

1) *Oligobraquidactilia*

En las **FIGURAS 1 y 2** se muestran, respectivamente, los pies de un padre y un hijo con Oligobraquidactilia. La ausencia y acortamiento de falanges en ambos pies es mucho más manifiesta en el hijo, posiblemente debido a una mayor expresividad de la enfermedad en éste que en su progenitor.

FIGURA 1: Oligobraquidactilia (padre)



FIGURA 2: Oligobraquidactilia (hijo)



2) *Acondroplasia*

Talla baja con desproporción entre tronco (normal) y extremidades (micromelia). Cabeza grande (megacefalia), con cara plana (hipoplasia facial media) y puente nasal muy deprimido. Inteligencia normal. Es uno de los enanismos más frecuentes. Tiene una incidencia de 1/26.000 R.N. (FIGURA 3).

3) *Síndrome de APERT*

Síndrome que asocia la craneosinostosis (cierre precoz de las suturas craneales) asociado a sindactilia (dedos unidos) en manos y pies. Puede presentarse con retraso mental y su frecuencia es baja (1/160.000 R.N.) (FIGURA 4).

FIGURA 3: Acondroplasia



FIGURA 4: Síndrome de APERT



b) **Síndromes más frecuentes de herencia autosómica dominante**

El número de enfermedades con un patrón hereditario autosómico dominante en el último catálogo de McKUSIC supera las 2.800. Algunos de los síndromes más frecuente son:

- Hipercolesterolemia familiar.
- Enfermedad de APERT - Acrocefalosindactilia.
- Enfermedad de CROUZON - Disóstosis craneofacial.
- Enfermedad de FRANCESCHETTI - Disóstosis mandibulofacial.
- Disostosis cleidocraneal.
- Acondroplasia.
- Enfermedad de LOBSTEIN -Osteogénesis imperfecta.
- Oligodactilia, Braquidactilia, Sindactilia (malformaciones de los dedos de manos y pies).
- Enfermedad de HOLT-ORAN - Síndrome dígito cardíaco.
- Enfermedad de MARFAN.

- Enfermedad de BOURNEVILLE - Esclerosis tuberosa.
- Corea de HUNTINGTON.
- Enfermedad de VON RECKLINGHAUSEN - Neurofibromatosis.
- Blefarofimosis, coloboma, cataratas, glaucoma (enfermedades del sentido de la vista).
- Retinoblastoma.
- Enfermedad de EHLERS-DANLOS - Laxitud articular congénita.
- Enfermedad de HIRSCHPRUNG - Megacolon congénito.
- Enfermedad de PEUTZ-JEGHERS - Poliposis cólica múltiple.
- Enfermedad de STEINERT - Distrofia miotónica.

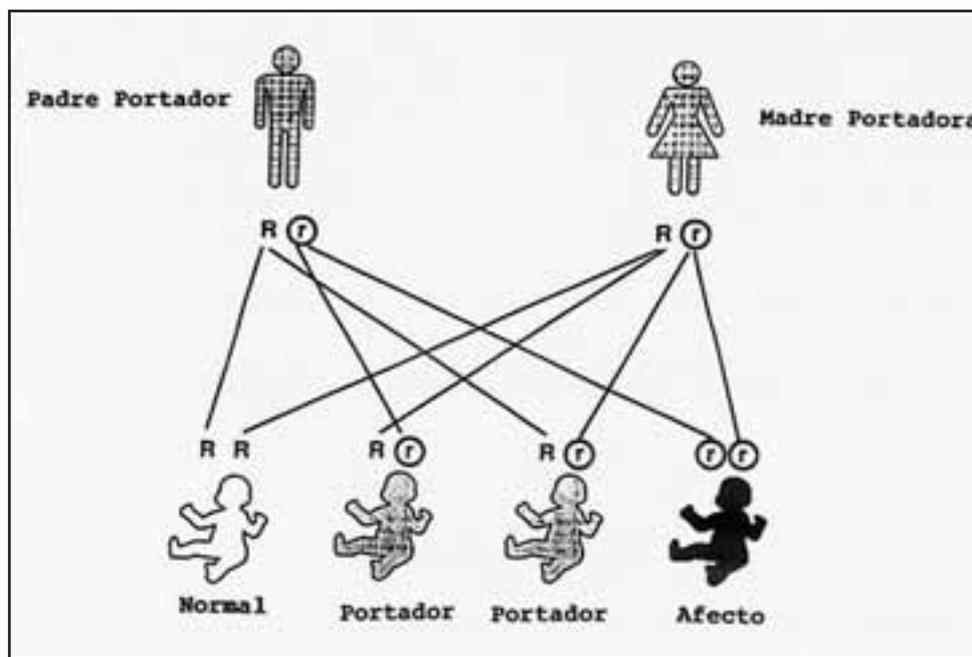
8.2. HERENCIA AUTOSÓMICA RECESIVA

Se dice que una enfermedad se heredó con carácter autosómico recesivo cuando el gen alterado está localizado en un autosoma y desencadena la enfermedad únicamente en estado homocigoto (**rr**), siendo “**r**” el gen recesivo patológico y “**R**” el gen normal dominante. Los portadores heterocigotos (**Rr**) son individuos sanos (ESQUEMAS 5, 6 y 7).

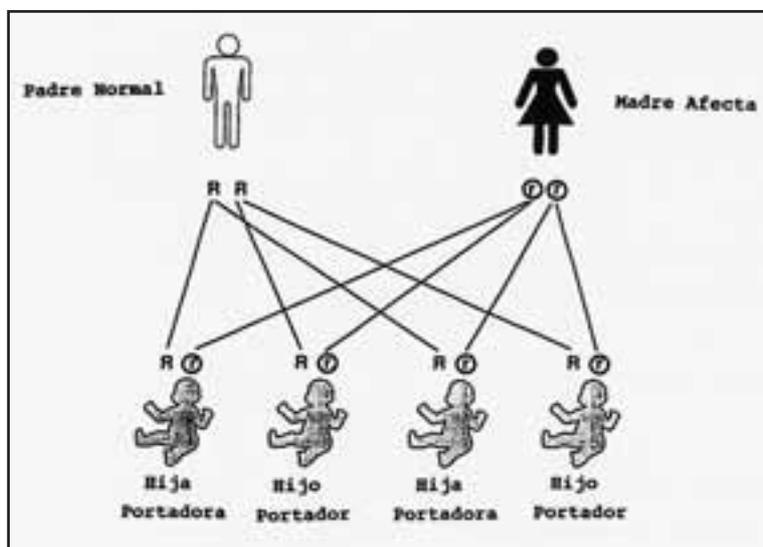
Las personas afectadas por una enfermedad autosómica recesiva

tienen padres clínicamente normales, y el gen anómalo “**r**” puede pasar a través de varias generaciones en estado heterocigoto sin que se sospeche su existencia. Únicamente cuando se produce la unión de dos heterocigotos (**Rr**) x (**Rr**) nacerá un individuo enfermo (**rr**). Esta posibilidad es frecuente en comunidades muy cerradas (judíos, gitanos) y en los matrimonios consanguíneos.

ESQUEMA 5: Herencia autosómica recesiva. Padres portadores sanos



**ESQUEMA 6: Herencia autosómica recesiva.
Padre/madre afectado.**



a) Coeficiente de consanguinidad

Es la probabilidad de que un individuo reciba en dosis doble (rr) un mismo gen recesivo (r) de un ascendiente común de sus progenitores. Para existir consanguinidad entre dos individuos han de tener un antecesor común.

Coeficientes de consanguinidad en diferentes tipos de uniones:

- Padre-hija, o madre-hijo
1/4
- Hermanos 1/4
- Tío/a - sobrina/o 1/8
- Primos hermanos 1/16
- Primos segundos 1/32

Las uniones entre consanguíneos de primer grado (padres-hijos o hermanos) son universalmente consideradas, en la actualidad, ilícitas, y los riesgos de minusvalías físicas y/o psíquicas en la descendencia son muy altos. El riesgo de enfermedades hereditarias recesivas, en las uniones entre tíos-sobrinos, se eleva hasta un 3-5 por 100. Finalmente, el riesgo de estas anomalías entre consanguíneos de tercer grado es aceptable (= 1 por 100).

b) Principales características

Las principales características de la herencia autosómica recesiva son:

- Afecta tanto a varones como a hembras.
- Los padres son normales, pero frecuentemente son consanguíneos, o pertenecen a pueblos cercanos (mayor posibilidad de tener genes en común).
- La descendencia de una pareja portadora (Rr) tendrá un 25 por 100 de posibilidades de ser enfermo (rr), un 25 por 100 de ser sanos y no portadores (RR), y un 50 por 100 de ser sanos pero portadores del gen anómalo como sus padres (Rr) (ver ESQUEMAS 5, 6 y 7).
- Presenta una distribución horizontal en el árbol genealógico (padres sanos con varios hijos afectados).
- Los descendientes de un individuo enfermo son normales, aunque todos serán portadores sanos del gen recesivo (r).

c) Enfermedades principales

El número de enfermedades autosómicas recesivas en el último Catálogo de McKUSIC supera las 1.500. Algunas de estas enfermedades se recogen en la siguiente lista:

- Lipidosis:
 - * Enfermedad de GAUCHER
 - * Enfermedad de NIEMANN-PICK
 - * Enfermedad de KRABBE
 - * Enfermedad de TAY-SASCH
 - * Gangliosidosis Tipo II y I
- Mucopolisacaridosis:
 - * Enfermedad de HURLER
 - * Enfermedad de MORQUIO
 - * Enfermedad de SAN FILIPO
- Glucogenosis
- Leucinosis (Enfermedad del Jarabe de Arce)
- Galactosemia
- Oligofrenia Fenilcetonúrica
- Talasemias
- Pancitopenia de FANCONI
- Fibrosis quística de páncreas
- Hiperplasia suprarrenal virilizante
- Albinismo
- Sorderas congénitas
- Retinitis pigmentosa
- Enfermedad de RUBINSTEIN TAYBI
- Enfermedad de WERDNING - HOFFMAN
- Enfermedad ELLIS VAN CREVELD
- Enfermedad SECKEL

ESQUEMA 7: Patrón hereditario autosómico recesivo

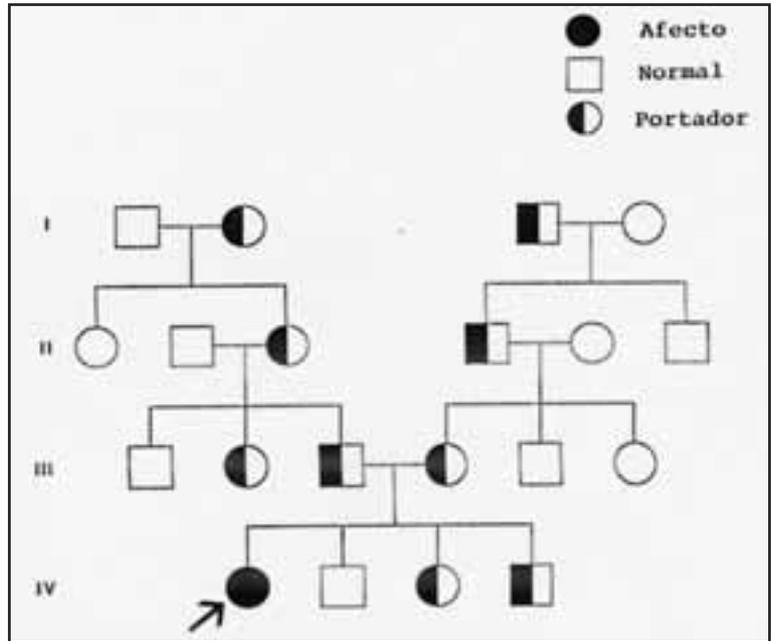
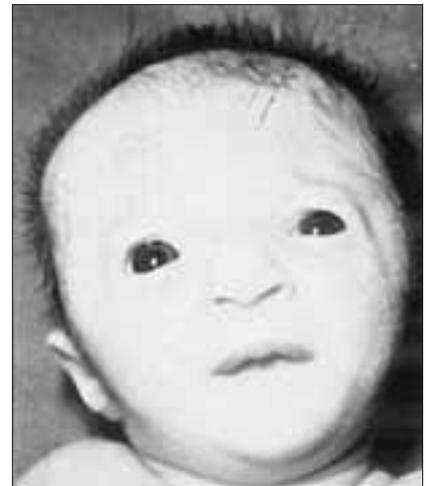


FIGURA 5: Síndrome de SECKEL



d) Ejemplos de herencia autosómica recesiva

FIGURA 6: Síndrome de HURLER 1) *Síndrome de SECKEL*



Enanismo con cara de pájaro por la marcada microcefalia, y nariz prominente con hipoplasia mandibular. Esto le da un aspecto a la cara que justifica el nombre. Presenta retraso mental (**FIGURA 5**).

2) *Síndrome de HURLER*

Son niños aparentemente normales al nacimiento que, a partir del primero o segundo año, comienzan a presentar retraso psicomotor y del crecimiento por un trastorno del metabolismo con cúmulos de mucopolisacaridosis en cerebro y diferentes órganos

(hepatomegalia, rigideces articulares). La cara del niño adquiere un aspecto grotesco, que se ha comparado con la “gárgola”, nombre por el que también se conoce al síndrome. (FIGURA 6).

8.3. HERENCIA RECESIVA LIGADA AL CROMOSOMA X

En este tipo de enfermedades el gen anómalo está localizado en un cromosoma X. Como ya conocemos, los gonosomas, o par de cromosomas sexuales, en la mujer son 2 cromosomas X, mientras que en el hombre son X e Y. La longitud de un cromosoma X es tres veces superior a la del Y, lo que supone una dotación genética diferente.

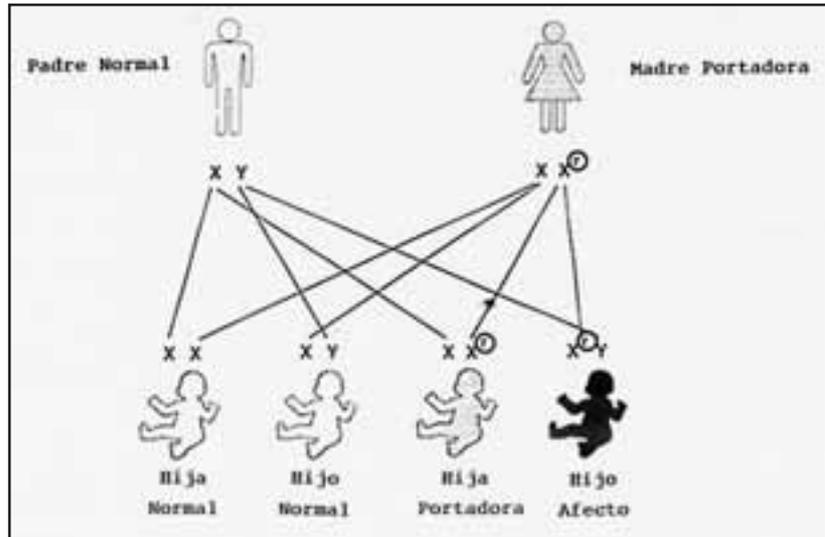
Entre ambos cromosomas existe un segmento homólogo y otro diferencial. Este desequilibrio génico explica la mayor fragilidad del sexo masculino con relación al femenino. El hombre tiene mayor incidencia en enfermedades hereditarias, mientras que la mujer se presenta como portadora sana. La mujer, al tener dos cromosomas X, siempre será heterocigota para los genes recesivos ligados al X, pero el varón, al tener sólo un cromosoma X, siempre es homocigoto y, por tanto, afectado.

a) Principales características

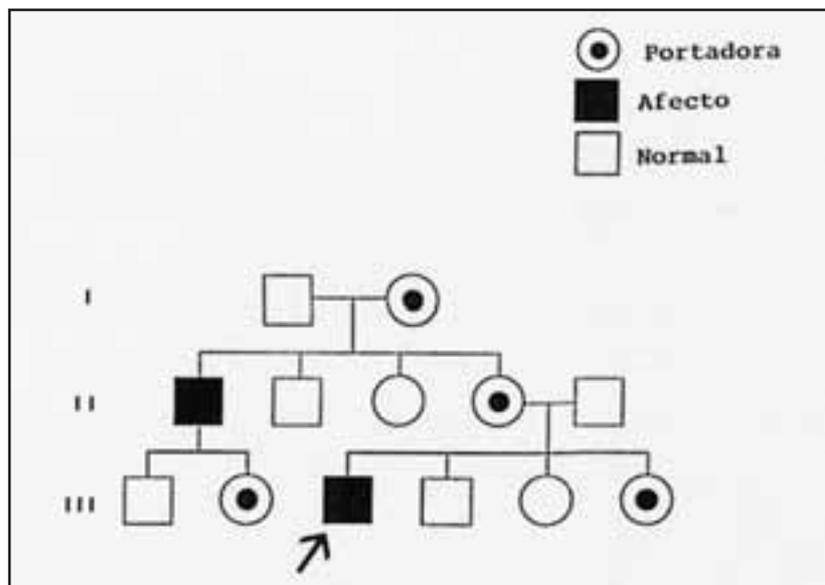
Las características más principales de la herencia recesiva ligada al cromosoma X son:

- Afecta fundamentalmente a varones. Las hembras son portadoras sanas (ESQUEMAS 8 y 9).
- El 50 por 100 de los hijos varones (los que hereden el cromosoma X con el gen anómalo) estarán enfermos, y el otro 50 por 100 (los que hereden el cromosoma X normal) serán sanos.

ESQUEMA 8: Herencia recesiva ligada al cromosoma X



ESQUEMA 9: Patrón hereditario recesivo ligado al cromosoma X



- El 50 por 100 de las hijas de una madre portadora serán portadoras obligadas como ella y el otro 50 por 100 no. Es de gran importancia para el genetista poder detectar si una mujer sana es o no portadora a la hora de establecer el consejo genético.

En algunas enfermedades ya es posible, mediante técnicas de Genética molecular, localizar el gen afectado, tanto en portadores como en enfermos. En otros casos la enfermedad se manifiesta en pequeñas anomalías clínicas y analíticas que, aunque no ofrecen la certeza de las técnicas de Genética molecular, sí pueden ser orientativas. El número de enfermedades recesivas ligadas al cromosoma X en el última catálogo de McKUSIC está alrededor de 400.

b) Desórdenes principales ligados al cromosoma X

CUADRO 3: Listado de algunos desórdenes ligados al cromosoma X en los que pueden detectarse manifestaciones en las hembras heterocigotas

ENFERMEDAD	MANIFESTACIÓN EN PORTADORAS
Displasia ectodérmica anhidrótica	Anomalías dentales, disminución sudoral
Distrofias musculares de Becker y Duchenne	Aumento CPK, alteraciones biopsia muscular
Diabetes insípida nefrogénica	Escasa concentración urinaria
Enfermedad de Fabry	Menor alfa-galactosidasa en fibroblastos cutáneos
Deficiencia G6 PDH	Disminución de hematíes
Hemofilia A y B	Disminución factor VIII y IX
Enfermedad de Lowe	Opacidades cristalino, hiperaminoaciduria
Albinismo ocular	Depigmentación parcial de la retina

FIGURA 7: Distrofia muscular de Duchenne



c) Ejemplos de herencia recesiva ligada al cromosoma X

1) Distrofia muscular de Duchenne

Se manifiesta clínicamente entre los 2 y los 6 años de edad, con la hipertrofia de los músculos de la pantorrilla y debilidad en todos los músculos de las extremidades inferiores, que va haciendo cada vez más difícil la marcha. La distrofia muscular posteriormente progresa a músculos del tórax y brazos. Es una enfermedad muy invalidante, fallecen antes de los 20 años, por fallos respiratorios. Inteligencia normal (FIGURA 7).

2) *Síndrome de Norrie*

Tres hermanos varones con esta enfermedad, que presenta ceguera en un 100 por 100, sordera a partir de los 12-15 años en un 75 por 100, y retraso mental más o menos profundo. La expresividad, por lo tanto, es variable, aunque la ceguera siempre está presente (FIGURA 8).



FIGURA 8: Síndrome de Norrie

8.4. SÍNDROME DE FRAGILIDAD DEL CROMOSOMA X

Es la causa más frecuente de retraso mental en varones después del Síndrome de Down. Representa el 40% de todos los retrasos mentales ligados al cromosoma X., afecta a uno de cada 1.200 varones y 1 de cada 2.500 hembras. Este retraso mental tiene un mecanismo de herencia muy especial se transmite de forma dominante ligado al cromosoma X, pero con una penetrancia y expresividad muy variable.

Hasta hace pocos años el diagnóstico se realizaba mediante el cariotipo con medios de cultivo pobres en Ac. Fólico que evidenciaba una ruptura cerca del extremo distal del brazo largo del cromosoma X (banda Xq27), de aquí le viene el nombre de Síndrome de Fragilidad del Cromosoma X. El mayor inconveniente residía en que este marcador sólo aparecía en algunas células, variando la proporción de un individuo a otro (3% al 50% por ciento).

Gracias a las técnicas de genética molecular desarrolladas a partir de los años 80 se ha logrado clonar el gen responsable: **FMR1** que tiene una longitud de 38 Kb y demostrar al analizar su secuencia de ADN la existencia de una región donde el triplete CGG se repite un número variable de veces. Los individuos normales presentan de 6 a 50 copias, pero los afectados con el S. De Fragilidad del Cromosoma X pueden tener de 230 a 1.000 o más repeticiones del triplete CGG (mutación completa). Cuando existen entre 50 y 230 copias se dice que el gen está "premutado" y se observa en varones transmisores normales y en hembras sin clínica.

Una característica de esta mutación (expansión génica) que justifica la gran variabilidad clínica de unos individuos afectados a otros y sobre todo, el hecho de que la enfermedad se agrave de generación en generación cuando la transmisora es la hembra porque en la meiosis femenina (formación de gametos) se producirá siempre una expansión variable con aumento del número de copias del triplete CGG. Así una hembra portadora de una premutación (expansión de 200 repeticiones del triplete CGG) transmitirá un número superior de copias (300 o más) a su descendencia que en el caso de ser varón presentara signos clínicos de la enfermedad en un 80% y si es hembra en un 30%.

En las hembras, normalmente, no tiene expresión clínica y sólo un 20-30 por 100 de las enfermas tienen retraso mental moderado o débil sin otra clínica. En los varones afectados (80 por 100 de los portadores de la mutación) los signos clínicos son evidentes, presentan, frente y mandíbula prominentemente lo que le da un aspecto de cara alargada con orejas grandes y desplegadas, macroorquidismo (aumento del volumen de los testículos) y retraso mental es importante con un coeficiente intelectual que oscila entre 30 y 80.

Pero existen casos en que los varones heredan la mutación (un 20 por 100), sin que presenten manifestaciones clínicas. Son varones normales que transmitirán el cromosoma X frágil a todas sus hijas, y aunque en ellas no se presente la enfermedad, la transmitirán al 50 por 100 de sus hijos varones.

FIGURA 9: Cromosoma X frágil



FIGURA 10: Cromosoma X frágil. Cariotipo



9. APORTACIÓN DE LA GENÉTICA MOLECULAR AL DIAGNÓSTICO DE LAS ENFERMEDADES MONOGENICAS

En los dos últimos años las técnicas de Genética Molecular han aportado las herramientas básicas para el conocimiento de la estructura de los genes, tanto en estado normal como patológico. Los distintos descubrimientos que han facilitado estos avances son:

- Enzimas de restricción. Permiten cortar las moléculas de ADN en lugares concretos.
- Sondas génicas o sondas de ADN. Son fragmentos de ADN que pueden corresponder con un gen conocido (sondas específicas) o con un fragmento del genoma sin función conocida (sondas anónimas).
- Procesos de hibridación, mediante los cuales una sonda génica marcada se une e identifica su fragmento complementario de ADN, permitiendo su posterior visualización.
- Técnica de SOUTHERN, que combina las técnicas antes descritas con la separación electroforética de los fragmentos de ADN, la hibridación con sondas marcadas y la autorradiografía para detectar los fragmentos hibridados (véase el **ESQUEMA 10**).

- Fragmentos de restricción de longitud polimórfica (FRLP). Se trata de fragmentos de ADN de función desconocida y nula expresividad fenotípica que se utilizan como marcadores genéticos y que se transmiten de forma mendeliana. Esto permite seguir su herencia a través de las diferentes generaciones de una familia. Son muy valiosos cuando están localizados muy cerca del gen que queremos estudiar.
- Técnica de la P.C.R. (reacción en cadena de la polimerasa). Mediante esta técnica se logra la ampliación selectiva de una determinada secuencia de ADN hasta conseguir una producción exponencial de este fragmento, lo que facilita enormemente su manipulación, con mayores y menores costes.

Partiendo de esta tecnología existen diferentes estrategias a la hora de abordar el estudio de la patología monogénica.

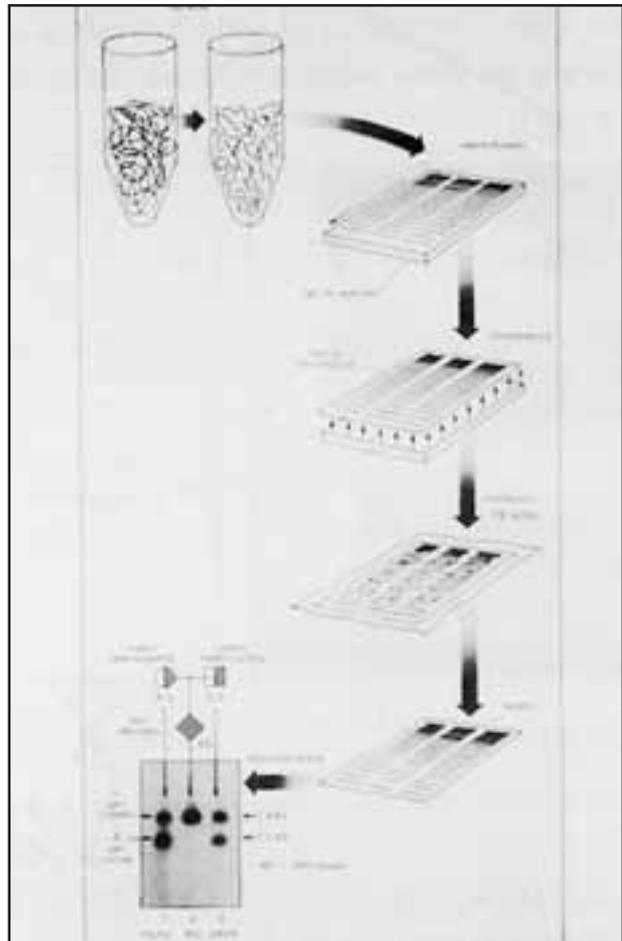
- Análisis directo. Persigue la identificación de la lesión molecular específica. ES el método más fiable e informativo, pero no siempre es posible, porque se necesita conocer con antelación la estructura de la alteración genética que se quiere investigar.
- Análisis indirecto. Se basa en el estudio de los FRLP, ya sean intragénicos o extragénicos, que están muy cercanos al gen que vamos a analizar. Este tipo de análisis, que es útil en gran número de casos, tiene algunas limitaciones, como el hecho de que se necesita siempre un estudio familiar amplio, y los resultados que se obtienen son siempre probabilísticos, y con relación a las posibles recombinaciones que pueden ocurrir entre el gen mutado y el marcador empleado.

En el anexo a este capítulo se detallan las enfermedades de origen genético que en el momento actual pueden ser estudiadas en nuestro país por técnicas de genética molecular, y el centro donde se realiza cada estudio.

10. CONSEJO GENÉTICO EN DESÓRDENES POLIGÉNICOS O MULTIFACTORIALES

Estas afecciones son la consecuencia de efectos aditivos de varios genes sobre los que pueden influir factores ambientales positivos. El riesgo de repetición (recurrencia) se establece con la consulta

ESQUEMA 10: Técnicas de Genética molecular



de tablas específicas elaboradas a partir de la bibliografía en sus diversas variantes (número de enfermos en la familia, parentesco con el caso estudiado, sexo predominante de la enfermedad, etc.).

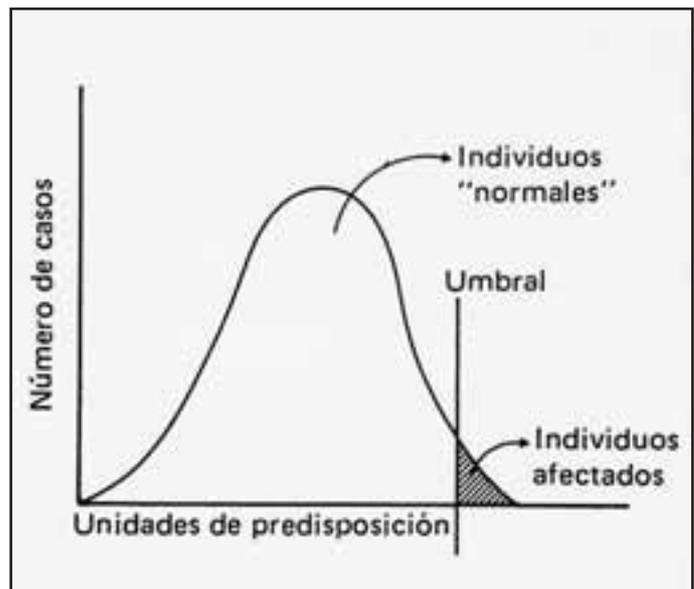
Existen diversos factores que modifican el riesgo para una familia, dependiendo del grado de severidad con que se presenta la enfermedad; así, el riesgo de recurrencia en hermanos de un niño con “labio leporino” unilateral es del 4 por 100, pero si es bilateral será del 6 por 100.

Es factible, en algunos casos, al mejorar el ambiente peri-concepcional, disminuir el riesgo de que se desarrolle en el feto una enfermedad o malformación, tal como ocurre con la administración de ácido fólico a la gestante con riesgo de Defecto de Cierre de Tubo Neural, tres meses antes y durante el primer trimestre de gestación (**FIGURA 11**).

FIGURA 11: Defecto de Cierre de Tubo Neural



GRÁFICO 2: Herencia poligénica. Predisposición genética



En el **GRÁFICO 2** se presenta una curva normal de predisposición poligénica con mecanismo de umbral. Se asume que la predisposición a presentar un rasgo malformación congénita se distribuye de manera normal en la población, y que forzosamente los individuos colocados a la derecha del umbral acumulan excesiva cantidad de genes predisponentes, resultando afectados.

CUADRO 5: Incidencia y riesgo empírico de recurrencia de algunas enfermedades poligénicas (EMERY y MUELLER)

<i>Enfermedad</i>	<i>Incidencia %</i>	<i>Riesgo recurrencia padres normales tener el 2.º hijo afectado</i>	<i>Riesgo recurrencia padres afectados tener el 1.º hijo afectado</i>	<i>Riesgo padres afectados de tener el 2.º hijo enfermo</i>
ANENCEFALIA	0.20	5	–	–
ESPINA BIFIDA	0.30	5	4	–
FISURA PALATINA AISLADA	0.04	2	7	15
FISURA LABIO + PALATINA	0.10	4	4	10
PIE ZAMBO	0.10	3	3	10
CARDIOPATÍA CONGÉNITA	0.50	1-4	1-4	10
DIABETES (juvenil, insulina dependiente)	0.20	6	1-2	2
EPILEPSIA IDIOPÁTICA	0.50	5	5	10
PSICOSIS MANIACO DEPRESIVA	0.40	10-15	10-15	–
RETRASO MENTAL IDIOPÁTICO	0.30-0.50	3-5	10	–
SORDERA INFANTIL GRAVE	0.10	10	8	–
ESQUIZOFRENIA	1-2	10	16	–
AGENESIA RENAL BILATERAL	0.001	3 (varón afectado) 7 (hembra afectada)	–	–
ESTENOSIS EN PÍLORO	0.30	2 (varón afectado) 10 (hembra afectada)	4 17	13 38

11. HERENCIA NO TRADICIONAL

Aunque las Leyes de Mendel han constituido los cimientos de la genética actual, los estudios recientes han demostrado que no en todos los rasgos heredables se cumple la ley de que los genes de ambos progenitores contribuyen por igual en la “dote genética” de sus hijos. A los patrones de herencia que no siguen las leyes de Mendel se les denomina “herencia no tradicional”. Hay descritos hasta el momento diferentes tipos, y siempre hay que tenerlos en cuenta al estudiar un árbol genealógico y antes de emitir el riesgo de recurrencia de cualquier tipo de enfermedad genética.

11.1. HERENCIA MITOCONDRIAL

Puesto que la cabeza del espermatozoide está constituida únicamente por material nucleolar, ésta será la única contribución genética del varón, mientras que la madre aporta además del núcleo, el citoplasma que rodea a éste y en él, entre otros componentes, se encuentran las mitocondrias, que son portadoras de genes mitocondriales (ADN mitocondrial).

La herencia mitocondrial tiene una línea de transmisión estrictamente materna, y siempre que haya una alteración a nivel del ADN mitocondrial se transmitirá al 100 por 100 de la descendencia.

11.2. MOSAICISMO GERMINAL

A veces el mosaicismo genético afecta únicamente a la línea germinal (ovarios y testículos) y da lugar a que en una sección completa de una gónada exista una alteración cromosómica o una mutación puntual de un gen. El mosaicismo germinal hay que sospecharlo ante la recurrencia de una enfermedad genética autosómica dominante en la descendencia de una pareja sana, sin estigmas mínimos de la enfermedad y sin antecedentes familiares de la misma.

11.3. DISOMÍA UNIPARENTAL

Es el caso, relativa infrecuente, de un individuo con un cariotipo normal, pero que en un par cromosómico, los dos cromosomas provienen del mismo progenitor. Puede surgir en las primeras divisiones mitóticas de un embrión portador de una trisomía, la célula pierde un cromosoma del par trisómico, pero queda con dos cromosomas del mismo progenitor. También se ha sugerido como causa etiológica la duplicación cromosómica en el caso de un cigoto con una monosomía.

Este fenómeno puede hacer que nazca un niño enfermo con una enfermedad autosómica recesiva, aunque sólo un progenitor sea portador de la enfermedad, ya que si el hijo hereda dos copias idénticas del cromosoma que lleva el gen recesivo anormal presentará la enfermedad.

11.4. "IMPRINTING" GENÓMICO

Las diferencias entre los cromosomas paternos y maternos parecen permanecer fijas a través de las sucesivas divisiones celulares. A este fenómeno se le llama huella o impresión genómica, y justifica el hecho de que algunos genes se expresen de manera diferente cuando se heredan de la madre o cuando es el padre quien los transmite.

Actualmente se conoce poco sobre los verdaderos mecanismos del imprinting genómico. Al parecer este marcaje se produce por una mutilación selectiva del genoma que puede darse en diferentes niveles: 1) en un gen; 2) en una región cromosómica; 3) en todo el cromosoma.

El efecto del imprinting cromosómico tiene un claro ejemplo en el Síndrome de Prader-Willi y en el Síndrome de Angelman. Ambos se asocian con una delección de la banda 15q11-q13, de uno de los cromosomas del par 15. En el Síndrome de Prader-Willi, que cursa con hipotonía, obesidad, hipogonitismo y retraso mental, el cromosoma 15 que presenta la delección siempre es el paterno. En el Síndrome de Angelman, que se asocia con retraso mental, carácter feliz, movimientos atáxicos, epilepsia y boca grande, el cromosoma 15 deleccionado es de origen materno.

En las enfermedades monogénicas también se observa el efecto del imprinting, como en la Corea de Huntington, en la que la edad de aparición de los primeros síntomas varía según haya sido heredado el gen alterado del padre (la clínica se inicia a los 30 años) o de la madre (primeros síntomas a los 40 años).

12. CONSEJO GENÉTICO EN LAS ALTERACIONES CROMOSÓMICAS

12.1. LOS CROMOSOMAS HUMANOS

La correcta dotación cromosómica humana se conoció en 1956. TJIO y LEVAN describen por primera vez el número y morfología de los cromosomas humanos, usando cultivo de células procedentes de pulmón fetal, determinaron que el número exacto de cromosomas de la especie humana no era de 48 como se había creído durante mas de 30 años sino de **46**.

El primer análisis de un cariotipo humano cuyas células procedían de sangre periférica fue realizado por HUNGERFORD en el año 1959.

El método estándar para la obtención de cromosomas es el cultivo de linfocitos de sangre periférica. Se realiza mediante la incubación a 37 ° C durante 48 ó 72 horas en presencia de un estimulador de la división celular (Fitohemaglutinina) posteriormente se añade un antimetabólico (Colchicina) que provoca la detención de la división celular en metafase. Para conseguir la rotura del núcleo celular y la separación de los cromosomas se añade una solución hipotónica. Se extienden en portas y una vez teñidas las preparaciones con Giemsa se observan al microscopio (**FIGURA 12**). Gracias a este sencillo método se demostró la existencia de 23 pares de cromosomas (22 pares autosómicos y 1 par de cromosomas sexuales).

FIGURA 12: Cromosomas en metafase con técnicas de Bandas G

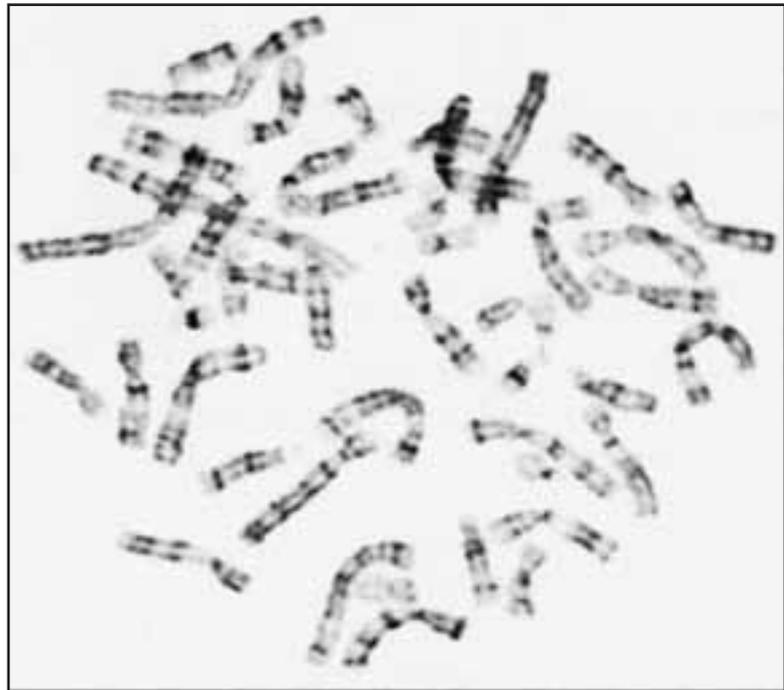
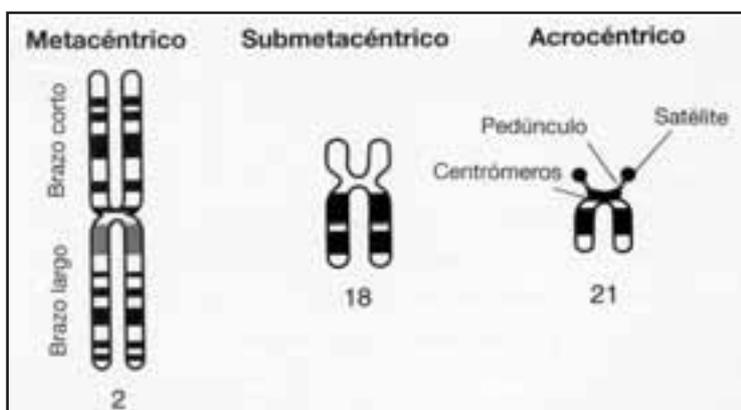


FIGURA 13: Clasificación de los cromosomas según la localización del centrómero



La representación ordenada de los cromosomas se denomina **CARIOTIPO**. La clasificación de los cromosomas se realiza en virtud del tamaño y dependiendo de la posición del centrómero los cromosomas se clasifican en metacéntricos, submetacéntricos y acrocéntricos (**FIGURA 13**).

Los primeros cariotipos facilitaron solo el recuento del número de cromosomas pero las alteraciones estructurales de estos eran indetectables.

En la década de los años 70 se desarrollaron las técnicas de bandeo cromosómico que permiten identificar cada cromosoma individualmente y observar las anomalías estructurales de los mismos (translocaciones, inversiones, duplicaciones etc.) y definir con mas precisión los puntos de ruptura de los mismos.

Las técnicas de bandeo más empleadas en los laboratorios de citogenética son Bandas G (bando con Giemsa) que se utiliza de forma rutinaria, los cromosomas se digieren con tripsina antes de ser teñidos con Giemsa, apareciendo unas bandas oscuras ó bandas G y bandas pálidas (G negativas).El número de bandas obtenidas mediante esta técnica oscila entre 300 y 500 bandas. (FIGURA: 14).

Las Bandas Q (con Quinacrina) las Bandas C (sólo tiñen la heterocromatina localizada en los centrómeros y su proximidad), las Bandas NOR (tiñen los satélites de los cromosomas acrocéntricos).

12.2. NOMENCLATURA CROMOSÓMICA

La terminología básica para los cromosomas bandeados fue decidida por la Comisión Permanente para la Nomenclatura Citogenética Humana reunida por primera vez en París en el año 1971 y que se actualiza regularmente (la última vez en 1995). Los brazos cortos de los cromosomas se designan con una **p** (de petit) y los brazos largos con una **q** (de queue). Cada brazo cromosómico se considera dividido en varias regiones designadas p1, p2, p3; q1, q2, q3, etc., contando a partir del centrómero (FIGURA 14). Dependiendo del nivel de resolución microscópica, las regiones se dividen a su vez en bandas, designadas p11, p12, p13; y en sub-bandas p11.1, p11.2, p12.1, p12.2, etc. En todos los casos contando hacia fuera desde el centrómero. El centrómero recibe la denominación de **cen** y el telómero de **ter**.

FIGURA 14: Representación esquemática de un cariotipo con bandas G (300 bandas)



12.3. BANDEO CROMOSÓMICO DE ALTA RESOLUCIÓN

El desarrollo de las técnicas citogenéticas ha permitido mediante la sincronización de los cultivos obtener cromosomas durante la profase ó los inicios de la metafase (prometafase) momento en que los cromosomas están mas extendidos y el número de bandas observables aumenta de 300 hasta 800. Estas técnicas citogenéticas de alta resolución permiten detectar alteraciones cromosómicas muy pequeñas (crípticas) que hasta ahora no se podían estudiar con las técnicas habituales de bandeo. (FIGURA 17)

Una de las posibilidades que abre este bandeo de alta resoluciones el estudio de los telómeros (parte más distal de los brazos cortos y de los brazos largos del cromosoma) que tienen un papel muy importante para mantener la integridad estructural del cromosoma. Si se pierde un telómero el cromosoma es muy inestable y tiende a fusionarse con los extremos de otro cromosoma roto, dando lugar a patología cromosómica por reagrupamientos ó pérdidas (translocaciones, deleciones).

12.4. CITOGENÉTICA MOLECULAR

La Hibridación “in situ” (Fluorescence in situ Hybridization: **FISH**), técnica que surge al incorporar la tecnología molecular a la citogenética clásica. Es una reacción en la que una **sonda** (segmento de ADN específico de un cromosoma) marcada con un fluorocromo se hibrida con un segmento cromosómico diana en metafase, profase ó en interfase. Gracias al uso de estas sondas específicas es posible localizar regiones cromosómicas muy pequeñas en cualquier momento del ciclo celular.

El desarrollo de las técnicas de FISH unido al bandeo cromosómico de alta resolución abrió un nuevo campo en el estudio de cuadros polimalformativos con retraso mental que eran portadores de algún reordenamiento mínimo, con ganancia o pérdida de pequeños fragmentos cromosómicos como: S. de Prader Willi (delección 15q11-q13) S. de Rubinstein-Taybi (delección 16p13.3) S. Di George (catch 22)(delección 22q11.21-q11-23) S. De Willians (delección 7q11.23)

FIGURA 15: Cariotipo masculino normal

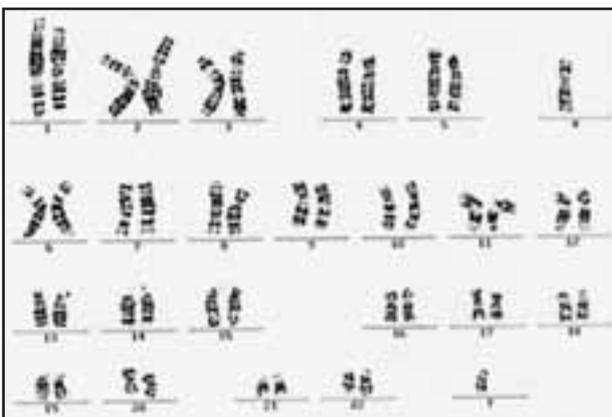


FIGURA 16: Cariotipo femenino normal

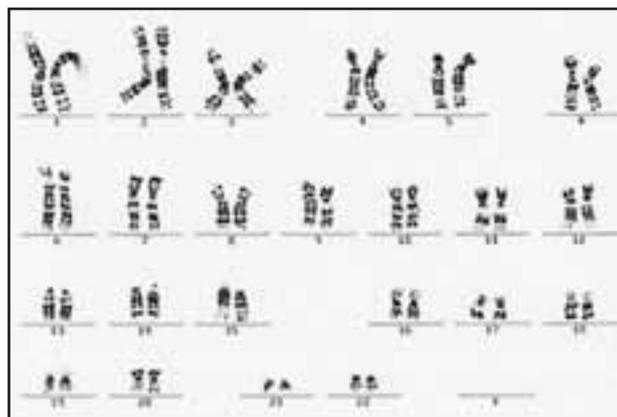
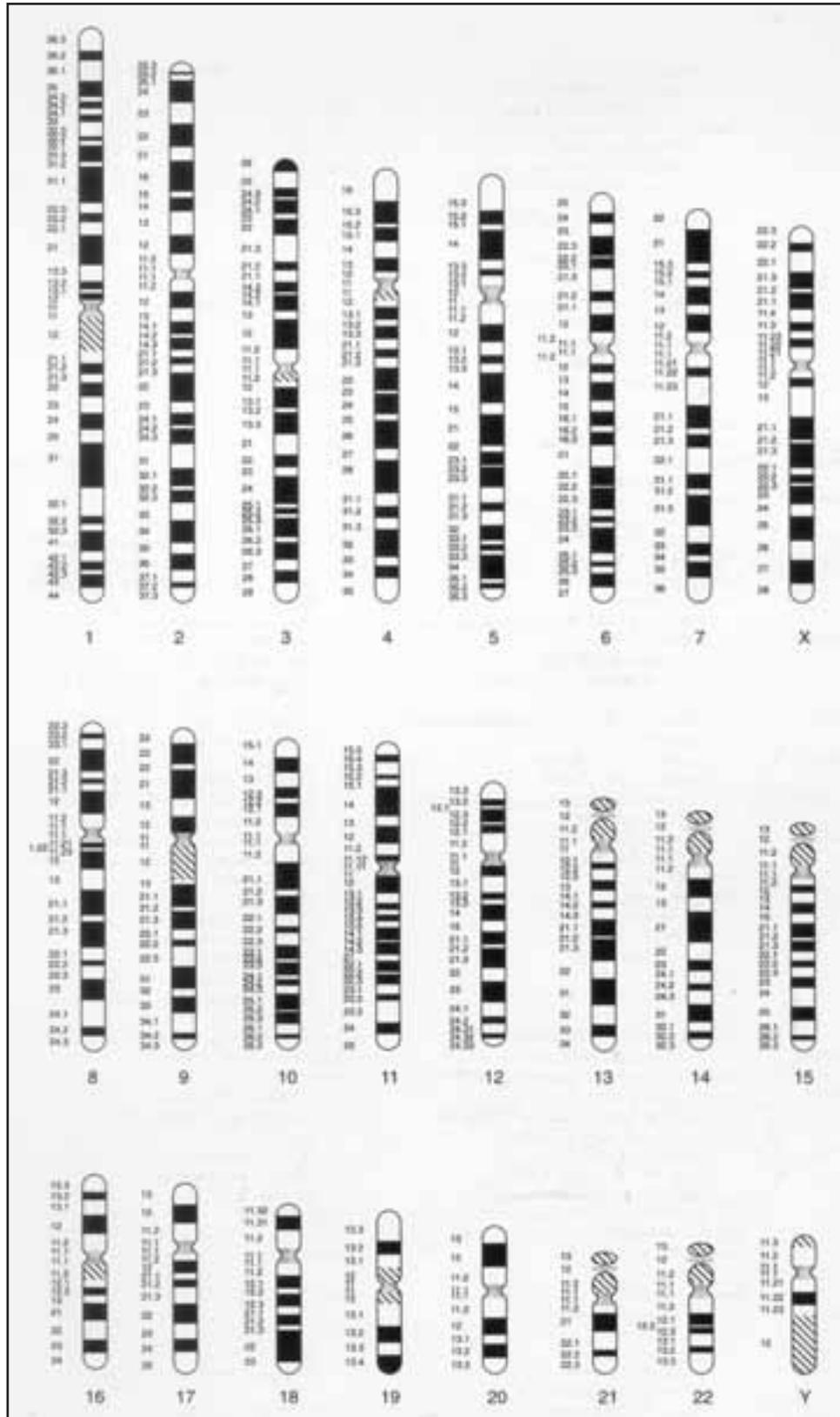


FIGURA 17: Patrón de bandas cromosómico con 850 bandas



La incorporación de las técnicas moleculares como la PCR y las técnicas de FISH ha permitido, en Diagnóstico Prenatal detectar, en células de líquido amniótico sin cultivar, mediante la aplicación de sondas específicas de cromosomas tales como el 21,18,13, X ó Y. las principales alteraciones numéricas cromosómicas, en un plazo de 24-48 horas.

12.5. ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS

Únicamente los gametos (espermatozoides y óvulos) tienen 23 cromosomas, uno de cada par. Esto es lo que se denomina dotación APLOIDE básica ($n=23$).

Tras la unión del óvulo y del espermatozoide (fertilización) el cigoto contiene una dotación DIPLOIDE ($2n=46$) de cromosomas, al igual que tendrán todas las células del futuro organismo humano. Existen por tanto 23 pares de cromosomas, 22 pares autosómicos y 1 par de cromosomas sexuales (46,XX el cariotipo femenino y 46,XY el cariotipo masculino) (FIGURAS 15 y 16).

Cada uno de los 46 cromosomas está constituido por un fragmento de la cadena de DNA humano condensado en su interior (ESQUEMA 11).

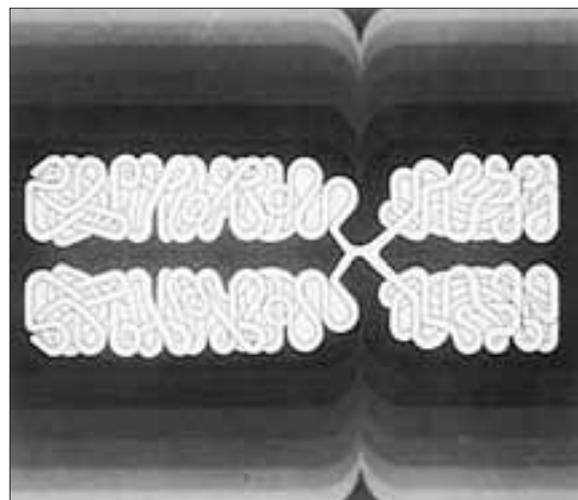
Las células (o individuos) que tienen un número de cromosomas que no es múltiplo de "n" se denominan ANEUPLOIDES. Si hay un cromosoma en exceso ($2n+1$) se denomina TRISOMÍA, y si falta un cromosoma será una MONOSOMÍA ($2n-1$).

Se habla de POLIPLIIDIA cuando el número de cromosomas es un múltiplo de "n" superior al normal ($2n$). Así, pueden ser TRIPLOIDIAS ($3n=69$ cromosomas), TETRAPLOIDIAS ($4n=92$ cromosomas).

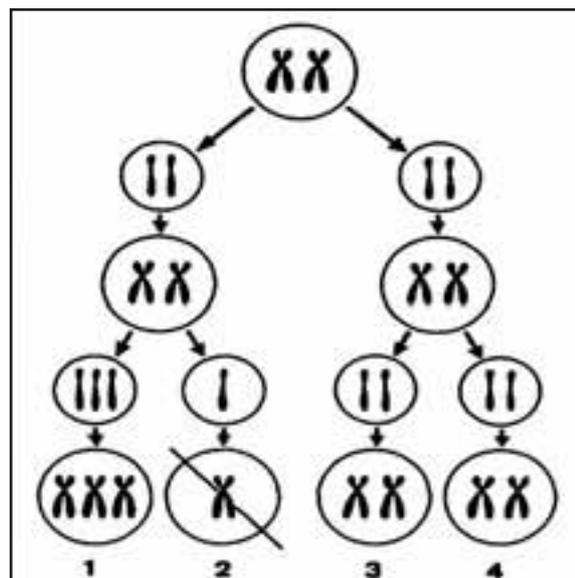
Finalmente, puede existir una alteración numérica en parte de las células de un individuo, siendo el resto normal. La existencia de 2 líneas celulares derivadas de un cigoto se denomina MOSAICO (46,XX/47,XXX).

Se han descrito gran variedad de mosaicos, que afectan a la dotación cromosómica del par sexual. Cuanto mayor es la proporción de células con dotación cromosómica normal, más posibilidades hay de que el individuo sea fenotípicamente normal.

ESQUEMA 11: Cromosoma humano



ESQUEMA 12: Origen de un mosaico cromosómico



Tras una fertilización normal, puede producirse una división anómala en las primeras células del embrión en desarrollo. En el **ESQUEMA 12** podemos ver la formación de 4 líneas celulares. Las líneas 3 y 4 provienen de una división normal, mientras que la línea 1 (trisómica), y la línea 2 (monosómica e inviable) se originan por un trastorno meiótico. Las sucesivas multiplicaciones darán lugar a un individuo mosaico: 46,XX/47,XXX, con 66 por 100 de células normales y 33 por 100 de células trisómicas.

12.6. FRECUENCIA DE ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS

La frecuencia de las anomalías cromosómicas varía en función de la población:

– Abortos espontáneos	40 - 60 %
0 - 12 semanas	60 %
12 - 20 semanas	20 %
Nacidos muertos	5 - 7 %
– Recién nacidos vivos	0,65 %
Trisomías autosómicas	0,17 %
Reordenamientos autosómicos	1,9 %
Alteración de los cromosomas sexuales	2,5 %
Otras anomalías	0,4 %
– Individuos con retraso mental	20 %
– Parejas con infertilidad (+ 2 abortos)	6 - 8 %
– Varones estériles	4 - 6 %

12.7. CLASIFICACIÓN

Las anomalías cromosómicas se clasifican en dos grandes grupos: numéricas y estructurales.

a) Alteraciones numéricas

Las alteraciones numéricas están representadas principalmente por las ANEUPLOIDIAS (el n.º de cromosomas no corresponde con un múltiplo exacto de la dotación haploide ($2n + 1 =$ trisomía; $2n - 1 =$ monosomía)).

Estas alteraciones se manifiestan, generalmente, con retraso mental severo y múltiples malformaciones congénitas, sobre todo en caso de que el cromosoma en exceso pertenezca a uno de los 22 pares de autosomas. Las malformaciones serán mayores cuanto mayor sea el tamaño del cromosoma trisómico, siendo incompatibles con la vida las trisomías de los pares 1 al 12. Quienes padecen la trisomía 13, o Síndrome de PATAU, nacen, pero no sobreviven más que algunas horas. Los afectados por trisomía 18, o Síndrome de EDWARDS, viven como máximo de 1 a 3 meses. La única que es compatible con una vida adulta es la trisomía 21, o Síndrome de DOWN, al ser el 21 el cromosoma de menor ta-

maño del cariotipo humano (FIGURAS 15 a 19). Las monosomías de autosomas completos son incompatibles con la vida.

Las alteraciones numéricas de los gonosomas no se rigen por lo antes expuesto. Tanto las monosomías 45, X0, o Síndrome de TURNER, como las trisomías 47, XXX, o 47, XXY, son compatibles con la vida adulta, y las minusvalías físicas y psíquicas que conllevan a veces pasan desapercibidas a excepción de la esterilidad presente en la mayoría de estas gonosomopatías. El retraso mental es leve y pueden tener inteligencia normal (FIGURAS 20 a 22).

Ejemplos de alteraciones cromosómicas más frecuentes

1) Trisomía 21 o Síndrome de DOWN

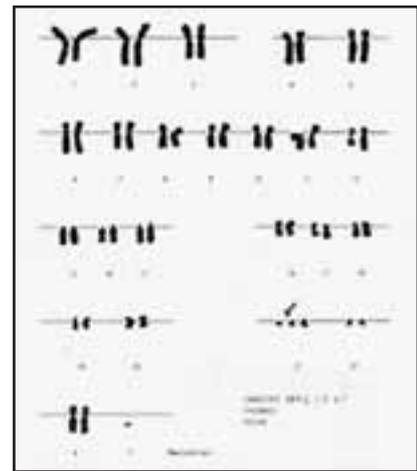
FIGURA 15: Síndrome de Down



FIGURA 16: Síndrome de Down



FIGURA 17: Cariotipo S. de Down



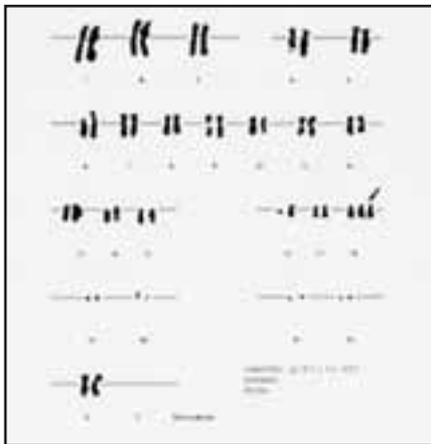
Rasgos fundamentales del Síndrome de Down. Hipotonía: cara redonda y con perfil plano. Hendiduras palpebrales oblicuas, hacia arriba y hacia afuera. Lengua grande, y suele hacer protusión, orejas pequeñas, nuca plana con cráneo pequeño y redondo. Mano ancha y redonda, con dedos cortos. El 5.º dedo suele estar incurvado (clinodactilia). Es frecuente un solo pliegue palmar de flexión. Entre las malformaciones viscerales más frecuentes están, en un 40 % de los casos, las cardiopatías. El retraso mental siempre está presente. Oscila dentro de límites muy amplios. Citogenética: el 92,5 por 100 de los casos presentan una trisomía libre.

2) Trisomía 18 o Síndrome de EDWARDS

FIGURA 18: Síndrome de Edwards



FIGURA 19: Cariotipo Síndrome de Edwards



Microcefalia con occipucio saliente y diámetro bitemporal corto. Nariz respingona, hendiduras palpebrales horizontales, boca pequeña, orejas de fauno. La actitud de las manos es muy característica, con los puños cerrados, el dedo índice recubre al dedo medio y el meñique recubre al anular. Los pies son zambos con prominencia del calcáneo. Las malformaciones viscerales son muy frecuentes. En un 95 por 100 de los casos presentan cardiopatías complejas responsables de la muerte en los primeros meses. También presentan malformaciones digestivas y renales. El retraso mental es difícil de valorar, pues por regla general no sobreviven más de tres meses.

3) Síndrome de TURNER

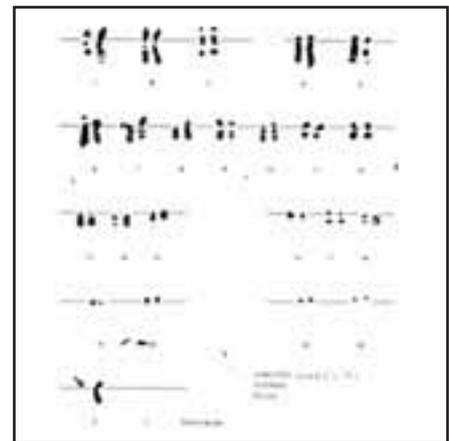
FIGURA 20: Síndrome de Turner



FIGURA 21: Síndrome de Turner



FIGURA 22: Cariotipo S. de Turner



Los rasgos fundamentales son talla baja, no suelen superar los 145 -150 cm., ausencia de caracteres sexuales secundarios y agenesia de ovarios, con útero hipoplásico. Pueden presentar cuello alado, baja implantación del cabello, depresión esternal, siendo las malformaciones internas más frecuentes: la malrotación renal (40 - 60 por 100) y la coartación de aorta (20 por 100). El desarrollo psicomotor es muy variable, pueden presentar un ligero retraso mental, aunque a veces la inteligencia es normal.

Aunque en el 60 por 100 de los casos el cariotipo es 45,X0, las fórmulas citogenéticas responsables de este Síndrome pueden ser Mosaicos 45,X/46,XX (10 por 100), Isocromosomas (20 por 100), Deleciones (5 por 100), Anillos (5 por 100).

b) Alteraciones estructurales

Las alteraciones estructurales son debidas a roturas cromosómicas y reorganización posterior de los fragmentos cromosómicos. Pueden involucrar a uno o más cromosomas, y pueden producirse espontáneamente o inducidas por agentes físicos (radiaciones, virus, altas presiones de O₂, etc.) y agentes químicos de diversas composiciones (fármacos, drogas, etc.). Las más frecuentes son las translocaciones cromosómicas.

1) *Translocaciones*

Intercambio de material genético entre dos cromosomas. Para que llegue a producirse una translocación siempre son necesarios dos puntos de ruptura.

En el **ESQUEMA 13** vemos tres tipos diferentes de translocaciones: 1) Recíproca, 2) Inserción, 3) Robertsonianas.

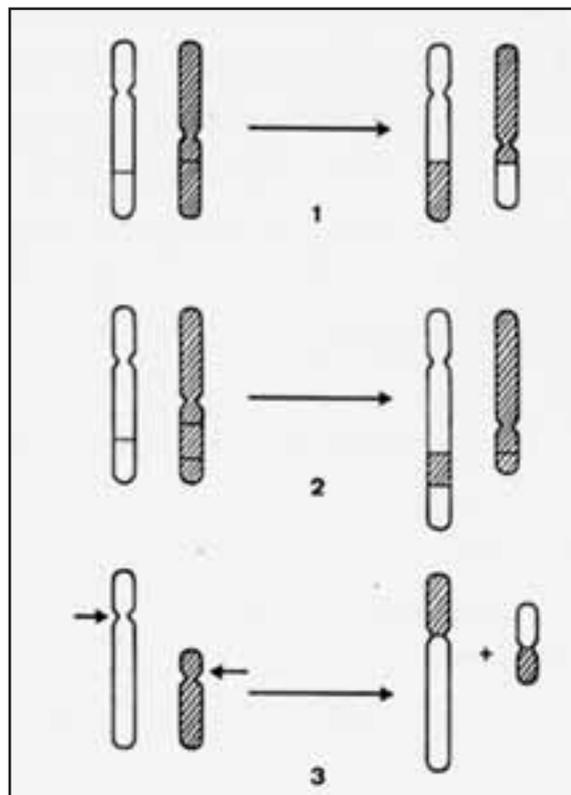
También pueden darse translocaciones intracromosómicas, o desplazamiento de un segmento cromosómico dentro del mismo cromosoma, pero son mucho más infrecuentes.

El individuo portador de una translocación equilibrada no suele presentar habitualmente minusvalías físicas y/o psíquicas, pero sí tendrá trastornos reproductivos graves.

Los gametos que forman son portadores de desbalances cromosómicos, en un 50 % de los casos.

Este es el motivo del alto índice de abortos en su descendencia y de que en otras ocasiones nazcan niños vivos con graves malformaciones dependiendo del fragmento cromosómico implicado en el desbalance. En el **CUADRO 6** se especifica el riesgo de recurrencia del Síndrome de Down dependiendo del tipo de translocación que tengan los padres. Hay que considerar que cuando el Síndrome de Down se origina por una trisomía libre (efecto de una no disyunción) el riesgo de recurrencia es del 1 por 100.

ESQUEMA 13: Tipos de translocaciones



CUADRO 6: Riesgos de recurrencia de Síndrome de Down en función del cariotipo del “probandus” y de los hallazgos en los de sus padres (modificado de EMERY y RIMOIN)

<i>Riesgos de recurrencia Cariotipo del hijo</i>	<i>Cariotipo padre</i>	<i>Cariotipo madre</i>	<i>(para futuros hijos) (%)</i>
Translocación D/21 (14/21 habitualmente)	Normal	Portadora	10-15
Ídem	Portador	Normal	5
Translocación 22/21	Normal	Portadora	10-15
Ídem	Portador	Normal	5
Translocación 21/21	Normal	Portadora	100
Ídem	Portador	Normal	100
Otra translocación o mosaico normal/+21	Normal	Normal	Menor del 3

Por esto, una vez detectado un portador de una translocación equilibrada (ya sea porque consulta por abortos de repetición o porque ha tenido un hijo mortinato o con graves malformaciones) es necesario investigar a sus padres y hermanos a fin de identificar a otros posibles portadores de la misma alteración, y por este motivo con alto riesgo para su descendencia. En todos estos casos está indicado el diagnóstico prenatal citogenético.

2) Delecciones

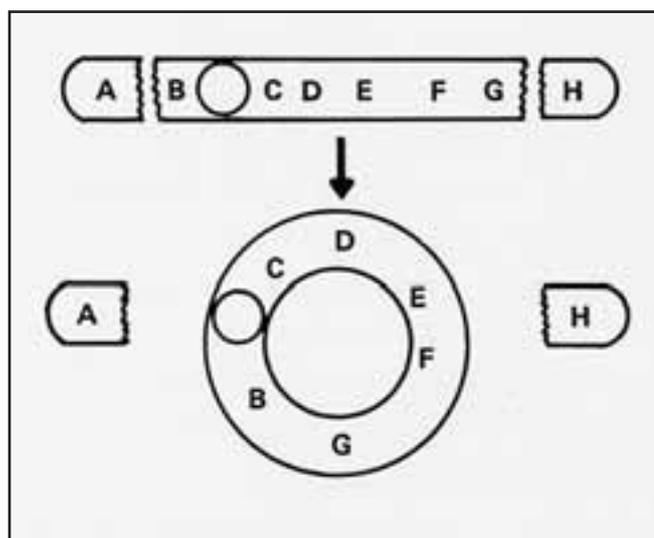
Pérdida de un segmento cromosómico, con la consiguiente disminución del material genético. Puede ser terminal, si el fragmento es distal, o interna. La delección de las dos regiones terminales de un cromosoma induce la formación de un anillo (ESQUEMA 14).

3) Inversiones

Se producen por dos puntos de ruptura dentro de un cromosoma y un giro de 180 grados del fragmento monosómico. El cromosoma no aumenta ni disminuye de tamaño, sino que conserva toda la dotación génica.

Cuando el centrómero del cromosoma esté incluido en el fragmento invertido se dice que la inversión es pericéntrica, y si el fragmento invertido no implica el centrómero se dice que la inversión es paracéntrica (ESQUEMA 15).

ESQUEMA 14: Formación de un anillo por dos delecciones terminales en el mismo cromosoma

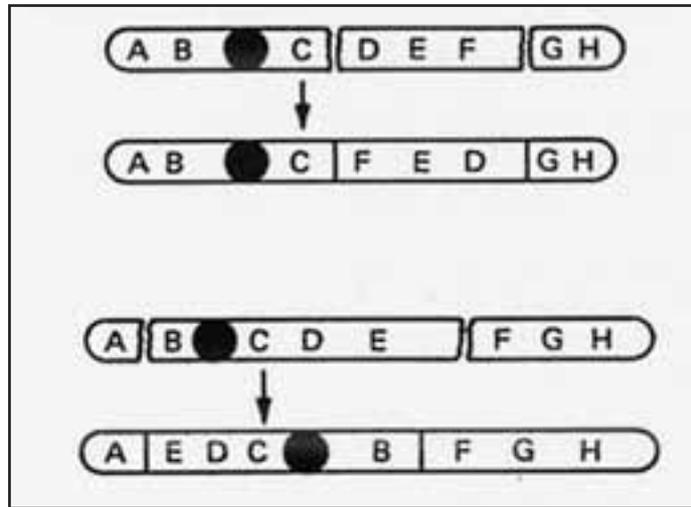


4) Isocromosomas

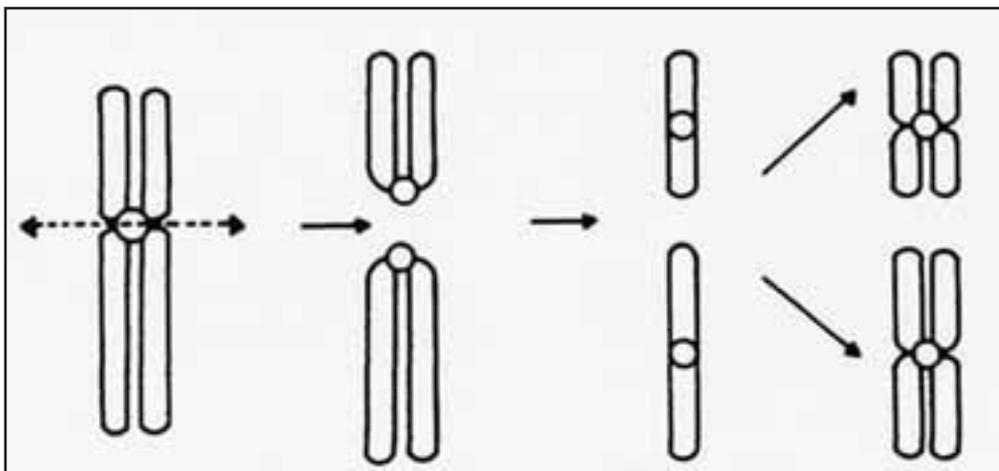
Se forman cuando en la mitosis el centrómero, en vez de dividirse longitudinalmente, lo hace en forma transversal, dando lugar a la formación de un Isocromosoma de brazos largos y un Isocromosoma de brazos cortos. El cromosoma más implicado en esta división es el cromosoma X. Véase la formación de dos isocromosomas en el ESQUEMA 16.

La detección de todas estas anomalías estructurales ha sido posible gracias a las técnicas de bandeo cromosómico, que permiten identificar con toda exactitud cada par cromosómico y las distintas regiones de un cromosoma.

ESQUEMA 15: Inversión paracéntrica (arriba) y pericéntrica (abajo)



ESQUEMA 16: Formación de dos Isocromosomas



13. EVALUACIÓN DEL RIESGO

Tal como indicábamos anteriormente, sólo cuando se ha llegado a un diagnóstico correcto se puede conocer el riesgo de ocurrencia o recurrencia de una enfermedad congénita en la descendencia de la pareja. Cada caso debe considerarse de forma individual y, como hemos analizado, son múltiples los factores que pueden influir. En líneas generales puede ser orientativo el CUADRO 6 que se inserta a continuación:

CUADRO 6: Incidencia al nacimiento y riesgo de recurrencia de los diferentes tipos de alteraciones congénitas

<i>TIPO DE ALTERACIONES</i>	<i>INCIDENCIAS (%)</i>	<i>RIESGO DE RECURRENCIA (%)</i>
POLIGÉNICAS		
Cardiopatías	0.60 - 0.80	1-4
Fisuras Lab/Palat	0.05 - 0.20	3-6
Espina Bífida	0.05 - 0.40	1-6
Anencefalia	0.05 - 0.40	1-6
Otras	0.10 - 0.12	1-6
TOTAL	0.85 - 2.00	
MONOGÉNICAS		
Autosómica dominante	0.40 - 0.45	50
Autosómica recesiva	0.10 - 0.20	25
Recesiva ligada a X	0.08 - 0.20	25
TOTAL	0.60 - 0.90	
CROMOSÓMICAS		
– ESPERADAS		
Autosomas	0.10 - 0.20	1-2
Trisomía 21	0.12 - 0.29	1-2
Gonosomas varón	0.23 - 0.50	
Gonosomas hembra	0.12 - 0.29	
– HEREDADAS		
Translocación equilibrada	0.200	Depende del tipo y cromosomas implicados
Translocación desequilibrada	0.063	
TOTAL	0.80 - 1.50	
INCIDENCIA TOTAL	2.5 - 5.0	

14. COMUNICACIÓN DE UN DEFECTO CONGÉNITO A LA FAMILIA

La mayoría de las veces la solicitud del consejo genético viene derivada del nacimiento de un niño con una deficiencia física, psíquica o sensorial, por este motivo, más que el riesgo de recurrencia de esta alteración en su descendencia, a la pareja le interesa conocer el pronóstico y evolución de las alteraciones que presenta su hijo. El objetivo prioritario del consejo genético es facilitar la aceptación del niño mediante la comprensión de los problemas que presenta y las soluciones que la medicina y la atención temprana pueden facilitar.

Comunicar no es solo traspasar información del médico a la familia, la comunicación hay que considerarla como un proceso interactivo en el que debemos asegurarnos que han comprendido el al-

cance y significado de nuestras palabras. Siempre hay que tener en cuenta el estado emocional de los padres y su nivel cultural ya que en la mayoría de los casos no comprenden el contenido ni el alcance de la información que se les da, sobretodo en el caso de los defectos congénitos donde es de máxima importancia eximir de culpabilidad a ambos miembros de la pareja. El sentimiento de culpa desencadena uno de los mecanismos más destructivos para la superación del problema, junto con la negación y la impotencia pueden llevar a la persona a una profunda depresión que dificultara la integración del niño y la readaptación familiar.

La actitud del profesional es definitiva, la entrevista debe de realizarse en un lugar tranquilo, sin prisas, con un lenguaje apropiado y asequible mostrar la situación tal como es, establecer la severidad del problema graduando la información al nivel de comprensión de los padres. Hay que mostrar autoridad y competencia a la vez que disponibilidad e interés involucrase con la familia con tolerancia para aceptar sus miedos y sus dudas pero sobre todo hacerles sentir que no están solos y que se va hacer todo lo humanamente posible para ayudarles planteando soluciones concretas de forma ordenada y detallada.

La respuesta de los padres viene condicionada por una gran diversidad de factores como: expectativas previas, estabilidad de la pareja, existencia de un hijo anterior, situación socioeconómica, creencias religiosas, factores étnicos y, sobre todo, de la severidad de las malformaciones.

15. BIBLIOGRAFÍA BÁSICA

- ABRISQUETA, J. A. y cols., *Prevención de las deficiencias de etiología genética*, Ed. Real Patronato de Prevención y de Atención a Personas con Minusvalía, Documento 11/87.
- BAIGET, M., *Contribución de la genética molecular al diagnóstico de enfermedades hereditarias graves*, en *10 años del Premio Reina Sofía de Investigación sobre Prevención de Deficiencias*, Real Patronato de Prevención y de Atención a Personas con Minusvalía, Documento 40/93.
- BALLESTA, F., *Autosomopatías. Gonosonopatías*, en *Genética médica*, ANTICH, J. y cols., Ed. Ex-pas, Barcelona, 1978.
- BAYES, R., *Comunicación de un diagnóstico pediátrico grave*, en *Diagnóstico Humanizado* Fundación Belén, Edita Ministerio de Sanidad y Consumo, 2002.
- BENÍTEZ, J., *¿Por qué nos parecemos a nuestros padres? Los genes y las leyes de la herencia*, colección Fin de Siglo, 1997.
- CLUSELLAS, N., *Anomalías cromosómicas, qué son y cómo se producen*, en *Del Cromosoma al Gen*, Libro conmemorativo del 25 aniversario del Institut de Bioquímica Clínica, 1995.
- EGOZCUE-CUIXART, J., *Genética Humana*, Documentación Científica de los Laboratorios SEMAR, S.A., Barcelona, 1982.
- GABARRÓN, J., *Consejo genético preconcepcional del Síndrome X frágil*, en *Progresos en Diagnóstico Prenatal*, vol. 4, n.º 2 (1992).

- GUIZAR, A., VÁZQUEZ, J., *Diagnóstico y manejo de las enfermedades hereditarias*, Ed. El Manual Moderno, S.A. de C.V., Mexico, 1988.
- MARTÍNEZ-FRÍAS, M. L., *Prevención de las malformaciones congénitas en España (1976-1988)*, Ed. Real Patronato de Prevención y de Atención a Personas con Minusvalía, Documento 8/89.
-
- McKUSIC, V., *Mendelian inheritance in man; A catalog of human genes and genetic disorders* (twelfth edition), Johns Hopkins univ. P., 1998.
-
- LYNN, B.J.; CAREY, J. C.; RAYMOND, L. W., *Genética Médica*. Ed Mosby/ Doyma libros S.A. División Iberoamericana 1966.
-
- PAMPOLS, T., *Cromosomas, Genes y Mutaciones: Bases Bioquímicas y Moleculares de las Enfermedades Genéticas*, en *Del Cromosoma al Gen*, Libro conmemorativo del 25 aniversario del Institut de Bioquímica Clínica, 1995.
-
- PLASENCIA AMELA y cols., *Consejo Genético*, Anuario Español de Pediatría, 27, 2 (130-134) 1987.
-
- RODRÍGUEZ, I.; LÓPEZ, F.; MANSILLA, E.; MARTÍNEZ-FRÍAS, M. L., *Resultados del laboratorio de citogenética del ECEMC del año 2001. Nuevas técnicas de FISH y su aplicación clínica*. Boletín del ECEMC, Serie V, n.º 1, 2002.
-
- RAMOS, N. A., *Consejo Genético*, en *Seminario Nacional sobre Programas de prevención de deficiencias*, Ed. Real Patronato de Prevención y de Atención a Personas con Minusvalía, Documento 21/89.
-
- SAN ROMAN, C., *Organización de Programas de prevención prenatal*, en *Seminario Nacional sobre Programas de prevención de deficiencias*, Ed. Real Patronato de Prevención y de Atención a Personas con Minusvalía, Documento 5/86.
-
- SKINNER, R., *Genetic Counselling*, en: *Principles and practice of medical genetics*, Ed. Alan E.H. Emery, Churchill Livingstone, Edinburgh, 1990.
-
- STRACHAN, T., READ, A. P., *Genética Molecular Humana*. Ed Omega, S.A., Barcelona, 1999.

NOTA: Pacientes con problemas genéticos, comentados, pueden verse en wellpath.uniovi.es (Pediatría-Temas y Casos). Es de acceso libre y gratuito, una vez registrado el lector.

ANEXO

RELACIÓN DE CENTROS/UNIDADES DE GENÉTICA MÉDICA POR COMUNIDADES AUTÓNOMAS

FUENTE: Asociación Española Genética Humana

ANDALUCÍA					
<i>Nombre y Dirección del Centro/Unidad</i>	<i>Tipo de Centro</i>	<i>Consulta</i>	<i>Citogenética Postnatal</i>	<i>Citogenética Prenatal</i>	<i>Genética Molecular</i>
1. Hospital Reina Sofía Avda. Menéndez Pidal, s/n. 14004 Córdoba Tel. 957-217000. Fax 957-202542	Público	SI	SI	NO	NO
2. Hospital Universitario Avda Oloriz, 16. 18012 Granada Tel. 958-270200 ext 197	Público	SI	SI	SI	NO
3. Hospital Virgen de las Nieves Avda. Fuerzas Armadas. 13014 Granada Tel. 958-241110. Fax 958-283147	Público	NO	SI	SI	SI
4. C. Estudios Genét.de Andalucía Paseo del Salón, 7, 6.º 18009 Granada Tel. 958-210478. Fax 958-210478	Privado	SI	SI	SI	NO
5. Hospital Materno-Infantil Arroyo de los Ángeles, s/n. 29011 Málaga Tel. 95-2304400. Fax 95-2275763	Público	SI	SI	SI	NO
6. Hospital Universitario Virgen de la Macarena Sánchez Pizjuan, s/n. 41009. Sevilla Tel. 95-4901873. Fax 95-4371284	Público	SI	SI	SI	NO
7. Hospital Universitario V. Rocío Manuel Siurot, s/n. 41013 Sevilla Tel. 95-4248009. Fax 95-438811	Público	SI	SI	SI	SI

ARAGÓN					
<i>Nombre y Dirección del Centro/Unidad</i>	<i>Tipo de Centro</i>	<i>Consulta</i>	<i>Citogenética Postnatal</i>	<i>Citogenética Prenatal</i>	<i>Genética Molecular</i>
8. Hospital Clínico Universitario San Juan Bosco 50009 Zaragoza Tel. 976-556400	Público	SI	SI	NO	NO
9. Hospital Miguel Servet Plaza Isabel la Católica 1 y 3 50009 Zaragoza Tel. 976-354316, 351893	Público	SI	SI	SI	SI
10. Centro de Análisis Genéticos Sta Teresa, 45-47 50006- Zaragoza Tel. 976-556484. Fax 976-556720	Privado	SI	SI	SI	SI

ASTURIAS					
<i>Nombre y Dirección del Centro/Unidad</i>	<i>Tipo de Centro</i>	<i>Consulta</i>	<i>Citogenética Postnatal</i>	<i>Citogenética Prenatal</i>	<i>Genética Molecular</i>
11. Hospital Central de Asturias Celestino Villamil, s/n. 33006 Oviedo Tel. 98-108000. Fax 98-108015	Público	SI	SI	SI	SI

BALEARES					
<i>Nombre y Dirección del Centro/Unidad</i>	<i>Tipo de Centro</i>	<i>Consulta</i>	<i>Citogenética Postnatal</i>	<i>Citogenética Prenatal</i>	<i>Genética Molecular</i>
12. Hospital Son Dureta Avda. Andrea Doria, 55 07014 Palma de Mallorca Tel. 971-175000. Fax 971-175500	Público	SI	SI	SI	NO
13. C. Detección Precoz y C. - Genético Cecilio Melero, 18 07003- Palma de Mallorca Tel. 971-726860. Fax 971-718701	Público	SI	SI	SI	NO

CANARIAS					
<i>Nombre y Dirección del Centro/Unidad</i>	<i>Tipo de Centro</i>	<i>Consulta</i>	<i>Citogenética Postnatal</i>	<i>Citogenética Prenatal</i>	<i>Genética Molecular</i>
14. Hospital Materno Infantil Avda. Marítima, s/n. 35016- Las Palmas Tel. 928-311222	Público	SI	SI	SI	NO
15. Facultad de Medicina Campus de Ofra. Carr La Cuesta Taco 37071 La Laguna. Tenerife Tel. 922-603450. Fax 922-603407	Público	SI	SI	SI	SI

CANTABRIA					
<i>Nombre y Dirección del Centro/Unidad</i>	<i>Tipo de Centro</i>	<i>Consulta</i>	<i>Citogenética Postnatal</i>	<i>Citogenética Prenatal</i>	<i>Genética Molecular</i>
16. Hospital Valdecilla Valdecilla, s/n. 39011 Santander Tel. 942-202520. Fax 942-202720	Público	SI	SI	SI	NO

CASTILLA-LEÓN					
<i>Nombre y Dirección del Centro/Unidad</i>	<i>Tipo de Centro</i>	<i>Consulta</i>	<i>Citogenética Postnatal</i>	<i>Citogenética Prenatal</i>	<i>Genética Molecular</i>
46. Departamento de Pediatría. Instituto de Biología y Genética Molecular (IBGM) Facultad de Medicina Universidad de Valladolid c/ Ramón y Cajal n.º 5 47005 Valladolid Tel. 983-423189. Fax 983-423186	Público	No	No	No	SI

CASTILLA-LA MANCHA					
<i>Nombre y Dirección del Centro/Unidad</i>	<i>Tipo de Centro</i>	<i>Consulta</i>	<i>Citogenética Postnatal</i>	<i>Citogenética Prenatal</i>	<i>Genética Molecular</i>
17. Hospital Nacional de Parapléjicos La Perelada, s/n. 45071 Toledo Tel. 925-269310 Fax 925-216612	Público	SI	SI	SI	SI

CATALUÑA					
<i>Nombre y Dirección del Centro/Unidad</i>	<i>Tipo de Centro</i>	<i>Consulta</i>	<i>Citogenética Postnatal</i>	<i>Citogenética Prenatal</i>	<i>Genética Molecular</i>
18. H.Materno Infantil Vall d'Hebron Vall d'Hebron, 119-129 08035 Barcelona Tel. 93-4272000. Fax 93-4282171	Público	SI	SI	SI	NO
19. H. la Santa Creu i Sant Pau Padre Claret, 167 08025 Barcelona Tel. 93-2919361. Fax 93 2919192	Concertado	NO	NO	NO	SI
20. Hospital Clinic Villaroel, 170 08036 Barcelona Tel. 93-2275400. Fax 93-2275454	Público	SI	SI	SI	SI
21. Hospital San Juan de Dios Carretera Esplugas, s/n. 08034 Barcelona Tel. 93-2532100 -93 2804000 Fax 93-2803626	Concertado	SI	SI	SI	SI
22. Instituto Bioquímica Clínica Mejia Lequerico, s/n. Edificio Mellos, planta basa 08028 Barcelona Tel. 93-2275600. Fax 93-2275668	Público	SI	SI	SI	SI
23. C. Patología Celular y Diag. Prenatal Escoles Pies 73-79, bajos 08017 Barcelona Tel. 93-4186993. Fax 93-4174289	Privado	SI	SI	SI	SI

CATALUÑA (continuación)					
<i>Nombre y Dirección del Centro/Unidad</i>	<i>Tipo de Centro</i>	<i>Consulta</i>	<i>Citogenética Postnatal</i>	<i>Citogenética Prenatal</i>	<i>Genética Molecular</i>
24. Prenatal Diagnosis Casanova 153, 08036 Barcelona Tel. 93-4195656. Fax 93-4196161	Privado	SI	SI	SI	NO
25. Instit. Resercha Oncológica Autovía Casteldefells, Km. 2,7 08907 Hospitalet Tel. 93-3357152. Fax 93-2632251	Privado	NO	NO	NO	SI
26. Consorci Hospitalarl Parc Tauli. Pare Tauli 08208 Sabadell Tel. 93-285400	Concertado	SI	SI	NO	SI
27. Laboratorio Cerba, S.A.E. Plaza San Jaime 3, I-1 08201 Sabadell Tel. 93-7254671. Fax 93-7257508	Privado	SI	SI	SI	NO

EXTREMADURA					
<i>Nombre y Dirección del Centro/Unidad</i>	<i>Tipo de Centro</i>	<i>Consulta</i>	<i>Citogenética Postnatal</i>	<i>Citogenética Prenatal</i>	<i>Genética Molecular</i>
Unidad de Genética Unidad de Prevención de Minusvalías Hospital Materno-Infantil Avda. Damian Tellez Lafuente, s/n. 06010 Badajoz Tel. 924 230400 ext 287, 458 y 459 Fax 924-423690	Público	SI	SI	NO	

GALICIA					
<i>Nombre y Dirección del Centro/Unidad</i>	<i>Tipo de Centro</i>	<i>Consulta</i>	<i>Citogenética Postnatal</i>	<i>Citogenética Prenatal</i>	<i>Genética Molecular</i>
28. H. Materno-Infantil Teresa Herrera Avda. del Pasaje, s/n. 15006 La Coruña Tel. 981-285400	Público	SI	SI	SI	SI
29. Centro Oncológico de Galicia Avda. Monserrat, s/n. 15006 La Coruña Tel. 981 287499. Fax 981-287122	Concertado	NO	NO	NO	SI
30. Hospital General de Galicia & Hospital Gil Casas Galera, s/n. 15705 Santiago de Compostela Tel. 981-570122	Público	?	?	?	?
47. Unidad de Medicina Molecular (INGO) Hospital de Conxo Ramón Baltar, s/n. 15706 Santiago de Compostela Tel. 981 951889. Fax 981 951679	Publico	NO	NO	NO	SI

MADRID					
<i>Nombre y Dirección del Centro/Unidad</i>	<i>Tipo de Centro</i>	<i>Consulta</i>	<i>Citogenética Postnatal</i>	<i>Citogenética Prenatal</i>	<i>Genética Molecular</i>
31. Fundación Jiménez Díaz Avda. Reyes Católicos, 2 28040 Madrid Tel. 91-5446903. Fax 91-5494764	Público	SI	SI	SI	SI
32. Hospital Ramón y Cajal Ctra. Colmenar, Km. 9, 100 28034 Madrid Tel. 91-3368334/3368541. Fax 91-3369016	Público	SI	SI	SI	SI
33. Hospital La Paz Paseo de la Castellana, 261 28046 Madrid Tel. 91-3582600. Fax 91-7291179	Público	SI	SI	SI	SI

MADRID (continuación)					
<i>Nombre y Dirección del Centro/Unidad</i>	<i>Tipo de Centro</i>	<i>Consulta</i>	<i>Citogenética Postnatal</i>	<i>Citogenética Prenatal</i>	<i>Genética Molecular</i>
34. Hospital 12 Octubre Carretera Andalucía, Km. 5,400 28041 Madrid Tel. 91-3908000. Fax 91-4695775	Público	SI	SI	SI	SI
35. Hospital Clínico San Carlos Ciudad Universitaria, s/n. 28040 Madrid Tel. 91-3303258. Fax 91-3303257	Público	SI	SI	SI	SI
36. Hospital de Móstoles C/ Río Júcar, s/n. 28935 Madrid Tel. 91-6243000	Público	SI	SI	SI	NO
48. Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares Dpto. de Biología Molecular Univ. Autónoma de Madrid Facultad de Ciencias C-X Cantoblanco 28049 Madrid Tel. 91 3974868/913974589 Fax 91 734 77 97	Público	NO	NO	NO	SI

MURCIA					
<i>Nombre y Dirección del Centro/Unidad</i>	<i>Tipo de Centro</i>	<i>Consulta</i>	<i>Citogenética Postnatal</i>	<i>Citogenética Prenatal</i>	<i>Genética Molecular</i>
37. Instituto Bioquímica Clínica Apartado correos 61 31100 Espinardo - Murcia Tel. 968-307227/307239 Fax 968-305005	Público	SI	SI	SI	SI

NAVARRA					
<i>Nombre y Dirección del Centro/Unidad</i>	<i>Tipo de Centro</i>	<i>Consulta</i>	<i>Citogenética Postnatal</i>	<i>Citogenética Prenatal</i>	<i>Genética Molecular</i>
38. Hospital Virgen del Camino Irunlarrea, 4 31008 Pamplona Tel. 948-429990. Fax 948-170515	Público	SI	SI	SI	
39 Dpt.Genética. Universidad Navarra Iruiarrea, s/n. 31008 Pamplona Tel. 948-252150. Fax 948-175500	Privado	SI	NO	SI	

C. VALENCIANA					
<i>Nombre y Dirección del Centro/Unidad</i>	<i>Tipo de Centro</i>	<i>Consulta</i>	<i>Citogenética Postnatal</i>	<i>Citogenética Prenatal</i>	<i>Genética Molecular</i>
40. Universitat d'Alicant Campus de Sant Joan Apart. correos 374 03080 Alicante Tel. 97-5903843. Fax 97-5903839	Público	SI	SI	SI	SI
41. Hospital La Fe Avda del Campanar, s/n. 46009 Valencia Tel. 96-3822700. Fax 96-3868789	Público	NO	SI	SI	SI
42. Dpto. Patología. Universidad de Valencia. Avda. Blasco Ibañez, 17 46010 Valencia Tel. 96-3864146. Fax 96-3864173	Público	SI	SI	NO	NO
49. Institut de Genètica Mèdica i Molecular (IGEM) Clínica Virgen del Consuelo c/ Callosa d'Ensarrià, 12. 46007 Valencia Tel. 96 317 78 00/78 21 Fax 96 317 78 70	Privado	SI	SI	SI	SI

P. VASCO					
<i>Nombre y Dirección del Centro/Unidad</i>	<i>Tipo de Centro</i>	<i>Consulta</i>	<i>Citogenética Postnatal</i>	<i>Citogenética Prenatal</i>	<i>Genética Molecular</i>
43. Hospital Civil Basurto C/ Montevideo, s/n. 48013 Bilbao Tel. 94-4416988. Fax 94-4425804	Público	SI	SI	SI	SI
44. Residencia S. Enrique Sotomayor Plaza Cruces, s/n. Baracaldo. Vizcaya Tel. 94-4903100. Fax 94-4992945	Público	SI	SI	NO	NO

RELACIÓN DE PATOLOGÍAS ANALIZADAS A NIVEL MOLECULAR EN LOS CENTROS/UNIDADES DE GENÉTICA MÉDICA

PATOLOGÍAS NEUROLÓGICAS	CENTRO / UNIDAD
Ataxias dominantes (ADCAS)	
SCA1	<u>25, 31, 34,47, 20, 49</u>
SCA2	<u>25, 31, 47, 20, 49</u>
(E de Machado) SCA3	<u>25, 31, 34,47, 20, 49</u>
SCA6	<u>31,47, 20, 49</u>
SCA7	<u>31, 47, 20, 49</u>
SCA8	<u>31, 20, 49</u>
SCA10	<u>20, 49</u>
SCA12	<u>20, 49</u>
Ataxia Friedrich (X25)	<u>21,25,31,41, 46, 47, 20, 49</u>
Atrofia dentato-rubal-palidoluisiana (Dentatorubropalidoluisiana)	<u>31, 34, 20, 49</u>
Atrofia muscular espinal (Werdnig-Hoffmann y Kugelberg-Welander) (SMN)	<u>7, 9, 10, 13, 19, 25, 32, 46, 49, 14</u>
Atrofia muscular espino-bulbar Enfermedad de Kennedy. (AR, exón 1)	<u>25, 34, 46, 20, 49</u>
Demencia frontotemporal (tau) (detección de mutacions) / Parálisis supranuclear progresiva tau (genotipo polimórfico)	<u>20</u>
Distrofia facio-escapulo-humeral	<u>21,41</u>
Distrofias maculares dominantes (gen DS/periferina)	<u>31</u>

Distrofia miotónica de Steinert	<u>3, 7, 9, 10, 19,21, 23, 31, 33, 34, 38, 41, 49, 14</u>
Distonía de Torsión (DYT1)	<u>31, 49</u>
Distrofia muscular de Duchenne/Becker	<u>6, 7, 9, 19, 21,25, 28, 29, 31,33, 34, 37, 39, 41, 49, 14</u>
E. Hirschsprung	<u>25</u>
E. Alzheimer (Presenilina 1, APP, APOE)	<u>47,20</u>
E. Huntington	<u>11, 20, 31, 34, 38, 41, 47, 49</u>
E. Norrie	<u>25, 20,</u>
Neurofibromatosis tipo 1	<u>20, 25, 28, 32</u>
Neuropatía Charcot-Marie-Tooth	<u>21,25, 41,21,47, 49</u>
Análisis de ligamiento de las NF1 y NF2	<u>21</u>
Neuropatía óptica de Leber	<u>47</u>
Neuropatía por sensibilidad a la presión	<u>25, 41,47, 49</u>
Paraplejla espástica familiar	<u>25</u>
Parkinson (Parkin, a-sinucleina)	<u>20,</u>
Retraso mental asociado a la fragilidad tipo FRAXE (FMR2)	<u>20, 31, 49</u>
Retraso Mental (GDI1)	<u>20</u>
Retraso Mental (PAK3)	<u>20</u>
S°. Angelman	<u>21,26, 31, 37, 6, 49, 14</u>
S°. Prader Willi	<u>21,26, 31, 37, 6, 49, 14</u>
S°. Smith-Magenis	<u>47</u>
S°. Rett	<u>47</u>
S°. de Williams-Beuren (LOH, FISH) (ATP7B)	<u>20, 21,31, 37, 47, 49, 14</u>
S X-Frágil (FMR1)	<u>3, 7, 9, 15, 16, 20, 21, 23, 28, 29, 31, 32, 33, 34, 37, 38, 39, 41, 43, 46, 49, 14</u>

PATOLOGÍAS HEMATOLÓGICAS	CENTRO / UNIDAD
Hemofilia A	<u>19, 41, 14</u>
Hemofilia B	<u>19, 14</u>
E. Wiskott-Aldrich	<u>25</u>
Leucemias	<u>3, 6, 9, 15, 17, 28, 31, 32, 34, 38, 39, 47, 47</u>
α-Talasemia	<u>3, 19</u>
β-Talasemia	<u>3, 19</u>
Trombofilia Hereditaria (Mut. G1691A del gen del factor V Leiden) (Mut G20210A del gen de la protrombina)	<u>25, 47, 20,</u>

CÁNCER HEREDITARIO	CENTRO / UNIDAD
Cáncer mama (BCRA1 y BCRA2)	<u>46, 47, 20</u>
CK-19 (Células circulantes, cel epitelial, mama, ovario)	<u>20</u>
GST mu (colon, vejiga)	<u>20</u>
K-RAS (CODON 12, 13)(pulmón, colon, ovario, laringe)	<u>20</u>
PSA (cel. circulantes sangre, ca. próstata)	<u>20</u>
p53 EXONES 4,5,6,7,8 (Pulmón, Mama, Ovario, Endomet.)	<u>20, 6</u>
E. Li-Fraumeni (p53)	<u>31, 47</u>
Feocromocitoma familiar	<u>20</u>
Melanoma familiar (p15, p19,CDK4)	<u>20</u>
Melanoma familiar (p16)	<u>20</u>
MEN1	<u>47, 37, 20, 6</u>
Neoplasia endocrino múltiple MEN2A	<u>25, 47, 37, 20, 6</u>
Neoplasia endocrino múltiple MEN2B	<u>25, 34, 47, 37, 20, 6</u>
Poliposis adenomatosa familiar	<u>32, 47</u>
E. Von Hippel Lindau	<u>47, 20</u>

PATOLOGÍAS METABÓLICAS	CENTRO / UNIDAD
Acidemia glutárica tipo I	<u>22</u>
Acidemia propiónica	<u>48</u>
Adrenoleucodistrofia ligada al X	<u>22</u>
Deficit de Acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (MCAD) (Mutación K304E)	<u>22, 48</u>
Defecto familiar de ApoB	<u>47</u>
Déficit de 21-hidroxilasa	<u>47, 20</u>
Déficit de 11-beta-hidroxilasa	<u>47</u>
Déficit de 17-alfa-hidroxilasa	<u>47</u>
Déficit de 3-beta-hidroxiesteroide-deshidrogenasa	<u>47</u>
Déficit de alfa-1-antitripsina	<u>47, 20</u>
Def. Carnitina Palmitoil Transferasa II (Mutación Y628S)	<u>48</u>
Déficit de GH	<u>47, 20</u>
Déficit de hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cad. larga (LCHAD)	<u>22</u>
Diabetes tipo MODY. (GK, HNF1)	<u>20</u>
E. Gaucher	<u>22, 34</u>
E. de Hurler	<u>22</u>
E. de Morquio B	<u>22</u>
E. Sanfilippo A	<u>22</u>
E. Sanfilippo B	<u>22</u>
E. Tay-Sachs	<u>22</u>
Galactosemia	<u>22</u>
Fenilcetonuria-Fenilalaninemia (PAH)	<u>20, 48</u>
Hiperaldosteronismo primario tipo I	<u>47</u>
Hiperplasia suprarrenal congénita	<u>47, 20</u>
Leucodistrofia Metacromática y pseudodeficiencia Arilsulfatasa A	<u>22</u>
Ligamiento a LDL (Hipercolesterolemia)	<u>47</u>
Sº de insensibilidad a la GH	<u>47</u>

ENFERMEDADES DEL COLÁGENO	CENTRO / UNIDAD
Ehler-Danios	<u>25</u>
Osteogénesis imperfecta	<u>28</u>

OTRAS PATOLOGÍAS	CENTRO / UNIDAD
Azoospermia y oligospermia (Microdeleciones cr. Y)	<u>20, 31, 49</u>
Acondroplasia/Hipocondroplasia (FGFR3)	<u>31, 20, 47, 14</u>
Coroideremia	<u>31</u>
Fibrosis Quística (CFTR)	<u>3, 7, 9, 10, 11, 23, 25, 28, 29, 31, 32, 33, 34, 37, 39, 41, 46, 20, 14</u>
Cistinuria	<u>25</u>
Déficit de Hormona de Crecimiento. (GH)	<u>20</u>
Enfermedad celiaca	<u>46</u>
Enfermedad de Norrie (NDP)	<u>31, 20</u>
Enfermedad de Wilson (ATP7B)	<u>46, 20</u>
Factor V de Leyden	<u>31</u>
Gen de protrombina	<u>31</u>
Gen SRY (Alteraciones del desarrollo sexual)	<u>31, 20, 14</u>
Fiebre Mediterránea Familiar	<u>31</u>
Hemocromatosis (HFE)	<u>31, 39, 47, 20, 49</u>
Hematuria familiar benigna	<u>20</u>
Hipertensión familiar	<u>34</u>
Hiper/Hipotiroidismo familiar. (receptor de TSH)	<u>20</u>
Hipoplasia adrenal congénita	<u>47</u>
Homocistinuria	<u>47</u>
Holoprosencefalia	<u>47</u>
Ligamiento a NPC1	<u>47</u>
Lipofuscinosis Neuronal Ceroida /Batten disease: (CLN1, CLN2, CLN3, CLN8)	<u>20</u>
Nefronoptisis (NPHP1)	<u>20</u>
Panhipopituitarismo	<u>47</u>
Pseudohipoparatiroidismo	<u>47</u>

Poliendrocrinopatía autoinmune tipo 1	<u>47</u>
Poliquistosis renal dominante tipo 1	<u>11, 20, 32, 47</u>
Poliquistosis renal recesiva tipo 2	<u>47, 20</u>
Raquitismo vitamino-D-resistente	<u>31</u>
Resistencias Androgénicas: Síndrome de Morris, Síndrome de Reifenstein (AR exones 2-8)	<u>20</u>
Retinosis pigmentaria	<u>7, 31, 41,43,47</u>
Retinosis pigmentaria ligada al X	<u>31</u>
Retinosis pigmentaria autosómica dominante (genes RHO y RDS)	<u>31</u>
Retinosquiasis	<u>31</u>
Sorderas esporádicas y autosómicas recesivas (Gen de la Conexina 26)	<u>14</u>
Síndrome de Alport (autosómico dominante, autosómico recesivo; ligado al cromosoma X)	<u>20, 47</u>
S. Di George	<u>37, 47, 49</u>

DETERMINACIONES DE METABOLITOS

Enfermedad	Metabolitos	Método	Centro
AminoÁcidopatías Acidurias orgánicas	Aminoácidos	Cromatografía Capa fina. Cromatografía Intercambio Iónico (CII)	48
Ciclo de la urea	Ácido orótico y uracilo	SIM-IE-EM	48
Deficiencia combinada de xantina deshidroge-nasa y sulfito oxidasa	Sulfocisteína	CII	48
Jarabe de arce	a-Cetoácidos de cadena ramificada	CG-EM	48
Hiperfenilalaninemias	Fenilalanina	Fluorométrico	48
Hiperfenilalaninemias	Pterinas	HPLC	48
Homocistinuria Prob. Vasculares Defectos en metabolismo de cobalaminas	Homocisteína total	CII.	48
Tirosinemia tipo I	Succinilacetona	CG-EM	48
Ácidosis láctica congénita Enfermedades mitocondriales Acidurias orgánicas	Lactato y Piruvato	Espectrofotométrico	48
Acidurias orgánicas Enfermedades mitocondriales	Cuerpos cetónicos	Espectrofotométrico	48
Acidurias orgánicas AminoÁcidopatías	Carnitina libre/total	Radioenzimático	48
Acidurias orgánicas	Ácidos grasos de cadena impar	CG-EM	48
Acidurias orgánicas	Ácidos grasos poliinsaturados	CG	48
Aciduria glutárica tipo I	Ácido glutárico Ácido 3-OH-glutárico	CG-SIM-EM CG-SIM-EM	48
Acidemia metilmalónica	Ácido metilmalónico	CG-SIM-EM	48
Def. β-oxidación mitocondrial ácidos grasos	Acilglicinas Acilcarnitinas	CG-EM MALDI-TOF-EM	48
Enf. de Canavan	Ácido N-Acetilaspártico	CG-EM	48
Enfermedades peroxisomales	Ácidos grasos de cadena muy larga. Ácido pristánico. Ácido fitánico Plasmalógenos	CG-EM CG	48
Defectos en el metabolismo de purinas	Purinas	HPLC	48
Defectos en el metabolismo de pirimidinas	Pirimidinas	HPLC	48

DETERMINACIONES ENZIMÁTICAS

Enfermedad	Determinaciones enzimáticas	Método	Centro
Aciduria 3-Hidroxi metilglutárica	3-HMG-CoA Liasa	[14C] HMG-CoA	48
Acidemia isovalérica	Vía oxidativa del Isovalerato	Incorp. 14C-Isoval	48
Ácidosis láctica	Piruvato Carboxilasa	NaH ¹⁴ CO ₃	48
Acidemia metilmalónica	Mutasa Vía oxidativa Propionato	14C-MMACoA Incorp. 14C-Prop ±OHCBL	48
Acidemia propiónica	Propionil-CoA Carboxilasa (PCC) Vía oxidativa Propionato	NaH ¹⁴ CO ₃ Incorp. 14C-Prop	48
Citrulinemia. Aciduria Argininsuccínica	Vía degradativa Citrulina	[14C]-Citrulina	48
Def. Cetolisis	Acetoacetyl-CoA tiolasa. SuccinilCoA transferasa Citrato Sintasa	Espectrofotométrico	48
Def. Biotinidasa	Biotinidasa	Espectrofotométrico	48
Def. Holocarboxilasa Sintetasa	Holocarboxilasa Sintetasa	NaH ¹⁴ CO ₃	48
Def. Lipoamida deshidrogenasa (E3)	Lipoamida Deshidrogenasa	Espectrofotométrico	48
Def. β-oxidación ácidos grasos	Carnitina Palmitoil Transferasa I y II	14C Carnitina	48
Hiperfenilalaninemia (Def. DHPR)	DHPR	Espectrofotométrico	48
Jarabe de Arce	Vía oxidativa Leucina	[1-14C] Leucina	48
Metilcrotonilglicinuria	Metilcrotonil-CoA Carboxilasa Vía oxidativa del Isovalerato	NaH ¹⁴ CO ₃ Incorp. 14C-Isoval	48
Tirosinemia tipo I	δ-Aminolevulínico Deshidratasa	Espectrofotométrico	