

Consulta de genética clínica y diagnóstico genético prenatal

S. García-Miñaur

Sección de Genética Clínica, Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM), Hospital Universitario La Paz, Madrid
Unidad 753, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Instituto de Salud Carlos III, Madrid



Resumen

A pesar del auge actual de la genética, los aspectos asistenciales prácticos no son del todo bien conocidos. La gran variedad de patologías, la peculiaridad de las pruebas genéticas, el impacto que la anomalía o la enfermedad puede tener en otros miembros de la familia, los conflictos éticos y la incertidumbre que a menudo se genera suponen un desafío constante para los profesionales sanitarios que atienden a estas familias. Este artículo pretende dar una visión breve pero precisa de la práctica asistencial en genética clínica.

Abstract

Despite the current rise of genetics, the practical clinical aspects are not very well known. The wide range of pathologies, the peculiarities of genetic testing, the impact that the anomaly or disease could have on other family members, the ethical conflicts and the uncertainty that is often generated pose a constant challenge for healthcare professionals serving these families. This article aims to give a brief but accurate vision of the practical aspects in clinical genetics.

Palabras clave: Genética clínica; Asesoramiento genético; Consentimiento informado; Diagnóstico prenatal.

Key words: Clinical genetics; Genetic counselling; Informed consent; Prenatal diagnosis.

Pediatr Integral 2014; XVIII (8): 507-514

Introducción

Caso clínico

Lactante de dos meses de edad que ingresa en UCIP en insuficiencia cardíaca debida a una miocardiopatía dilatada. Es el primer hijo de padres sanos, no consanguíneos, sin otros antecedentes médicos familiares que reseñar. Se solicitan pruebas complementarias para descartar una enfermedad metabólica o infecciosa, y valoración por genética clínica. La exploración física en condiciones habituales en UCIP (sedado, con vías parenterales,

maskarilla de CPAP, etc.) resulta bastante inespecífica y los rasgos faciales difíciles de valorar. Se solicita cariotipo y se almacena muestra de ADN para posibles estudios genéticos, en espera de los resultados de las pruebas solicitadas y de su evolución. Durante el ingreso presenta una crisis convulsiva parcial. Evoluciona favorablemente y es dado de alta varias semanas más tarde.

Tres meses más tarde acude a la consulta de genética clínica para revisión. El cariotipo ha sido normal. La madre refiere que un mes antes presentó crisis convulsivas generalizadas

que se repitieron durante 24 horas. Se inició tratamiento anti-convulsivo e ingresó para estudio en otro hospital. Se ha realizado EEG y RM craneal con resultados normales.

En esta ocasión llaman la atención los rasgos faciales (cejas rectas, hipoplasia del tercio medio de la cara, ojos discretamente hundidos), muy sugestivos de síndrome de microdelección 1p36, no detectable en un cariotipo convencional. El estudio genético dirigido mediante técnicas de FISH (Hibridación In Situ con Fluorescencia) y MLPA (Amplificación Múltiple

con sondas *-Probes-* de Ligamiento confirman el diagnóstico. La miocardiopatía, habitualmente del tipo no compactada, y las crisis convulsivas son manifestaciones típicas de esta anomalía cromosómica. Se informa a los diferentes especialistas que atienden a este niño y se organiza el seguimiento de forma conjunta.

El estudio de ambos progenitores muestra que el padre es portador de una translocación equilibrada submicroscópica entre las regiones cromosómicas 1pter y 12qter. Al tratarse de fragmentos cromosómicos de tamaño reducido, la probabilidad de una gestación viable con una dotación cromosómica desequilibrada es muy alta y se estima en 40%. Está indicado, por tanto, el diagnóstico prenatal o el diagnóstico genético preimplantación.

El estudio de los abuelos paternos es normal, lo que indica que se trata de una anomalía cromosómica nueva en el padre, sin repercusiones para sus otros dos hermanos y otros familiares.

Este caso ilustra algunas de las particularidades de la práctica de la genética clínica que se exponen a continuación.

Genética médica y genética clínica

A pesar de que ambos términos se emplean indistintamente, la **genética médica** se define como “la ciencia que estudia la variación y la herencia biológica, aplicada a la salud y a la enfermedad”, y la **genética clínica** como “la parte de la genética médica que se ocupa del diagnóstico, prevención y manejo de los trastornos genéticos”⁽¹⁾.

La consulta de genética clínica es, por tanto, la vía de acceso a un servicio de genética médica que incluye los laboratorios donde se realizan estudios genéticos (de citogenética, genómica, genética molecular y genética bioquímica), con fines diagnósticos o predictivos. El genetista clínico es, por definición, “un médico que se encarga del diagnóstico, atención y seguimiento de pacientes con enfermedades genéticas”⁽²⁾.

Tabla I. Indicaciones para referir un paciente a una consulta de genética clínica

- Enfermedades o trastornos genéticos de herencia mendeliana (autosómica dominante, recesiva o ligada al cromosoma X)
- Anomalías cromosómicas
- Anomalías congénitas, tanto sindrómicas como no sindrómicas
- Displasias esqueléticas
- Anomalías craneofaciales: hendiduras oro-faciales, craneosinostosis
- Déficit cognitivo, especialmente si es familiar o se asocia a anomalías congénitas y/o a rasgos dismórficos
- Enfermedades neurológicas con base genética establecida: neurofibromatosis tipo 1, esclerosis tuberosa, distrofias musculares (Duchenne y Becker, distrofia miotónica), enfermedades degenerativas (Huntington, ataxia espinocerebelosa, Charcot Marie Tooth), demencia familiar (Alzheimer precoz, CADASIL)
- Trastornos cardiovasculares familiares: miocardiopatías, canalopatías (QT largo, Brugada, etc.)
- Enfermedades renales: poliquistosis renal del adulto, enfermedad de Alport, etc.
- Trastornos endocrinológicos: trastornos del crecimiento, ambigüedad genital, etc.
- Trastornos del tejido conectivo: alteraciones de la fibrilina (Marfan) y del colágeno (Ehlers-Danlos)
- Hipoacusia
- Enfermedades oftalmológicas: amaurosis congénita de Leber, retinitis pigmentosa, etc.
- Enfermedades metabólicas: mitocondriales, deficiencia de ornitina transcarbamilasa (OTC), etc.
- Enfermedades por depósito: hemocromatosis, etc.
- Enfermedades dermatológicas: displasias ectodérmicas, ictiosis congénita, etc.
- Enfermedades hematológicas: anemia de Fanconi, etc.
- Historia familiar de cáncer o de enfermedades que predisponen al desarrollo de cáncer (neurofibromatosis tipo 2, von Hippel Lindau)
- Infertilidad (abortos de repetición)
- Consanguinidad

Asesoramiento genético

El asesoramiento genético* es la actividad fundamental de la genética clínica. Se define como “el proceso por el que pacientes o familiares con riesgo de padecer una anomalía o enfermedad hereditaria son asesorados sobre sus consecuencias, sobre la probabilidad de desarrollarla o transmitirla, y sobre la forma en que esta se puede prevenir, evitar o mejorar”⁽³⁾.

* El término consejo genético es una traducción poco afortunada del término anglosajón *genetic counselling*. *Counselling* significa realmente asesoramiento más que consejo, que se dice *advice*. Además, uno de los requisitos fundamentales de esta intervención es respetar la autonomía del individuo, sin influir en su decisión. Por eso, resulta más correcto emplear el término asesoramiento genético.

El asesoramiento genético incluye los siguientes aspectos⁽⁴⁾:

- Aspectos clínicos y diagnósticos (incluyendo la solicitud e interpretación de los resultados de las pruebas genéticas).
- Documentación de la historia familiar y elaboración del árbol familiar o pedigrí.
- Identificación del patrón de herencia y estimación de riesgo.
- Comunicación y empatía con el usuario.
- Información sobre alternativas e intervenciones posibles.
- Apoyo durante y después del proceso de toma de decisión.

El asesoramiento genético es un acto médico. La Sociedad Europea de Genética Humana (ESHG) establece que “los servicios de genética

deben realizarse bajo la responsabilidad de un médico debidamente formado”, y que “gran parte del asesoramiento de problemas relativamente comunes, tales como el riesgo elevado de anomalías cromosómicas y la evaluación preliminar de una posible predisposición a desarrollar cáncer hereditario en una familia, puede llevarse a cabo por personal no médico formado para este fin⁽⁵⁾, reconociendo la función del **asesor genético**, que se ha convertido en una figura imprescindible en los servicios de genética médica del resto de los países desarrollados⁽⁶⁾.

Dicho de un modo más sencillo, la genética clínica pretende ayudar a personas o familias con una enfermedad o un trastorno genético determinado a planificar su familia y a llevar una vida lo más normal posible.

Indicaciones para referir un paciente a una consulta de genética clínica

En principio, cualquier persona afectada o con un antecedente familiar de anomalía congénita, enfermedad o trastorno con una base genética conocida, puede necesitar ser valorada en una consulta de genética clínica. La tabla I incluye las principales indicaciones o motivos de consulta.

Los pacientes son habitualmente referidos por especialistas de diferentes especialidades médicas y quirúrgicas, tanto pediátricas como del adulto, o por su médico de Atención Primaria, por el antecedente de un trastorno genético determinado en la familia, para conocer si existe algún riesgo en una futura gestación y la forma de evitarlo.

La valoración dismorfológica puede resultar particularmente útil y valiosa en casos con anomalías congénitas múltiples, retraso psicomotor o autismo, talla baja y ambigüedad genital, orientando el diagnóstico clínico y el estudio genético⁽⁷⁾.

El proceso de la consulta de genética clínica

El proceso es similar al de cualquier otra consulta médica, aunque debido a la gran variedad de enfermedades o trastornos genéticos que acuden a la consulta y a la rapidez de los avances en genética, suele ser necesario realizar un trabajo adicional antes y después de la visita (Tabla II).

A veces, los propios pacientes desconocen el motivo exacto por el que han sido enviados a la consulta y lo que pueden esperar de la misma. Puede ser muy útil adjuntar una hoja informativa

Tabla II. Proceso asistencial de una consulta de genética clínica

Pre-consulta

- Revisión de la documentación médica aportada y de la historia clínica, si procede
- Estudio del caso y actualización de conocimientos
- Gestiones previas (posibilidad de realización de pruebas genéticas, coste, plazo de resultados, tasa de detección de mutaciones, etc.)

Consulta

- Anamnesis detallada: antecedentes familiares y personales, elaboración de árbol familiar con tres generaciones, resultados de pruebas complementarias previas, evidencia de confirmación diagnóstica, problemas asociados y evolución
- Exploración, si el caso lo requiere, documentando por escrito y mediante fotografía los hallazgos relevantes
- Impresión diagnóstica y comunicación de la misma
- Solicitud de pruebas genéticas y/o exploraciones complementarias
- Estimación de riesgo genético e información sobre opciones reproductivas, con entrega de hojas informativas (tipo de herencia, diagnóstico prenatal, etc.)
- Establecimiento del plan a seguir

Post-consulta

- Gestiones correspondientes: estudiar el caso con la nueva información obtenida, consultar la literatura médica y recabar información clínica adicional, si procede; gestionar la solicitud de pruebas genéticas y el envío de muestras
- Elaboración de un informe detallando los hallazgos relevantes, impresión diagnóstica (tanto si se sospecha como si no se logra reconocer un diagnóstico concreto), implicaciones médicas y reproductivas, y el plan de acción; envío de informe al paciente y al médico que lo refiere

Consulta posterior de revisión

- Revisión con resultados (comentar implicaciones, necesidad de estudio familiar, interconsulta a otros especialistas, programar seguimiento, etc.)
- Si resultado normal y no precisa seguimiento: alta y cierre del episodio
- Revisión programada de seguimiento, tanto si se ha logrado establecer el diagnóstico de un trastorno genético con necesidades médicas y educativas específicas, como si no se ha logrado, para valorar el caso a la luz de posibles nuevos datos clínicos, avances del conocimiento científico o de la disponibilidad de nuevas pruebas genéticas

ACERCA DE SU CITA EN LA CONSULTA DE GENÉTICA CLÍNICA

En esta consulta atendemos a personas o familias con anomalías congénitas, retraso del desarrollo psicomotor, **enfermedades raras** o poco frecuentes y cualquier otra enfermedad hereditaria, enviadas por otros especialistas para valoración y estudio genético.

Habitualmente la familia quiere saber:

- Si este problema tiene un diagnóstico concreto
- Si existe alguna prueba que lo confirme
- Cuál va ser su evolución y si pueden surgir otros problemas
- Por qué ha ocurrido
- Cuál es la probabilidad de que vuelva a suceder en una próxima gestación y si existe algún modo de evitarlo (lo que se conoce como **asesoramiento genético**)

La primera consulta suele tener una duración aproximada de 30-45 minutos en la que:

- Se elabora un árbol familiar genético y se solicitan detalles médicos de otros familiares. Es importante que aporten informes médicos e intenten averiguar con antelación la existencia de otros familiares con el mismo o similar problema.
- Suele ser preciso explorar al paciente y, en algunos casos, a otros familiares.
- Habitualmente se toman fotografías, con la correspondiente autorización del paciente o de su familia, para documentar los hallazgos de la exploración.
- Si se consigue establecer un diagnóstico concreto, se explican las posibles implicaciones y los pasos a

seguir. **A menudo no es posible establecer un diagnóstico concreto.**

- Cuando se considera indicado, se solicitan pruebas genéticas por medio de un análisis de sangre. Dependiendo de cada caso, los resultados de estas pruebas pueden tardar semanas o meses.
- La familia puede hacer las preguntas que considere necesarias y que les permita tomar sus propias decisiones. Nuestra labor no es decidir por ellos, sino proporcionar la información precisa para que tomen la decisión que mejor se ajuste a su forma de ser y de pensar.

Al final de la consulta se acuerda el plan a seguir:

- Concertar una próxima cita para comentar los resultados de las pruebas que se vayan a realizar y/o valorar la evolución del paciente
- Esperar a que sea la propia familia o el paciente quien contacte con nosotros más adelante para una nueva consulta

Una o dos semanas más tarde se envía un informe por correo que resume las conclusiones y el plan decidido. También se envía una copia al médico que solicitó la consulta.

Si algún aspecto no hubiese quedado claro no dejen de ponerse en contacto con nosotros para resolver sus dudas.

Si por cualquier motivo no pudiesen acudir a la consulta, les rogamos que nos informen con antelación para citar a otra persona en lista de espera.

que lo explique (Anexo 1), al entregar o enviar la cita por correo.

Particularidades asistenciales de la genética clínica

1) La naturaleza peculiar de las pruebas genéticas

Las pruebas genéticas no son como las pruebas bioquímicas, que proporcionan un resultado paramétrico más o menos inequívoco, y del que habitualmente se espera una acción médica si este no es favorable. Las pruebas genéticas se basan habitualmente en la identificación de un cambio, alteración o **mutación** en un fragmento o en la secuencia de ADN de un gen determinado, cuyo significado puede resultar difícil de interpretar.

Además, algunos trastornos genéticos pueden presentar lo que se conoce como **heterogeneidad genética** (alteraciones en diferentes genes pueden producir un mismo cuadro clínico o fenotipo) y **heterogeneidad clínica** (alteraciones en un mismo gen pueden producir cuadros clínicos o fenotipos diferentes). Distintos pacientes con la misma alteración o mutación en un gen causante de un trastorno genético determinado, pueden presentar diferentes grados de gravedad dentro de su misma enfermedad (**expresividad variable**). En algunos casos, personas portadoras de una alteración o mutación claramente patógena en otros miembros de su familia no desarrollan ninguna manifestación de la enfermedad (**penetrancia reducida**), pudiendo, sin embargo, transmitirla a sus descendientes.

También puede suceder que una prueba genética, por limitaciones de la propia técnica, no logre identificar una alteración o mutación en el gen correspondiente, sin que ello cuestione el diagnóstico clínico ni las posibles intervenciones médicas recomendadas.

Las **pruebas presintomáticas**, que confirman el diagnóstico de un trastorno genético antes de que aparezcan los síntomas (p. ej. enfermedad de Huntington), y las **pruebas predictivas**, que detectan la presencia de una alteración genética asociada a la pre-

disposición a desarrollar un problema médico determinado (p. ej. las alteraciones o mutaciones en el gen *BRCA1* que predisponen al desarrollo de cáncer de mama y de ovario), plantean una serie de problemas éticos y personales, en ocasiones, difíciles de predecir.

El desarrollo de nuevas tecnologías como la *secuenciación masiva*, y la posibilidad de encontrar *hallazgos incidentales* o *fortuitos* (es decir, alteraciones detectadas de forma casual, no relacionadas con la enfermedad o el trastorno genético que indicó el estudio, pero que pueden tener implicaciones relevantes para la salud del paciente y de sus familiares) plantea nuevos retos, tanto al profesional como al paciente, y hace aún más necesario un asesoramiento genético adecuado, así como la obtención de un consentimiento informado.

2) La atención no se limita al paciente sino que puede implicar a toda su familia

A menudo la actuación va más allá del paciente que consulta por primera vez e implica a otros familiares. En este sentido, cruza grupos de edades y especialidades médicas. Como en el caso expuesto en la introducción, una vez confirmado el diagnóstico y una vez realizado el correspondiente asesoramiento genético, puede ser necesario organizar y coordinar el seguimiento médico para el paciente entre varios especialistas, y el diagnóstico prenatal, para los padres, en una próxima gestación.

Es habitual que otros familiares acudan a consulta para conocer la probabilidad de desarrollar un problema similar al diagnosticado en el paciente. La coordinación de la atención a toda la familia evita la repetición inútil de pruebas diagnósticas y supone una mejor utilización de los recursos sanitarios.

3) La necesidad de una estrecha colaboración entre la clínica y el laboratorio

Es fundamental una buena coordinación y colaboración entre el genetista clínico y los especialistas de citogenética, genómica, genética molecular y

genética bioquímica de los diferentes laboratorios de un servicio de genética médica, tanto para orientar las pruebas genéticas correspondientes como para interpretar sus resultados. A veces, es necesario revisar la interpretación de un hallazgo, considerado inicialmente de significado incierto, a la vista de la evolución del paciente y del avance del conocimiento científico.

4) La necesidad de colaboración con otras especialidades médicas

Los pacientes con anomalías congénitas o enfermedades genéticas requieren a menudo ser atendidos por varios especialistas que se ocupan de aspectos asistenciales concretos de su especialidad, pero que no siempre tienen una visión global del impacto de la enfermedad en el paciente y su familia. La comunicación entre los distintos especialistas implicados y la coordinación de la supervisión médica supone una mejora en la atención de estos pacientes. El genetista clínico está en una situación privilegiada para realizar esta función. Esto es especialmente relevante en el caso de las llamadas enfermedades raras, la mayoría (80%) de las cuales tiene una causa genética⁽⁸⁾ y cuya baja frecuencia y gran diversidad dificultan que cualquier médico cuente con experiencia clínica suficiente para tratarlas.

5) Aspectos éticos

El asesoramiento genético debe basarse en el respeto al principio de autonomía del paciente, incluido su derecho a “no saber”. Por este motivo, cualquier prueba genética debe contar con su correspondiente consentimiento informado^(9,10).

Las pruebas genéticas en menores o en personas no capacitadas para otorgar su consentimiento informado requieren especial consideración. La razón fundamental para la realización de una prueba genética debe ser siempre el beneficio directo del paciente. Se desaconsejan los estudios de portadores sanos en menores. También se desaconsejan las pruebas presintomáticas y predictivas de enfermedades o trastornos genéticos de aparición en la

edad adulta, a menos que esté indicado y se pueda realizar una intervención preventiva (p. ej. la tiroidectomía en un menor portador de una alteración o mutación en el gen *RET* causante de carcinoma medular de tiroides en un progenitor). Es preferible demorar la prueba hasta que el menor sea suficientemente maduro para conocer el motivo del estudio y sus posibles repercusiones⁽¹¹⁾.

Atender a diferentes miembros de una misma familia se presta a que surjan problemas de confidencialidad. En principio, es responsabilidad del propio paciente informar a otros miembros de su familia de la existencia de la enfermedad o del trastorno genético. Si se niega a ello, se puede crear un conflicto entre el derecho del paciente a la confidencialidad y el deber del médico de proteger a otros miembros de la familia, que podrían beneficiarse de la información y de una posible intervención preventiva.

6) La importancia de la comunicación y del componente psicológico

La propia naturaleza del asesoramiento genético y el respeto a la autonomía del paciente exigen un esfuerzo por parte del genetista clínico y del asesor genético para explicar y transmitir conceptos que pueden resultar poco familiares y difíciles de comprender, empleando términos sencillos y evitando los tecnicismos. La incertidumbre que produce un resultado de significado incierto puede añadir complejidad a la situación. Se requiere una formación específica, experiencia profesional, habilidades de comunicación, empatía y tiempo. Es preciso identificar las prioridades del paciente y atenderlas en el mismo orden en el que él las va planteando.

El asesoramiento debe ser no-directivo, debe informar sobre las alternativas posibles de un modo neutral, evitando emitir juicios de valor, y respetando y apoyando siempre la decisión del paciente. Se trata de ayudar al paciente o a su familia a tomar la decisión más adecuada, de acuerdo con su forma de ser y pensar.

Dada la complejidad psicológica de las pruebas presintomáticas y predictivas, puede ser muy útil contar con la colaboración de un psicólogo clínico.

Diagnóstico prenatal

La explicación detallada de las diferentes modalidades de diagnóstico prenatal excede la brevedad de este artículo y puede consultarse en la bibliografía recomendada⁽¹²⁾. Los procedimientos invasivos habituales de diagnóstico prenatal para la detección de enfermedades o trastornos monogénicos y de anomalías cromosómicas en el feto incluyen la amniocentesis y la biopsia de vellosidad corial (BVC) y, más raramente, la cordocentesis. Como indicación principal de amniocentesis o de BVC para la detección de aneuploidias, la edad materna avanzada ha sido progresivamente sustituida por el riesgo elevado, estimado mediante el empleo combinado de marcadores séricos maternos y ecográficos, como el grosor del pliegue nucal⁽¹³⁾. El desarrollo de procedimientos no invasivos, como la detección de ADN libre fetal circulante en sangre materna, limitado en la actualidad a la identificación del sexo fetal en trastornos de herencia ligada al cromosoma X y de ciertas aneuploidias, resulta muy prometedor y podría convertirse en un futuro no muy lejano en el método de elección.

Por otro lado, la facilidad de obtención de muestras para la realización de estas pruebas entraña el riesgo de que se realicen de forma rutinaria y automática, sin que las mujeres estén debidamente informadas ni sean plenamente conscientes de sus posibles resultados y consecuencias. Con el fin de asegurar que la oferta de servicios de diagnóstico prenatal reúne los requisitos necesarios para permitir a los futuros padres a tomar una “decisión informada”, se ha publicado recientemente una guía de actuación o recomendaciones, elaborada por especialistas europeos y avalada por la ESHG⁽¹⁴⁾.

Por último, el diagnóstico genético preimplantación, basado en técnicas de reproducción asistida (fecundación *in vitro*), es otra opción disponible ante

un riesgo genético elevado. Sus limitaciones actuales incluyen una reducida tasa de éxito y la restricción de su oferta a casos muy seleccionados como parte de las prestaciones del sistema sanitario público de nuestro país.

Marco legal de la genética médica en España

La genética no existe como especialidad sanitaria en España. El Ministerio de Sanidad hizo público un Informe de la Dirección General de Ordenación Profesional en junio de 2012 donde se incluye a la Genética Clínica como especialidad troncal, dentro del Tronco de laboratorio y diagnóstico clínico.

La Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica establece los principios para garantizar la integridad de la personas y la protección de la dignidad e identidad del ser humano en cualquier investigación biomédica, así como en la realización de análisis genéticos, el tratamiento de datos genéticos de carácter personal y de las muestras biológicas de origen humano que se utilicen en investigación. Esta ley establece que “la libre autonomía de la persona es el fundamento del que se derivan los derechos específicos a otorgar el consentimiento y a obtener la información previa”. A pesar de estar claramente orientada a la investigación, menciona expresamente los aspectos fundamentales del asesoramiento genético⁽¹⁵⁾.

La falta del reconocimiento de la especialidad de genética y la escasa organización de los servicios de genética médica en nuestro país constituyen los principales obstáculos para garantizar que la incorporación de los avances de la genética al terreno asistencial se realicen de forma segura, eficaz y ética, tal y como recomienda la OMS⁽¹⁶⁾.

Nota: Muy recientemente, y con posterioridad a la entrega del manuscrito original de este artículo, se ha producido el reconocimiento de la especialidad de “genética clínica” (B.O.E. 6 agosto 2014) como una especialidad pluridisciplinar integrada en el Tronco de Laboratorio y Diagnóstico Clínico.

Agradecimientos

A mis compañeros de las secciones de genómica y de genética clínica del INGEMM, por sus comentarios a una versión anterior de este artículo.

Bibliografía

1. McKusick VA. Mendelian Inheritance in Man. 12th ed. Johns Hopkins University Press: Baltimore 1998.
2. Nussbaum RL, McInnes BR, Willard HF. Thomson and Thomson's Genetics in Medicine. 6th ed. WB Saunders Elsevier: New York 2001, p2.
3. Harper PS. Practical genetic counselling. 6th ed. Arnold: London 2003, p3.
4. Harper PS. Practical genetic counselling. 7th ed. Arnold: London 2010, p3-4.
5. Provision of genetic services in Europe: current practices and issues. Recommendations of the European Society of Human Genetics. Eur J Hum Genet. 2003; 11 (suppl 2): S2-S4.
6. Skirton H, Lewis C, Kent A, Kosztolanyi G, Goetz P, Hodgson S et al. Core competence in Genetics for Health Professionals in Europe. [www.eurogenet.org/unit6/ y https://www.eshg.org/139.0.html].
7. Toriello HV. Role of the dysmorphic evaluation in the child with developmental delay. Pediatr Clin North Am. 2008; 55(5): 1085-98.
8. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, Ministerio de Sanidad y Política Social. Estrategia en Enfermedades Raras del Sistema Nacional de Salud. 2009.
9. McNally E, Cambon-Thomson A. Ethical, legal and social aspects of genetic testing: research, development and clinical applications. 15-61. European Commission. Community Research, Brussels 2004.
10. Ley de Investigación Biomédica. Ley 14/2007, de 3 de julio.
11. European Society of Human Genetics. Genetic testing in asymptomatic minors: Recommendations of the European Society of Human Genetics. Eur J Hum Genet. 2009; 17: 720-1.
12. Nussbaum RL, McInnes BR, Willard HF. Thomson and Thomson's Genetics in Medicine. 7th ed. Saunders Elsevier: New York 2007, pp 443-459.
13. Guía de práctica clínica: Diagnóstico prenatal de los defectos congénitos. Cribado de anomalías cromosómicas. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), noviembre 2010.
14. Skirton H, Goldsmith L, Jackson L et al. Offering prenatal diagnostic tests: European guidelines for clinical practice. Eur J Hum Genet. 2014; 22: 580-6.
15. Ley de Investigación Biomédica. Ley 14/2007, de 3 de julio.
16. WHO/HGN/WG. World Health Organization. Statement of the WHO Expert Consultation on New Developments in Human Genetics.000.3.2000.

Bibliografía recomendada

Textos de referencia

- Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. Thomson and Thomson Genetics in Medicine. 7th edition. Saunders Elsevier 2007.

Excelente texto que explica los principios básicos de la genética, integrando las novedades más recientes de la genética molecular y de la biología del desarrollo, de forma muy didáctica y con una orientación muy clínica.

- Jones KL, Jones MC, Del Campo M. Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation. 7th edition. Elsevier Saunders 2013.

Catálogo ilustrado de los principales trastornos genéticos dismorfológicos, describiendo sus manifestaciones más características y facilitando con ello establecer el diagnóstico clínico y orientar el estudio genético correspondiente.

- Harper PS. Practical genetic counselling. 7th edition. Arnold 2010.

Texto clásico que aborda tanto aspectos del propio proceso del asesoramiento genético como la estimación de riesgo en grupos de patologías como la hipoacusia y situaciones como la consanguinidad.

Online

- Asociación española de genética humana (AEGH): <http://www.aegh.org/>.
- *Orphanet*: <http://www.orpha.net/>.
- Sociedad española de genética clínica y dismorfología (SEGCD): <http://www.segcd.org/>.
- Sociedad europea de genética humana (ESHG): <https://www.eshg.org/>.



Cuestionario de Acreditación

A continuación, se expone el cuestionario de acreditación con las preguntas de este tema de *Pediatría Integral*, que deberá contestar "on line" a través de la web: <http://www.sepeap.org>.

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

Consulta de genética clínica y diagnóstico genético prenatal

1. **¿Cuál de los siguientes aspectos está incluido en el asesoramiento genético?**
 - a. Aspectos clínicos y diagnósticos.
 - b. Elaboración de un árbol genealógico (pedigrí).
 - c. Información sobre alteraciones e intervenciones posibles.
 - d. Identificación del patrón de herencia.
 - e. Todos los anteriores están incluidos en el asesoramiento genético.
2. **El concepto de heterogeneidad genética, aplicado a algunos trastornos genéticos, hace referencia al hecho de que:**
 - a. Alteraciones en un mismo gen pueden producir cuadros clínicos o fenotipos diferentes.
 - b. Alteraciones en diferentes genes pueden producir un mismo cuadro clínico o fenotipo.
 - c. Una misma alteración o mutación en un gen causante de un trastorno genético determinado puede determinar diferentes grados de gravedad en diferentes pacientes.
 - d. Personas portadoras de una alteración o mutación claramente patógena en otros miembros de su familia no desarrollan ninguna manifestación de la enfermedad, pudiendo, sin embargo, transmitirla a sus descendientes.
3. **¿Cuál de las siguientes afirmaciones es falsa?**
 - a. La identificación de un cambio, alteración o mutación en un fragmento o en la secuencia de ADN de un gen determinado no siempre es fácil de interpretar.
 - b. Algunos sujetos con una alteración o mutación claramente patógena pueden no desarrollar ninguna manifestación de la enfermedad.
 - c. Las pruebas genéticas presintomáticas son aquellas que detectan una alteración genética asociada a la predisposición a desarrollar un problema médico determinado.
 - d. Las nuevas tecnologías, como la secuenciación masiva, conllevan la posibilidad de encontrar hallazgos fortuitos, frecuentemente difíciles de interpretar.
 - e. A veces, es necesario revisar la interpretación de un hallazgo, considerado inicialmente de significado incierto, a la vista de la evolución del paciente y del avance del conocimiento científico.
4. **La valoración dismorfológica puede ser útil en la orientación diagnóstica y del estudio genético en las siguientes situaciones, excepto:**
 - a. Talla baja.
 - b. Anomalías congénitas múltiples.
 - c. Retraso psicomotor.
 - d. Ambigüedad genital.
 - e. Leucemia linfóide.
5. **¿Cuál de las siguientes afirmaciones en relación con el diagnóstico prenatal es falsa?**
 - a. Los procedimientos invasivos más habituales en el diagnóstico prenatal de enfermedades monogénicas y cromosómicas son: la amniocentesis y la biopsia de vellosidades coriales.
 - b. Estudios recientes indican que la detección de ADN libre fetal circulante en sangre materna carece de fiabilidad y, por tanto, de utilidad diagnóstica.
 - c. Marcadores ecográficos fetales, como la presencia de pliegue nucal, pueden ser de utilidad para sospechar alteraciones genéticas y para indicar procedimientos diagnósticos más invasivos.
 - d. Los estudios de diagnóstico prenatal solo deben llevarse a cabo previa información a las madres de los riesgos y consecuencias de los posibles resultados obtenidos.
 - e. El diagnóstico genético preimplantación presenta todavía numerosas limitaciones.