

Diagnóstico genético prenatal y consejo genético

A. González-Meneses López

Unidad de Dismorfología. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla



Resumen

El importante avance de la genética está permitiendo la oportunidad de realizar diagnósticos cada vez más precisos de enfermedades de base genética. El *array CGH* permite la identificación rápida y precisa de numerosas alteraciones cromosómicas, mientras que la secuenciación simultánea de diferentes genes permite, mediante el exoma clínico o los paneles de genes, diagnosticar de forma rápida y precisa alteraciones monogénicas con mucha mayor facilidad. Esto supone un reto para el pediatra, que debe identificar en las familias a las que atiende enfermedades genéticas, ofreciendo la posibilidad de establecer un diagnóstico genético preciso y un adecuado riesgo de recurrencia. Adicionalmente, los estudios prenatales nos facilitan llegar a un diagnóstico preciso de diferentes alteraciones, aun antes del nacimiento del niño, pudiendo realizarse estudios tanto en tejidos fetales (amniocentesis) como en ADN fetal en sangre materna, minimizando así los riesgos.

Abstract

Increasingly accurate diagnoses of genetic based diseases are being possible due to advances in genetics. CGH arrays allow rapid and precise identification of chromosomal abnormalities while gene sequencing through clinical exomes or gene panels, may be the easiest approach to diagnose monogenic abnormalities. This is challenging for pediatricians who must identify genetic diseases in the families looked after, hence offering the possibility of establishing a precise genetic diagnosis and an adequate recurrence risk. Additionally, prenatal studies allow an accurate diagnosis even before the child is born, where studies may be performed both in fetal tissues (amniocentesis) and in maternal blood (free fetal DNA), minimizing risks.

Palabras clave: Consejo genético; *Array CGH*; Diagnóstico prenatal; Exoma clínico; Amniocentesis; Riesgo de recurrencia.

Key words: Genetic counseling; *CGH array*; Prenatal diagnosis; Clinical exome; Amniocentesis; Recurrence risk.

Introducción

En los últimos años, estamos viviendo un claro aumento del conocimiento de las patologías de base genética y de las herramientas destinadas a su diagnóstico, siendo frecuente que las familias se dirijan a nosotros como pediatras, para asesorarse sobre este tipo de enfermedades que pueden afectar a sus hijos o a ellos mismos, solicitándonos asesoramiento concreto sobre pruebas genéticas a realizar o sobre el riesgo de padecer enfermedades genéticas. Todo ello, constituye un reto para el que debemos estar preparados. Siendo el pediatra de Atención Primaria, el profesional de la medicina más accesible a las familias

y a quien habitualmente primero consultan sus problemas de salud y quien mejor suele conocer a la familia completa de un paciente, el reconocimiento de posibles enfermedades genéticas, su adecuado diagnóstico y su seguimiento pasan, en gran medida, por la consulta del pediatra.

El consejo genético es el acto médico mediante el cual un individuo recibe asesoramiento sobre una posible alteración genética que puede padecer él o su familia.

Este consejo debe atender a las circunstancias concretas del sujeto y su familia y puede ser acompañado de la realización de un test genético específico. En caso de realizarse dicho estudio

genético, este debería ir acompañado de un asesoramiento pre-test (antes de realizarse dicho estudio) y post-test (con los resultados del mismo) y acompañado de un consentimiento informado que recoja el alcance y las limitaciones del estudio propuesto.

El consejo genético puede ser realizado ante la presencia de un individuo o su familia, de una enfermedad genética conocida o sospechada, o ante la posibilidad de tenerla, pudiendo tener lugar sobre un individuo afecto o sobre sus familiares directos. En el caso de una persona afecta, el consejo genético debe incluir: información sobre qué patología padece, riesgo de recurrencia en su descendencia y como esta alteración genética puede afectarle en

el futuro, así como si existen técnicas reproductivas asociadas para disminuir en el futuro, el riesgo de transmisión de dicha enfermedad.

Si se trata de los familiares de una persona afectada por una alteración genética, deberán comprender el riesgo de padecer dicha enfermedad o transmitirla, así como todo lo anteriormente expuesto.

En Pediatría, pueden darse varias situaciones que engloban todo lo anterior:

- Niño afecto de una posible enfermedad genética, donde se aplican técnicas genéticas con objeto de llegar al diagnóstico concreto de su patología. Se dará información a la familia sobre la patología padecida o sospechada, test precisos para su diagnóstico, limitaciones y alcance de dichos estudios y resultados de los mismos, así como pronóstico y seguimiento recomendado en función de los resultados obtenidos. Deberá informarse sobre el riesgo de recurrencia de esta alteración en los hijos del niño afectado.
- Padres de un hijo diagnosticado de una patología genética o con sospecha de padecerla. Donde actuaremos de igual modo que en el caso anterior, pero incluyendo el riesgo de recurrencia de los padres en futuros embarazos, así como la posibilidad de disminuir este riesgo mediante el uso de técnicas de reproducción asistida si son aplicables.
- Familiares de personas afectadas o posiblemente afectadas de una enfermedad genética diferentes del caso anterior, por ejemplo, familias con algún pariente que padece una patología genética claramente establecida o posiblemente genética (tíos, hermanos...). En estos supuestos puede actuarse como en el caso anterior.

Para un correcto consejo genético⁽¹⁾ es preciso, en la mayoría de los casos, haber obtenido un diagnóstico genético claramente establecido, ya que esto nos va a permitir tener una información precisa sobre la patología padecida, el riesgo de recurrencia para dicha enfermedad, así como información sobre pronóstico, tratamientos y acciones futuras para disminuir la posibilidad de repetirse nuevamente en la familia,

el padecimiento de dicha patología. No obstante, en ocasiones, es posible establecer un riesgo de recurrencia concreto basado en el análisis de los antecedentes familiares, aun cuando no tengamos un diagnóstico etiológico concreto. Así, si un hijo y su padre o madre padecen una misma alteración con una alta sospecha de causa genética (una malformación específica o un fenotipo característico), podríamos establecer un riesgo de recurrencia concreto, aun cuando no tengamos un estudio genético concreto sobre el origen de la patología.

Tipos de estudios genéticos

Los diferentes estudios genéticos podemos clasificarlos de la siguiente forma en función de su utilidad^(1,2) (Tabla I).

- Estudio diagnóstico: test genético realizado en un individuo sintomático para confirmar o excluir una patología genética.
- Estudio predictivo: el realizado en personas sanas en el momento de la realización del estudio, pero con riesgo de padecer una enfermedad genética con síntomas futuros por sus antecedentes familiares.
- Estudio de portadores: estudio genético encaminado a conocer si una persona es portadora de una mutación responsable de una enfermedad determinada, que no le confiere riesgo de padecerla. Es la empleada, por ejemplo, en los padres de un hijo afecto de una patología recesiva.

- Estudio prenatal: es el estudio genético empleado durante la gestación para conocer si el feto está afecto de una patología genética.
- Estudio pre-implantatorio: es aquel estudio aplicado en las células de un embrión antes de su implantación en el contexto de la reproducción asistida, para determinar si dicho embrión está afecto de una patología previamente identificada en sus progenitores.

Si nos centramos en la capacidad de estudiar diferentes alteraciones genéticas, los podríamos clasificar en (Tabla II):

- Citogenéticos: destinados a identificar alteraciones en la estructura de los cromosomas. En estos estudios destacan: el **cariotipo**, que permite identificar los cromosomas en la célula en división tras su tinción, determinando número de cromosomas y estructura; o el **array CGH**, que utiliza ADN total y que permite identificar pérdidas o ganancias de material genético mediante su hibridación frente a un ADN considerado equilibrado. Permite identificar alteraciones de pequeño tamaño que pasarían inadvertidas al cariotipo (pérdidas o ganancias de material genético), pero no identifica mutaciones puntuales ni alteraciones cromosómicas en equilibrio (traslocaciones equilibradas).
- Moleculares: permiten identificar mutaciones puntuales en un gen o

Tabla I. Tipos de estudios genéticos según el propósito

Tipo de estudio genético	Utilidad
Diagnóstico	Permite confirmar o descartar la enfermedad genética sospechada en un individuo enfermo
Predictivo	Realizado sobre un individuo sano, permite conocer si desarrollará una enfermedad genética futura
De portadores	En individuos sanos, permite conocer si pueden transmitir una enfermedad genética a su descendencia
Prenatal	Se realiza sobre fetos durante el embarazo. Permite conocer si presentan una enfermedad genética antes de su nacimiento
Pre-implantatorio	Se realiza sobre fetos en el curso de técnicas de selección embrionaria antes de su implantación. Permite conocer si el embrión está afecto o libre de la enfermedad estudiada

Tabla II. Tipos de estudios genéticos según el tipo de patología que pueden detectar

<i>Tipo de prueba</i>	<i>Patología detectada</i>
Cariotipo	- Número de cromosomas - Mosaicos cromosómicos - Traslocaciones - Pérdidas o ganancias de material genético de gran tamaño
Array (CGH o de SNPs)	- Número de cromosomas - Mosaicos cromosómicos, si afectan a un porcentaje alto de células - Pérdidas o ganancia de material genético de gran y pequeño tamaño (microdeleciones o microduplicaciones - NO permiten detectar traslocaciones equilibradas
Secuenciación de Sanger	- Permite detectar una mutación concreta en un gen determinado. Habitualmente, se utiliza para confirmar mutaciones puntuales encontradas por otras técnicas
Secuenciación de nueva generación (NGS)	- Permite detectar mutaciones puntuales o pequeñas pérdidas o ganancias intragénicas en muchos genes, simultáneamente. Puede detectar mutaciones en el genoma completo

genes determinados, pudiendo aplicarse a un gen concreto o mutación conocida (habitualmente, utilizando técnicas de SANGER) o simultáneamente a muchos genes, empleando secuenciación de nueva generación (NGS), técnica esta última que permite la identificación de alteraciones en múltiples genes, de una manera rápida y económica.

Pasos para realizar un adecuado consejo genético^(1,2)

Para la realización de un adecuado consejo genético, el médico realizador debe ser consciente de sus conocimientos y limitaciones.

Ante la inexistencia en España de la especialidad de genética humana, cualquier especialista médico podría, en teoría, estar capacitado para la realización de este acto médico, si bien, es indispensable conocer los límites personales de los conocimientos genéticos de cada profesional como en cualquier otro ámbito de la medicina.

Una vez establecida la capacidad personal para realizar este asesoramiento, es imprescindible conocer la alteración sobre la cual nos está pidiendo consejo genético la familia. Para ello, es preciso tener un diagnóstico sobre la patología

lo más certero posible, incluyendo, en la mayoría de los casos, la alteración genética concreta mediante la positividad de un test genético citogenético o molecular patológico. Además, debemos ser conocedores del patrón de herencia que afecta a dicha alteración y, en el caso de los niños, del estado de portadores de sus padres.

Así, como hemos indicado anteriormente, antes de la prescripción o indicación de un estudio genético concreto, debemos comunicar al individuo o a sus padres: qué estudio genético va a realizarse, qué podemos esperar del mismo, cuáles son sus limitaciones y cuáles sus riesgos⁽³⁾. Es lo que conocemos como asesoramiento pre-test. En este asesoramiento pre-test, debe haberse identificado el patrón de herencia, si es posible, mediante una historia clínica detallada, centrándonos en sus antecedentes personales y familiares y elaborando un árbol genealógico estandarizado y detallado, al menos, hasta la tercera generación, lo que nos podría permitir identificar familiares en riesgo de padecer la enfermedad sospechada o conocida, que puedan ser susceptibles de recibir, a su vez, consejo genético (p. ej.: hermanos, tíos o abuelos). Toda esta información, debería ser recogida en un consentimiento informado por escrito.

Una vez recibido el resultado del estudio genético indicado, debemos confirmar que los resultados obtenidos

sean compatibles con nuestra impresión clínica; es decir, que la alteración identificada en su caso en el estudio genético, concuerda con las características clínicas del paciente, e informar de todo ello a la familia. Con la confirmación de la alteración sospechada, podemos asesorar a la familia convenientemente de la posibilidad de ser los padres del niño afecto (si es este el caso) portadores de la enfermedad, del riesgo de recurrencia de transmisión de la misma, y de las alternativas legales existentes para disminuir o aminorar dicho riesgo. Esta información, de la que debe quedar también constancia escrita en la historia clínica, es lo que se conoce como información post-test.

La información dada a la familia debe ser en todo momento lo más neutra posible, evitando términos subjetivos o apreciaciones personales y respetando siempre la voluntad de la familia^(1,3). Así, debemos evitar términos como: “alto o bajo riesgo”, “yo que usted” o “lo que yo haría”; o culpabilizar a la familia con expresiones que reflejen nuestro parecer subjetivo del tipo “cómo se le ocurre...”. Es la familia la que, en base a sus creencias, convicciones y, por supuesto, dentro de los cauces legales vigentes en cada momento, deberá tomar sus decisiones de manera responsable y única, debiendo el profesional ser una herramienta para permitir que dicha decisión sea lo más objetiva e informada posible. Es preciso tener en cuenta, el impacto emocional que puede derivarse de conocer que un padre es portador de una patología genética que ha transmitido a su hijo. Con cierta frecuencia, pueden presentarse sentimientos de culpa que deben ser identificados y manejados adecuadamente. No es infrecuente ser preguntado por los padres sobre quién tiene “la culpa” de una determinada enfermedad, debiendo ser nosotros muy insistentes en desterrar la culpabilidad de los padres en la patología genética.

En caso de que el estudio revele que el individuo estudiado no tiene finalmente una patología genética, es también nuestro papel el desterrar miedos infundados o buscar una explicación alternativa a la patología sospechada o presente.

El lenguaje empleado debe ser claro y accesible a la comprensión familiar en todo momento, cerciorándonos que nos

han entendido, ya que no es infrecuente que al recibir un diagnóstico genético sobre un hijo, los padres queden emocionalmente bloqueados, no siendo realmente conscientes de la información transmitida. Abrir la puerta a una aclaración posterior a la consulta post-test, es algo correcto y adecuado.

Veamos un ejemplo: diagnosticamos en nuestra consulta a un niño, hijo único de padres sanos, sin antecedentes conocidos de patología sospechosa de ser genética, de fibrosis quística mediante test del sudor patológico. Esta es una enfermedad autosómica recesiva, que puede transmitirse a un niño mediante mutaciones en el gen del transportador del cloro. Lo habitual es que cuando identificamos a un niño afecto, este presente dos mutaciones en dicho gen, siendo sus padres portadores heterocigotos de las mismas, presentando esta pareja un riesgo de recurrencia en otros hijos del 25%, independientemente del sexo de los mismos.

Una vez identificado el paciente afecto mediante el test del sudor, debemos asesorar a los padres sobre la conveniencia de la realización de un test genético que nos permita identificar las mutaciones implicadas en el niño, pudiendo, de esta manera, identificar dichas mutaciones en modo de portador en sus padres sanos. Puesto que la fibrosis quística es una enfermedad monogénica, con un gen conocido, el estudio genético indicado es la secuenciación del gen del transportador del cloro, no estudios citogenéticos como el cariotipo que nada aportan a esta patología. Tras la información a los padres y la firma del correspondiente consentimiento informado, se procede a la realización del test genético que revela la presencia en el niño, de dos mutaciones en el gen del transportador del cloro. Se realiza a sus padres el estudio de portadores, determinándose, a su vez, que cada uno de ellos porta una de las mutaciones identificadas en su hijo.

La información que debemos transmitir a estos padres es esta anteriormente mencionada, que el riesgo de recurrencia de tener otro hijo afecto de fibrosis quística es del 25%, independientemente de que sean varones o mujeres, que el haber tenido ya un hijo afecto, no disminuye el riesgo en futuros embarazos, es decir, que el 25% se mantiene constante, y que

existen técnicas de reproducción asistida preconcepcionales o un estudio genético prenatal, que puede permitir cambiar este riesgo de recurrencia.

En todo momento, debemos evitar decir si su riesgo es “alto” o “bajo” o que no deberían o sí deberían tener más hijos, ya que esta es una apreciación y una decisión que no nos corresponde decir a nosotros, sino que debe ser apreciada y decidida libremente por la familia.

Diagnóstico prenatal

El diagnóstico prenatal⁽⁴⁾ es todo aquel diagnóstico realizado sobre el feto durante la gestación antes del parto. Comprende, tanto la detección precoz de malformaciones congénitas mediante técnicas de imagen, como el estudio de alteraciones genéticas.

Una gran parte de las guías⁽⁴⁻⁶⁾ existentes para la realización de diagnóstico prenatal en mujeres embarazadas, están destinadas a la detección precoz de aneuploidias (alteraciones en el número de cromosomas) en gestantes sin antecedentes familiares, combinando: estudios bioquímicos, hallazgos ecográficos y estadísticas basadas en la edad materna. Así, el llamado “triple *screening*” consiste: en la integración simultánea de los datos obtenidos de la translucencia nucal entre la semana 10 y 13, los niveles de gonadotropina coriónica humana libre y los niveles de proteína A plasmática asociada al embarazo, incorporando a estos datos otros tales como la edad materna (Tabla III).

El dato de la translucencia nucal es especialmente relevante, ya que una translucencia nucal de más de 3 mm es indicativa de cromosopatía en el 35% de los casos o de un aumento de riesgo de alteraciones cardíacas, si el cariotipo es normal.

Habitualmente, a las gestantes detectadas como de alto riesgo de aneuploidías, se le ofrece la realización de una

prueba de cariotipo fetal generalmente invasiva, bien sea una amniocentesis o un estudio de vellosidades coriales.

Sin embargo, el cariotipo tiene un alcance limitado, ya que solo detecta alteraciones del número de cromosomas (generalmente, trisomías o monosomías) y puede no detectar alteraciones de menor tamaño. Por todo ello, cada vez es más frecuente la realización en la muestra obtenida de amniocentesis, de un *array* CGH⁽⁵⁻⁷⁾, que permite detectar perfectamente las aneuploidías, pero también los síndromes de microdelección y microduplicación; si bien, tiene el inconveniente de que, en ocasiones, detecta alteraciones cuyo significado clínico preciso no es bien conocido.

Otro inconveniente de los estudios invasivos prenatales, es la tasa de posible pérdida fetal como consecuencia de la propia técnica, que se estima del orden del 0,5% de todas las amniocentesis; lo que, en ocasiones, es superior al propio riesgo de aneuploidía que se quiere evitar.

Aun así, en un riesgo de 1 en 150 de tener un embarazo con síndrome de Down, que se considera un riesgo elevado actualmente, solo un embarazo será realmente de síndrome de Down frente a 149 embarazos sin la alteración cromosómica, si bien, casi con total seguridad, todos serán sometidos a estudios prenatales.

Estudio de ADN fetal en sangre materna^(8,9)

A partir del año 2011, aproximadamente, se desarrollaron técnicas comercialmente disponibles, capaces de detectar ADN fetal circulante en sangre materna, con el objetivo de evitar procesos invasivos en gestantes no afectas de fetos con aneuploidias.

Estos estudios están optimizados para gestantes de alto riesgo y para síndrome de Down, con unas tasas de detección superiores al 95%, pero meno-

Tabla III. Cálculo del riesgo de aneuploidía mediante el “triple *screening*”

- Translucencia nucal fetal entre la semana 10ª y 13ª de gestación
- Niveles de gonadotropina coriónica humana libre en sangre materna
- Niveles de proteína A plasmática asociada al embarazo
- A estos datos anteriores, se añade el riesgo estadístico por edad materna

res para otras alteraciones cromosómicas. Su especificidad, en cambio, es del 99% para todas las trisomías. Para su adecuada aplicación, es preciso una cantidad adecuada de ADN fetal en sangre materna, lo que es más frecuente en las gestantes más delgadas y de gestaciones más avanzadas. Actualmente, este estudio debe considerarse como un cribado para evitar amniocentesis en gestantes no afectas y su aplicación se recomienda fundamentalmente para gestantes de alto riesgo.

Estudio de otras alteraciones genéticas durante la gestación^(3,10)

Mediante una toma de muestra fetal durante el embarazo como: amniocentesis, cordocentesis o biopsia corial, se puede realizar el estudio de casi cualquier alteración genética previamente detectada en una familia concreta.

El objeto de este estudio es conocer si el feto está afecto por la alteración familiar. Es imprescindible que esta alteración sea previamente conocida y la mutación genética esté plenamente identificada. Es una alternativa en aquellos casos con escaso riesgo de recurrencia o con embarazos no planeados, donde una pareja en riesgo de tener descendencia afectada por una enfermedad genética grave, se queda embarazada sin recurrir a otros estudios diagnósticos pre-gestacionales.

Estudios genéticos pre-gestacionales⁽³⁾

Son aquellos estudios que combinan una técnica de reproducción asistida con el estudio de una alteración genética conocida en células embrionarias en el estadio de 8 a 16 células, mediante el estudio de una posible mutación en dos de estas células, excluyendo o confirmando en los embriones objetos de estudio, una patología genética previamente identificada en la familia, e implantando en la madre gestante, solo aquel embrión libre de enfermedad.

Son especialmente útiles en enfermedades recesivas o ligadas al cromosoma X, donde el riesgo de recurrencia es, al menos, del 25%. No estarían indicadas en familias con patologías genéticas con bajo riesgo de recurrencia, como aquellas esporádicas (síndrome de Down sin traslocación en los padres o en el caso de una pareja con un hijo afecto de acondroplasia, pero que ninguno de ellos la presenta). Es habitual ofrecer a las gestantes que se someten a un diagnóstico genético pre-gestacional, una confirmación posterior mediante una amniocentesis o estudio similar, donde el número de células a estudiar sea sensiblemente mayor en las semanas gestacionales 11 a 14.

Tendencias futuras

Algunos estudios⁽¹⁰⁾ están comenzando a valorar la aplicación del exoma clínico en el estudio de fetos con malformaciones detectadas durante el embarazo; si bien, aún con resultados diagnósticos muy modestos, con tasas de detección de alteraciones genéticas confirmadas, excluyendo alteraciones cromosómicas, que no superan el 15% de los casos, dado que la información obtenida por técnicas de imagen prenatal es limitada. Aun así, el uso de técnicas prenatales más precisas y extensas está convirtiéndose en una tendencia cada vez mayor en la genética prenatal.

Conclusiones

Las nuevas técnicas de análisis genético están suponiendo un gran avance para el diagnóstico de alteraciones tanto cromosómicas como monogénicas, permitiendo confirmar enfermedades o trastornos genéticos con mayor fiabilidad y rapidez.

Este avance lleva aparejada una necesidad de conocer: las particularidades de dichos estudios, sus ventajas, inconvenientes y limitaciones por parte de los profesionales de la medicina.

El pediatra de Atención Primaria es, en muchos casos, el primer profesional que es capaz de identificar un problema genético en una familia concreta, pudiendo orientar para un adecuado

diagnóstico y asesoramiento familiar y pudiendo, además, identificar a otros parientes que podrían estar en riesgo de padecer o transmitir dichas alteraciones.

Bibliografía

Los asteriscos reflejan el interés del artículo a juicio del autor.

- 1.*** Harding M. Genetic counseling- a guide for GPs. 2016. Publicado on line en: <https://patient.info/doctor/genetic-counselling-a-guide-for-gp>. Consultado el 29 de mayo de 2019.
2. Middleton A, Hall G, Patch C. Genetic counselors and Genomic Counseling in the United Kingdom. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*. 2015; 3: 79-83.
- 3.*** Fonda Allen J, Stoll K, Bernhardt BA. Pre-and Post-test Genetic Counseling for Chromosomal and Mendelian Disorders. *Semin Perinatol*. 2016; 40: 44-55.
- 4.*** Guía de práctica clínica: Diagnóstico prenatal de los defectos congénitos. Cribado de anomalías cromosómicas. Grupo de trabajo de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO). *Diag prenatal*. 2013; 24: 57-72.
5. Hay SB, Sahoo T, Travis MK, et al. ACOG and SMFM guidelines for prenatal diagnosis: Is karyotyping really sufficient? *Prenatal Diagnosis*. 2018; 38: 184-9.
6. Carlson LM, Neeta L, Vora N. Prenatal Diagnosis: Screening and Diagnostic Tools. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2017; 44: 245-56.
- 7.** Suela J, López-Expósito I, Querejeta ME. Recomendaciones para el uso de microarrays en el diagnóstico prenatal. *Med Clin (Barc)*. 2017; 148: 328.e1-328.e8.
- 8.** García Pérez L, et al. Análisis de ADN fetal en sangre materna para la detección de trisomías 21, 18 y 13. Madrid. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio Canario de la Salud. 2016.
- 9.** Movellán MS, Esparza C, Montero JJ, et al. Protocolo para la detección de aneuploidías en ADN fetal libre en sangre materna. Gobierno de Cantabria. 2016.
10. Lord J, Mc Mullan DJ, Eberhardt RY, et al. Prenatal exome sequencing analysis in fetal structural anomalies detected by ultrasonography (PAGE): a cohort study. *Lancet*. 2019; 393: 747-57.
11. García-Miñaur S. Consulta de genética clínica y diagnóstico genético prenatal. *Pediatr Integral*. 2014; XVIII(8): 507-14.

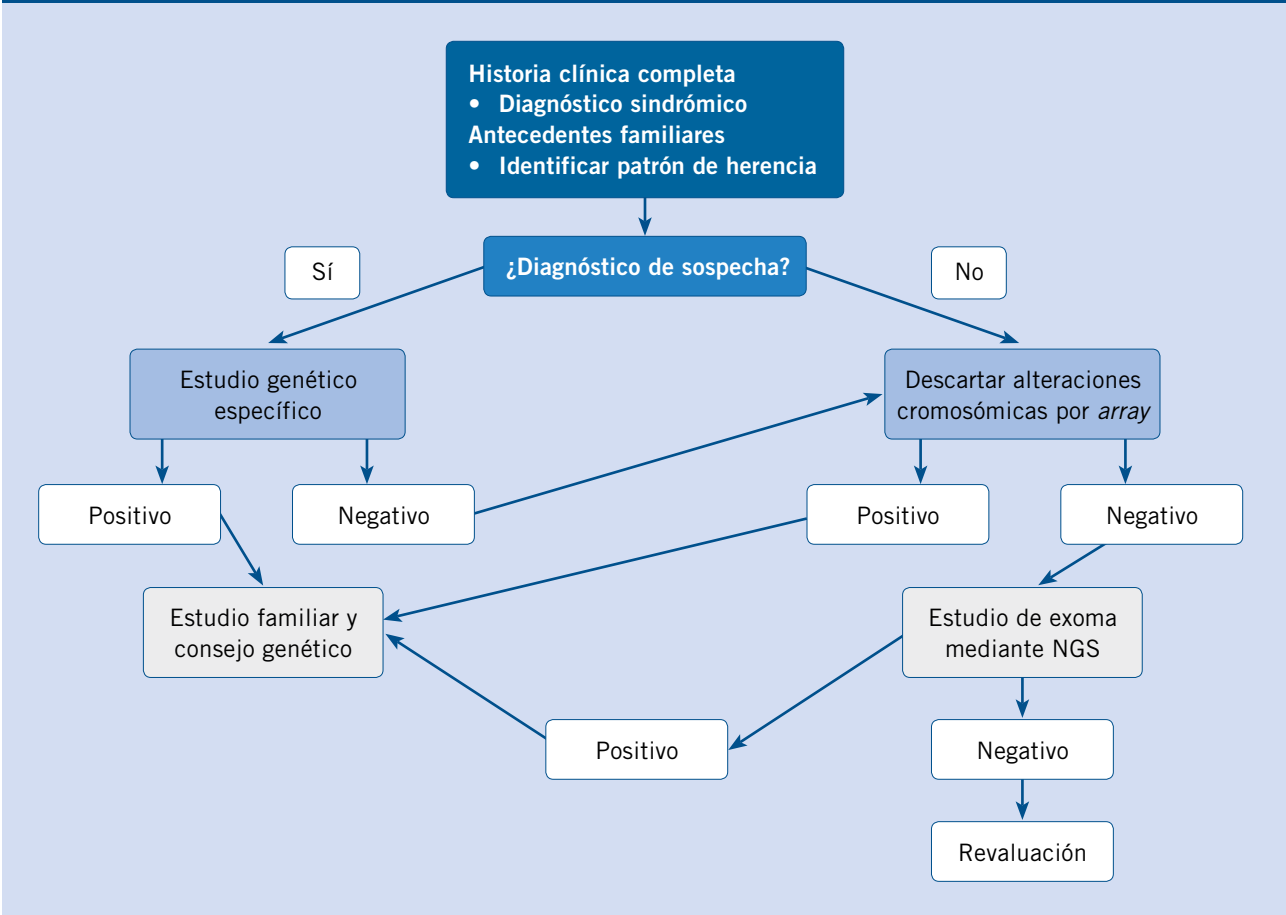
Caso clínico

Nos consulta una madre, porque su hermana ha tenido un hijo afecto de fibrosis quística (enfermedad autosómica recesiva), solicitándonos nuestra opinión sobre la posibilidad de realizarse ella y su marido algún estudio, para determinar si tienen riesgo de tener hijos afectados de dicha patología. Actualmente, tienen una hija de tres años aparentemente sana, que acude a nuestra consulta de Pediatría.

No hay otros antecedentes familiares de esta enfermedad en la familia de ella o de su marido, ni de otra patología genética conocida.

Ante nuestro consejo, y dado que conocemos la mutación de su hermana, detectamos que ella (la madre que nos consulta) es portadora de una mutación para la fibrosis quística, así como su marido. Ante esta situación, se nos plantean diferentes acciones en relación al riesgo de recurrencia y al diagnóstico de esta patología en su hija y en otros hijos que esta pareja pudiera tener en el futuro.

Algoritmo propuesto para la detección de alteraciones genéticas en niños con discapacidad intelectual



Cuestionario de Acreditación

Los Cuestionarios de Acreditación de los temas de FC se pueden realizar en "on line" a través de la web: www.sepeap.org y www.pediatriaintegral.es.

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".



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: 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".

Diagnóstico genético prenatal y consejo genético

1. Para la detección de pequeñas pérdidas o ganancias de material genético en un paciente con retraso intelectual, ¿qué ESTUDIO considerarías más adecuado?
 - a. Array CGH.
 - b. Secuenciación génica.
 - c. Cariotipo.
 - d. Ninguno de los anteriores.
 - e. Cualquiera de ellos.
2. En relación al consejo genético, señale la FALSA:
 - a. Es preciso conocer qué patología tiene el paciente desde un punto de vista genético.
 - b. Es un acto médico.
 - c. Es un consejo general que no se aplica necesariamente a una familia específica.
 - d. El médico que lo realiza debe conocer las expectativas de la familia con respecto a la información que va a transmitir.
 - e. El médico no debe inducir en la familia una toma de decisiones, según la creencia del propio médico.
3. En relación a la prescripción de un estudio genético específico, señale la CORRECTA:
 - a. Debe indicarse en función de la patología sospechada.
 - b. Debe realizarse un asesoramiento a la familia sobre el alcance y limitaciones de la prueba genética (asesoramiento pre-test).
 - c. Una vez obtenidos los resultados, estos deben comunicarse a la familia, exponiendo su alcance y limitaciones (asesoramiento post-test).
 - d. Todas las anteriores son ciertas.
 - e. Todas las anteriores son falsas.
4. En relación al triple screening, señale la FALSA:
 - a. Es la combinación de un estudio bioquímico, de edad materna y de alteraciones ecográficas.
 - b. Permite identificar gestantes con mayor riesgo de tener una gestación con síndrome de Down.
 - c. Cataloga a la gestación en curso, en bajo riesgo o alto riesgo.
 - d. En caso de ser catalogada de alto riesgo, es preciso ofrecer a la gestante una técnica de diagnóstico genético prenatal.
 - e. Ha perdido totalmente la validez actualmente con la realización del array CGH prenatal.
5. El test de ADN fetal en sangre materna:
 - a. Es más fiable a partir de la décima semana de gestación.
 - b. Es menos fiable en mujeres obesas.
 - c. Debe ser empleado fundamentalmente como medio para evitar amniocentesis si sale normal ante la sospecha de aneuploidias.
 - d. No sustituye al estudio prenatal invasivo en caso de ser positivo.
 - e. Todas las anteriores son correctas.

Caso clínico

6. En relación a esta pareja donde ambos son portadores de una patología con herencia autosómica recesiva, como la fibrosis quística, el RIESGO de recurrencia en un futuro embarazo es:
 - a. El 25%, independientemente del sexo de los mismos.
 - b. El 50%, independientemente del sexo de los mismos.
 - c. El 50% de los varones, siendo todas las hembras portadoras.
 - d. El 50% de los varones y el 25% de las hembras.
 - e. Su riesgo de recurrencia es menor de 1:1.000, aumentando con la edad materna.
7. El diagnóstico genético debe realizarse en esta pareja MEDIANTE:
 - a. Cariotipo de sangre periférica.
 - b. Array CGH, para ver pérdidas o ganancias de material genético.
 - c. Estudio mutacional de mutaciones de fibrosis quística.
 - d. Estudio de expansión de diferentes genes.
 - e. Test del sudor.
8. En caso de querer tener un hijo libre de enfermedad la pareja PODRÍA:
 - a. Quedarse embarazada de forma espontánea y realizarse un diagnóstico prenatal.
 - b. Utilizar un estudio genético pregestacional.
 - c. No es posible saberlo hasta que no nazca.
 - d. Lo mejor es que no se queden embarazados, ya que tienen un hijo sano.
 - e. Las respuestas 1 y 2 son correctas.