

# Bases moleculares del diagnóstico de las enfermedades genéticas

A. González-Meneses López

Unidad de Dismorfología. Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla.  
Universidad de Sevilla



## Resumen

Las enfermedades genéticas son unos procesos complejos que pueden ser debidos a múltiples causas, desde alteraciones cromosómicas, que afectan a un cromosoma completo o parte de él, a alteraciones monogénicas que pueden tener, tanto herencia autosómica dominante, autosómica recesiva o ligada al cromosoma X. Además de estas herencias mendelianas tradicionales, existen otras alteraciones genéticas correspondientes a las herencias no tradicionales, como son la expansión de tripletes, responsables de enfermedades, como el X frágil, la enfermedad de Huntington o la distrofia miotónica de Steinert; otras formas de herencia no tradicional son la disomía uniparental, responsable de enfermedades como el síndrome de Prader-Willi o de Angelman, y la herencia mitocondrial, tanto por afectación del ADN mitocondrial como de ADN nuclear expresado en la mitocondria. El adecuado conocimiento de las bases moleculares de las enfermedades genéticas nos permite una mejor comprensión de las herramientas necesarias para el diagnóstico, así como de los patrones de herencia subyacentes en estas enfermedades.

## Abstract

*Genetic diseases are complex processes that can be due to multiple causes, from chromosomal alterations affecting either a whole chromosome or part of it, to monogenic alterations that can have either autosomal dominant, autosomal recessive, or X-linked inheritance. In addition to these traditional Mendelian inheritances, there are other genetic alterations corresponding to non-traditional inheritances, such as triplet expansions, responsible for diseases like Fragile X syndrome, Huntington's disease, or myotonic dystrophy. Other forms of non-traditional inheritance include uniparental disomy, responsible for diseases like Prader-Willi or Angelman syndrome, and mitochondrial inheritance, involving both mitochondrial DNA and nuclear DNA expressed in the mitochondria. Adequate knowledge of the molecular bases of genetic diseases allows for a better understanding of the tools needed for diagnosis as well as the underlying inheritance patterns in these diseases.*

**Palabras clave:** Enfermedades genéticas; Alteraciones cromosómicas; Herencia autosómica dominante; Herencia autosómica recesiva; Herencia ligada al cromosoma X; Enfermedad por expansión de tripletes; Enfermedad mitocondrial.

**Key words:** Genetic diseases; Chromosomal alterations; Autosomal dominant inheritance; Autosomal recessive inheritance; X-linked inheritance; Triplet expansion diseases; Mitochondrial diseases.

## OBJETIVOS

- Conocer las bases moleculares de las diferentes enfermedades genéticas que afectan al ser humano.
- Identificar las herramientas de diagnóstico más adecuadas para cada una de las alteraciones genéticas subyacentes.
- Conocer los diferentes patrones de herencia asociados a las enfermedades genéticas.
- Entender el papel de la genética en el diagnóstico de las enfermedades infantiles, fundamentalmente aquellas asociadas a discapacidad intelectual y malformaciones congénitas.

Autor de correspondencia: [pediatra@gonzalez-meneses.es](mailto:pediatra@gonzalez-meneses.es)

## Introducción

Las enfermedades genéticas son un grupo heterogéneo de alteraciones, cuya causa principal es una alteración en la información genética contenida en la célula, bien sea en el ADN (ácido desoxirribonucleico) nuclear, bien sea en el ADN mitocondrial.

Nuestro material genético es heredado de nuestros progenitores, siendo el ADN nuclear, el perteneciente al núcleo de la célula, heredado al 50 % de nuestro padre y de nuestra madre, y el ADN mitocondrial heredado solo de nuestra madre, al ser aportado por el óvulo tras la fecundación<sup>(1)</sup>.

En líneas generales, los genes codifican proteínas que, a su vez, realizarán las funciones biológicas que les son propias. Así, una alteración en esta codificación (mutación) puede hacer que la función de dicha proteína no se produzca adecuadamente, dando lugar a una patología de base genética. Estas mutaciones pueden afectar a una sola de las copias del gen o a ambas, condicionando así el patrón de herencia de dichas enfermedades<sup>(1)</sup>.

Tabla I. Alteraciones genéticas según su etiología

<b>Alteración genética</b>	<b>Causa</b>	<b>Herramienta diagnóstica</b>
Alteraciones cromosómicas/ aneuploidías	Anomalías en la estructura o número de cromosomas	Cariotipo, hibridación <i>in situ</i> fluorescente (FISH) o Array CGH
Mutaciones monogénicas (dominantes, recesivas o ligadas a X) o digénicas	Mutaciones en un solo gen o de varios en las formas digénicas	Secuenciación del gen/genes afectado/s
Expansión de tripletes	Mutación de uno solo por expansión de un triplete	Secuenciación del gen afecto con técnica específica, capaz de identificar el número de tripletes
Disomía uniparental	Presencia de dos copias de una zona genética provenientes del mismo progenitor, o delección de la copia proveniente de uno de los progenitores. Deben ser zonas con impronta génica	Array CGH o <i>Fish</i> para las formas por delección. PCR de metilación en las disomías uniparentales (también detecta las delecciones)
Alteraciones mitocondriales	Afectación de genes expresados en la mitocondria, bien del ADN mitocondrial o del ADN nuclear que se expresa en la mitocondria	Secuenciación del gen afecto en el ADN genómico de expresión mitocondrial. Secuenciación del ADN mitocondrial de modo específico

Aunque todas las enfermedades pueden estar influidas por la genética, en el presente trabajo abordaremos específicamente aquellas donde la genética es determinante en su etiología y fisiopatología, fundamentalmente por afectación de un solo gen como causa del problema subyacente.

### Etiología de las enfermedades genéticas y patrones de herencia

Las alteraciones genéticas pueden producirse por una alteración en varios genes simultáneamente o por una alteración solo en un gen. Cuando se producen por varios genes simultáneamente, puede ser tanto por exceso de genes (duplicaciones) como por defecto (delecciones). En la tabla I podemos encontrar un resumen de las diferentes etiologías de alteraciones genéticas.

### Alteraciones cromosómicas

**Las alteraciones cromosómicas se producen cuando se altera un cromosoma total o parcialmente, siendo el cariotipo y el array CGH, las herramientas más adecuadas para su diagnóstico.**

Cuando la alteración afecta a un cromosoma, hablamos de cromosopatías. Así, consideramos las aneuploidías como aquellas alteraciones genéticas provocadas por el exceso o defecto de un cromosoma completo. Entre las aneuploidías

más frecuentes, tenemos el síndrome de Down, por exceso de un cromosoma 21<sup>(2)</sup>, o el síndrome de Turner, por falta de un cromosoma X<sup>(3)</sup>. En muy raras ocasiones, podemos tener una dotación cromosómica completa duplicada (todos los cromosomas duplicados), si bien es algo que solo es compatible con la vida cuando se produce en mosaico. Es lo que conocemos como triploidía (si hay una dotación genética completa de más), o tetraploidía (si hay dos dotaciones genéticas de más)<sup>(4)</sup>. En las cromosopatías consideramos mosaico cuando no todas las células tienen la misma dotación genética. Así, un individuo con síndrome de Down en mosaico será aquel que tiene un porcentaje de sus células con la trisomía 21 y otro porcentaje de ellas sin dicha trisomía<sup>(2)</sup>.

Cuando parte de un cromosoma está situado en otro cromosoma que no le corresponde, hablamos de translocación. Las translocaciones pueden ser equilibradas (también llamadas robertsonianas) o desequilibradas. Las translocaciones equilibradas son aquellas que no alteran el número total de genes ni su marco de lectura, mientras que las translocaciones desequilibradas sí alteran el número total de genes del individuo o alteran el marco de lectura de alguno de los genes incluidos en los puntos de corte de la translocación. La importancia de las translocaciones equilibradas radica en que puede desequilibrarse en la descendencia del individuo portador de dicha translocación, estimándose en

1:1.000 la presencia de una translocación equilibrada en la población general<sup>(4)</sup>.

Las aneuploidías se ven influidas fundamentalmente por la edad materna, como ocurre con frecuencia en el síndrome de Down, cuya incidencia aumenta exponencialmente en función de la edad de la madre<sup>(2,4)</sup>.

La herramienta más importante y utilizada para la identificación de aneuploidías, es el cariotipo, aplicado habitualmente en los leucocitos obtenidos de sangre periférica, si bien puede aplicarse también a fibroblastos o a células fetales. Es, además, la única prueba que puede detectar las translocaciones equilibradas<sup>(5)</sup>.

Cuando la delección o duplicación de genes afecta solo a un pequeño número de ellos, hablamos de microdelección o microduplicación, siendo una causa muy frecuente de alteraciones cromosómicas<sup>(4)</sup>. Este tipo de alteraciones provoca lo que conocemos como síndromes de genes contiguos, que son afectaciones simultáneas debidas a la alteración de varios genes situados físicamente de modo adyacente en un mismo cromosoma, pero que afectan a órganos y sistemas distantes entre sí. Entre estos síndromes de genes contiguos, podemos destacar, entre otros, el síndrome de Williams-Beuren, por delección a nivel 7q11.23, o el síndrome de DiGeorge, por delección 22q11<sup>(6)</sup>, como casos paradigmáticos, donde encontramos alteraciones cardiológicas, renales o malformativas asociadas a diferentes grados de discapacidad intelectual,

debido a esta afectación simultánea de genes contiguos que actúan en diferentes órganos. El array CGH es la mejor herramienta para el diagnóstico de este tipo de alteraciones; si bien suele ser necesario confirmar las alteraciones encontradas mediante hibridación *in situ* fluorescente (FISH) o cariotipo, para un adecuado consejo genético<sup>(4,5,7)</sup>.

La mayoría de las alteraciones cromosómicas suelen ser “*de novo*”; es decir, no heredadas de los padres del paciente, salvo que sean debidas a una translocación cromosómica<sup>(2,4)</sup>. No obstante, en algunos casos, el padre o la madre<sup>(4,6)</sup>, considerándose entonces como herencia autosómica dominante si la alteración está en los cromosomas 1 al 22, o ligada al cromosoma X, si está en uno de los cromosomas X de la madre<sup>(4)</sup>. En estos casos, la clínica presente en los individuos afectados de una misma familia puede ser variable, lo que indica diferente grado de expresividad de las alteraciones clínicas asociadas a la cromosopatía. En el caso de las alteraciones cromosómicas ligadas al cromosoma X, esta diferente expresividad puede estar también influida en las mujeres portadoras por la diferente expresión de cada cromosoma X en las células; ya que, en cada una de las células, uno de los cromosomas X de la mujer está silenciado, habitualmente de un modo aleatorio, lo que se conoce como fenómeno de Lyonización o inactivación selectiva del cromosoma X<sup>(8)</sup>. No es infrecuente que, en estas familias, se detecten varones afectados de discapacidad intelectual, con o sin malformaciones asociadas, siendo las mujeres portadoras fenotípicamente sanas o solo mínimamente afectas, como ocurre en la mayoría de las alteraciones ligadas al cromosoma X no cromosómicas<sup>(8)</sup>.

### Alteraciones monogénicas

**Las alteraciones monogénicas son aquellas debidas a la alteración de un solo gen, pueden ser autosómico dominante, autosómico recesivo o ligadas al cromosoma X fundamentalmente, siendo la secuenciación masiva, la herramienta que actualmente permite mejor su identificación en la mayoría de los casos.**

Las alteraciones monogénicas son aquellas que se producen como consecuencia de una mutación que afecta a la correcta lectura de la información con-

tenida en un solo gen. Esta alteración puede encontrarse únicamente en una de las copias del gen, tal es el caso de las enfermedades autosómicas dominantes, o en ambas copias de dicho gen, como ocurre en las enfermedades autosómicas recesivas. Cuando el gen alterado se encuentra en el cromosoma X, normalmente afectará de modo diferencial si se trata de un varón o de una mujer, siendo habitualmente más intensa la alteración en los varones al tener exclusivamente un cromosoma X<sup>(9)</sup>. No obstante, existen alteraciones ligadas a X de modo dominante, donde las mujeres son las únicas afectadas en su mayoría, siendo letal la afectación en los varones, como es el caso del gen *MECP2* en el síndrome de Rett<sup>(10)</sup>.

Que una alteración sea autosómica dominante o autosómica recesiva, depende de las características intrínsecas del propio gen. Así, hay genes donde una sola alteración es suficiente para desencadenar la clínica asociada a la insuficiencia de dicho gen, como ocurre en la acondroplasia o la neurofibromatosis tipo 1, entre otras.

Lo que caracteriza de modo inequívoco la transmisión autosómica dominante es un padre afecto que transmite la patología a su hijo varón. De este modo, una persona afectada de una de estas enfermedades puede transmitir dicha mutación y, por tanto, la enfermedad subyacente, a un 50 % de su descendencia, independientemente del sexo de los mismos. Existen, no obstante, muchas alteraciones asociadas a genes dominantes, donde la afectación es tan severa que no suele ser habitual que una persona afectada pueda reproducirse. En estos casos, es común que la aparición de dicha afectación sea “*de novo*” en la familia, es decir, el hijo afectado es el primero que padece dicha alteración en la familia, y la mutación genética responsable no ha sido heredada de ninguno de sus progenitores, como por ejemplo ocurre con la haploinsuficiencia del gen *KAT6A*, que provoca el síndrome de Arboleda-Tham, caracterizado por discapacidad intelectual moderada-severa, microcefalia y cardiopatía congénita fundamentalmente<sup>(11)</sup>.

En cambio, en las enfermedades recesivas, ambos padres suelen ser portadores de la alteración subyacente, teniendo cada uno de ellos un alelo mutado y otro no mutado, lo cual no les ocasiona patología alguna. La transmisión a su

descendencia de ambos alelos mutados dará lugar a una persona afectada por la alteración que se trate, lo que ocurrirá únicamente en el 25 % de su descendencia, independientemente del sexo de los mismos. Un ejemplo típico de este tipo de patología es la fibrosis quística, donde aproximadamente una de cada 25 personas es portadora, y que cuando dos portadores emparejan, tiene una posibilidad de 1 entre 4 de tener un hijo afectado por dicha patología<sup>(12)</sup>. Este tipo de herencia, la autosómica recesiva, es especialmente frecuente en familias o poblaciones con una alta tasa de consanguinidad, al ser más probable que una mutación ya presente en algunos miembros de la familia pueda ser transmitida a la descendencia de un modo patológico, al emparentar diferentes parientes entre sí<sup>(9)</sup>.

El diagnóstico genético de las enfermedades monogénicas, bien sean autosómicas dominantes, recesivas o ligadas al cromosoma X, se basa en la secuenciación del gen sospechoso, bien específicamente, bien dentro de una secuenciación masiva y simultánea de genes con consecuencias similares, siendo este último caso, el más habitual hoy día<sup>(9)</sup>. Así, ante una sospecha de fibrosis quística por tener un paciente un test del sudor positivo y clínica compatible, podemos secuenciar únicamente el gen *CFTR*, para tratar de identificar las mutaciones causales en cada uno de los alelos de dicho gen, el materno y el paterno<sup>(12)</sup>. Sin embargo, en caso de un paciente con retraso mental, con o sin malformaciones congénitas, se podrían secuenciar simultáneamente varios cientos de genes que son capaces de dar un fenotipo concordante mediante técnicas de secuenciación masiva de nueva generación (NGS), con el objetivo de encontrar el gen responsable<sup>(5,9)</sup>.

### Patología genética por expansión génica

**En las alteraciones genéticas debidas a la expansión génica, la expansión de tripletes más allá de lo considerado fisiológico es la causa de la alteración subyacente del gen. No pueden ser identificadas adecuadamente mediante técnicas de secuenciación masiva y requieren pruebas específicas para su detección.**

En algunos genes, la patología se produce por la expansión de tripletes

repetitivos cuando dichos genes son transmitidos a la descendencia.

Así, existen algunos genes que están formados, entre otros, por triplete repetitivos de ADN en un número determinado. En ocasiones, al transmitirse a los descendientes, dicho número de triplete aumenta, haciendo dichas zonas inestables, pudiendo aumentar aún más su tamaño en las siguientes generaciones e inactivando su transcripción<sup>(13)</sup>.

Este es el modo de herencia que podemos encontrar en: la distrofia miotónica de Steinert (gen *DMPK*)<sup>(14)</sup>, la enfermedad de Huntington (gen *HTT*) y el síndrome de X frágil por expansión del gen *FMRI*<sup>(15)</sup>. El empeoramiento de la clínica y el aumento de su precocidad presentada por el paciente, conforme la expansión de tripletes es mayor con el paso de las generaciones, es lo que conocemos como fenómeno de anticipación.

Así, la enfermedad de Huntington es un trastorno neurodegenerativo progresivo autosómico dominante, caracterizado por: corea, distonía, falta de coordinación, deterioro cognitivo y dificultades de conducta, debido a una pérdida y atrofia progresiva y selectiva de células neurales en el núcleo caudado y el putamen. En personas no afectadas, el rango de tripletes repetidos es de 9 a 36, mientras que aquellos con enfermedad de Huntington, tienen más de 37 repeticiones en el gen *HTT*<sup>(13)</sup>. Conforme una persona con tripletes aumentados tiene descendencia, aquellos que reciban el triplete afecto tenderán a aumentarlo en número en el momento de la concepción, presentando, a su vez, una clínica más severa y precoz conforme pasan las generaciones.

Análogamente, en la distrofia miotónica de Steiner ocurre un fenómeno parecido, con la particularidad que cuando el alelo expandido se transmite de una madre a su hijo, puede aumentar mucho más intensamente que cuando es de un varón a su hijo, pudiendo dar lugar, en el caso de las mujeres, a hijos afectados de formas de Steinert congénito<sup>(14)</sup>.

También, en el síndrome de X frágil podemos ver esta expansión con fenómeno de anticipación, si bien en este trastorno vemos una afectación más intensa en los varones que en las mujeres, ya que los varones solo tienen un cromosoma X y el gen *FMRI*, que es el afectado en este proceso, se encuentra en dicho cromosoma. Las mujeres pueden

estar también afectadas; pero, habitualmente, con una intensidad menor que los varones de su familia<sup>(14)</sup>.

Para el diagnóstico de esta patología por expansión, requeriremos de técnicas especiales capaces de detectar con precisión el número de tripletes expandidos en el gen concreto, no siendo adecuadas las técnicas de secuenciación masiva, como el exoma<sup>(12-14)</sup>.

## Disomía uniparental e impronta génica

**Las alteraciones genéticas causadas por disomía uniparental o impronta génica son debidas a una alteración que tiene en cuenta si el alelo heredado es del padre o de la madre. Para su correcto diagnóstico, son precisas, en muchos casos, pruebas específicas para determinar dicha herencia alélica.**

La impronta génica, también llamada *imprinting*, es el mecanismo genético por el cual el material genético se expresa de forma diferente según se herede del padre o de la madre. En el genoma humano se han identificado genes con impronta en todos los autosomas excepto el 21<sup>(9)</sup>. Es importante en todos aquellos procesos donde se puede producir una disomía uniparental, que es el fenómeno en el cual una parte del material genético ha sido heredado exclusivamente de uno de los progenitores<sup>(9)</sup>.

Así, existen diferentes síndromes genéticos que están basados en la disomía uniparental y la impronta génica.

Destacamos, entre ellos, el síndrome de Prader Willi y el síndrome de Angelman, que son debidos a alteraciones en la región cromosómica 15q11-q13, que tiene impronta génica<sup>(16)</sup>.

Así, los pacientes afectados por el síndrome de Prader Willi presentan al nacimiento una gran hipotonía, con grandes dificultades para la deglución que suelen irse resolviendo progresivamente, presentando posteriormente en su infancia una discapacidad intelectual moderada, con marcha y lenguaje habitualmente presentes, y una gran avidez por la comida que les hace engordar de modo intenso, si no existe un adecuado control de la ingesta. Es infrecuente la presencia de epilepsia en ellos, pero sí es frecuente el hipogenitalismo en los varones<sup>(16)</sup>.

Las personas con síndrome de Prader Willi pueden tener, desde el punto de

vista genético, bien una delección del alelo paterno (en un 75-80 % de los casos) o una disomía uniparental materna (dos alelos presentes, pero ambos heredados de la madre, por lo que falta el alelo paterno), lo que ocurre en un 15-20 % restante<sup>(16)</sup>. Rara vez, sobre un 1-3 %, la alteración es debida a un defecto de la impronta, teniendo el paciente un cromosoma de cada progenitor, pero con una impronta genómica incorrecta, donde el cromosoma paterno lleva una impronta materna, silenciando los genes de expresión paterna<sup>(16)</sup>.

Por el contrario, las personas con síndrome de Angelman tienen unas manifestaciones clínicas muy diferentes de aquellas con síndrome de Prader Willi. Así, los neonatos con síndrome de Angelman pueden presentar hipotonía, pero no tan severa como en el síndrome de Prader Willi. Su desarrollo psicomotor es más deficiente, presentando una discapacidad intelectual habitualmente severa, donde es frecuente la epilepsia y donde el lenguaje suele estar ausente. La marcha, cuando se consigue (no en todos los pacientes), es a menudo anómala, con tendencia a la flexión de miembros superiores e inferiores.

En los pacientes con síndrome de Angelman, el defecto genético subyacente puede ser: delección del alelo materno (70-75 %), disomía uniparental paterna (3-7 %), defectos del centro del *imprinting* (2-4 %) o mutaciones en el gen *UB3A* (10 %)<sup>(16)</sup>.

Para el diagnóstico de estas alteraciones, podemos recurrir a herramientas capaces de detectar una delección, como el array CGH, si bien no detectaría las disomías uniparentales sin delección; o a técnicas especiales, como la PCR de metilación, capaz de detectar, tanto la pérdida cromosómica como la disomía uniparental<sup>(15,16)</sup>.

Otra patología muy influida por la impronta génica es el síndrome de Beckwith-Wiedemann, síndrome caracterizado por sobrecrecimiento presente desde el nacimiento, macroglosia y, en ocasiones, defectos de la pared abdominal. Se caracteriza, también, por el aumento de susceptibilidad a tumores abdominales en la primera infancia. Su defecto genético reside en la región cromosómica 11p15.5, donde hay una región con impronta génica, pudiendo tener diferentes alteraciones en esta región, como delecciones o disomías

uniparentales, o mutaciones de genes específicos de esta región génica capaces de dar un fenotipo similar<sup>(17)</sup>.

Esta disomía uniparental, en el síndrome de Beckwith-Wiedemann, puede ocurrir de dos maneras principales: la disomía uniparental paterna y la materna. En el caso de la disomía uniparental paterna, el individuo hereda ambos cromosomas 11 de su padre; mientras que en la materna, ambos cromosomas provienen de la madre.

Además, la disomía uniparental en el síndrome de Beckwith-Wiedemann puede aumentar el riesgo de tumores embrionarios, especialmente el tumor de Wilms y el hepatoblastoma<sup>(17)</sup>.

## Herencia digénica

**La herencia digénica es una forma peculiar de herencia que involucra alteraciones en dos genes simultáneamente. Si bien no son muy frecuentes las alteraciones que presentan dicha herencia, debe ser tenida en cuenta para un correcto diagnóstico en las patologías susceptibles.**

La herencia digénica es un fenómeno genético en el cual un rasgo fenotípico o una enfermedad son el resultado de la interacción de variantes en dos genes diferentes. Este tipo de herencia implica la contribución combinada de múltiples genes en la determinación de un fenotipo específico. A diferencia de la herencia mendeliana clásica, en la que un solo gen puede determinar un rasgo, la herencia digénica requiere la presencia de variantes en dos genes para manifestar el fenotipo.

En los casos de herencia digénica, las variantes genéticas individuales pueden no ser suficientes para causar la enfermedad por sí solas, pero su combinación puede resultar en la expresión del fenotipo. Esto puede incluir interacciones aditivas, en las cuales las variantes en ambos genes contribuyen de manera similar al fenotipo, o interacciones epistáticas, en las cuales una variante en un gen modifica el efecto de la variante en otro gen.

El ejemplo más característico es el síndrome de Bardet-Biedl, un trastorno autosómico recesivo caracterizado por obesidad, retinitis pigmentosa, polidactilia y otras características. Este síndrome puede ser causado por mutaciones en varios genes diferentes, inclui-

dos *BBS1*, *BBS2*, *BBS4*, entre otros. La interacción de las variantes en estos genes puede influir en la gravedad y la expresión clínica del síndrome, estando descrita la herencia digénica en este proceso, es decir, mutaciones en diferentes genes *BBS* pueden dar lugar a enfermedad, en lugar de dos mutaciones en el mismo gen *BBS*<sup>(18)</sup>. Estas mutaciones, si bien pueden estar en genes diferentes, pueden ser identificadas mediante técnicas habituales de secuenciación.

## Herencia mitocondrial

**En la herencia mitocondrial podemos encontrar afectación diferente en individuos de la misma familia en función de la distribución de las mitocondrias alteradas en las diferentes células de su organismo. Es lo que se conoce como fenómeno de heteroplasmia.**

La herencia mitocondrial es un tipo especial de herencia genética que implica la transmisión de características fenotípicas a través del ADN mitocondrial (ADNmt), que se encuentra en las mitocondrias y en las estructuras celulares encargadas de la producción de energía. A diferencia de la herencia nuclear, donde los genes se heredan de ambos progenitores, la herencia mitocondrial sigue un patrón específico y está mediada exclusivamente por el ADNmt, al ser todo este ADN heredado de nuestra madre a través del óvulo.

La herencia mitocondrial puede manifestarse de dos formas principales: herencia recesiva mitocondrial y herencia por alteración del ADN mitocondrial. En la herencia recesiva mitocondrial, una mutación en un gen que codifica una proteína que se expresa en las mitocondrias, se hereda de forma autosómica recesiva, lo que significa que un individuo debe heredar dos copias mutadas del gen (una de cada progenitor) para desarrollar la enfermedad. Las enfermedades mitocondriales recesivas pueden presentar una amplia variedad de síntomas y afectar a diferentes sistemas del cuerpo, como los músculos, el sistema nervioso y los órganos sensoriales, al ser estructuras ricas en producción energética y, por tanto, ricas en mitocondrias. En este tipo de afectación mitocondrial, todas las mitocondrias se verán afectadas de igual manera<sup>(19-20)</sup>.

Por otro lado, la herencia por alteración del ADN mitocondrial implica mutaciones en el propio ADNmt, que pueden surgir de forma espontánea o ser heredadas de la madre. Dado que las mitocondrias se transmiten casi exclusivamente a través de la línea materna, las mutaciones en el ADNmt solo se heredan de la madre. Esto significa que todos los descendientes de una mujer afectada por una enfermedad mitocondrial por alteración del ADNmt estarán en riesgo de heredar la alteración, independientemente de su sexo. Sin embargo, no todas las mitocondrias tienen que estar afectadas y no todos los tejidos van a tener una afectación similar, sino que dependerá de la distribución de las mitocondrias afectadas. Este fenómeno se conoce con el nombre de heteroplasmia.

Las enfermedades mitocondriales causadas por alteraciones del ADNmt pueden afectar a una amplia gama de tejidos y órganos, y la gravedad de la enfermedad puede variar significativamente, incluso dentro de la misma familia. Ejemplos de enfermedades mitocondriales incluyen: el síndrome de Leigh, la encefalopatía mitocondrial, la neuropatía óptica hereditaria y la miopatía mitocondrial, entre otras<sup>(20)</sup>. El diagnóstico de estas alteraciones difiere si se trata de mutaciones del ADN mitocondrial o nuclear, ya que las alteraciones en la mitocondria pueden ser detectadas por métodos de secuenciación habitual, como el exoma, mientras que la secuenciación del ADN mitocondrial requiere de técnicas específicas para el estudio de dicho ADN mitocondrial<sup>(20)</sup>.

## Conclusiones

**Las enfermedades genéticas abarcan un amplio espectro de trastornos cuya etiología reside en la alteración del material genético. Conocer adecuadamente las bases moleculares de estas patologías permite acercarnos a su diagnóstico y eventualmente a su tratamiento.**

Las enfermedades genéticas abarcan un amplio espectro de trastornos cuya etiología reside en la alteración del material genético. Estas alteraciones pueden involucrar, tanto al ADN nuclear como al ADN mitocondrial, con patrones de herencia diversos, que van desde las cromosopatías hasta las enfermeda-

des monogénicas y las enfermedades por expansión génica.

La comprensión de los mecanismos subyacentes a estas enfermedades es fundamental para el diagnóstico, el manejo clínico y el asesoramiento genético adecuado. En el caso de las cromosomopatías, la edad materna y la presencia de translocaciones equilibradas pueden influir en la incidencia de aneuploidías. Las enfermedades monogénicas pueden presentar patrones de herencia autosómica dominante o recesiva, con implicaciones significativas para el consejo genético y la evaluación del riesgo en la descendencia.

La disomía uniparental y la impronta génica son fenómenos complejos que pueden dar lugar a síndromes genéticos bien conocidos, como el síndrome de Prader-Willi, el síndrome de Angelman y el síndrome de Beckwith-Wiedemann. Estos trastornos ilustran la importancia de la regulación epigenética y los efectos de la expresión génica diferencial según el origen parental.

Por otro lado, la herencia digénica revela la interacción entre múltiples genes en la determinación de ciertos fenotipos, como se observa en el síndrome de Bardet-Biedl. Esta complejidad genética resalta la necesidad de enfoques integrales en el diagnóstico molecular y la investigación genética.

Finalmente, la herencia mitocondrial representa un desafío único, debido a su exclusiva transmisión materna y la variabilidad en la afectación de los tejidos a causa de la heteroplasmia. Las enfermedades mitocondriales pueden afectar a una amplia gama de sistemas y presentar una gran variabilidad fenotípica, incluso dentro de una misma familia, lo que subraya la importancia de un enfoque multidisciplinario en su diagnóstico y manejo clínico.

En conjunto, estas diversas formas de herencia genética ilustran la complejidad del genoma humano y la importancia de una comprensión integral de los mecanismos genéticos en la práctica clínica y la investigación biomédica.

## Función del pediatra de Atención Primaria

La genética es una rama de la medicina totalmente transversal y que trasciende a todas las demás ramas de la medicina, al estudiar las causas íntimas

de muchas patologías. Los estudios genéticos actuales nos están permitiendo conocer, en muchos casos, las causas genéticas etiológicas de muchas patologías anteriormente desconocidas. Para el pediatra de Atención Primaria, conocer y estar familiarizado con los estudios necesarios para el diagnóstico genético, es fundamental para una adecuada atención a su paciente con una enfermedad de posible causa genética.

## Conflicto de intereses

No hay conflicto de interés en la elaboración del manuscrito. Declaración de intereses: ninguno.

## Bibliografía

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

1. Genetic Alliance; The New York-Mid-Atlantic Consortium for Genetic and Newborn Screening Services. *Cómo entender la genética: Una guía para pacientes y profesionales médicos en la región de Nueva York y el Atlántico Medio*. Washington (DC): Genetic Alliance; 2009; Cap. 1: Gen. 101. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK132198/>.
2. Bull MJ, Trotter T, Santoro SL, Christensen C, Grout RW; Council on genetics, et al. *Health Supervision for Children and Adolescents With Down Syndrome*. *Pediatrics*. 2022; 149: e2022057010.
3. Shankar Kikkeri N, Nagalli S. *Turner Syndrome*. 2023. En: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554621/>.
- 4.\*\*\* Queremel Milani DA, Tadi P. *Genetics, Chromosome Abnormalities*. 2023. En: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557691/>.
- 5.\*\*\* González-Meneses López A. *Diagnóstico prenatal y consejo genético*. *Pediatr Integral*. 2019; XXIII: 235-40. Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2019-07/diagnostico-genetico-prenatal-y-consejo-genetico/>.
- 6.\*\*\* Orphanet: una base de datos en línea de enfermedades raras y medicamentos huérfanos. Copyright, INSERM 1999. Disponible en: <https://www.orpha.net/>.
- 7.\*\*\* Santos Simarro F, Vallespín García E, Palomares Bralo M. *Nuevas metodologías en el estudio de enfermedades genéticas y sus indicaciones*. *Pediatr Integral*. 2019; XXIII: 241-8. Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2019-07/nuevas-metodologias-en-el-estudio->

[de-enfermedades-geneticas-y-sus-indicaciones-2/](https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2014-10/genetica-basica-para-el-pediatra/).

8. Ahn J, Lee J. X chromosome: X inactivation. *Nature Education*. 2008; 1: 24.
- 9.\*\*\* Arroyo Carrera I. *Genética Básica para el Pediatra*. *Pediatr Integral*. 2014; XVIII: 564-70. Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2014-10/genetica-basica-para-el-pediatra/>.
10. Kaur S, Christodoulou J. *MECP2 Disorders*. 2001. En: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., eds. *GeneReviews®*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1497/>.
11. Arboleda VA, Lee H, Dorrani N, Zadeh N, Willis M, Macmurdo CF, et al. *De novo nonsense mutations in KAT6A, a lysine acetyl-transferase gene, cause a syndrome including microcephaly and global developmental delay*. *Am J Hum Genet*. 2015; 96: 498-506.
12. Rafeeq MM, Murad HAS. *Cystic fibrosis: current therapeutic targets and future approaches*. *J Transl Med*. 2017; 15: 84.
13. Walker FO. *Huntington's disease*. *Lancet*. 2007; 369: 218-28.
14. Hamel JI. *Myotonic Dystrophy*. *Continuum (Minneapolis)*. 2022; 28: 1715-34.
15. Hunter JE, Berry-Kravis E, Hipp H, Todd PK, Adam MP, Feldman J, et al. *FMR1 disorders*. 1998. En: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., eds. *GeneReviews®*. Seattle (WA): Universidad de Washington, Seattle; 1993-2024. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1384/>.
16. Gabau E, Aguilera C, Baena N, Ruiz A, Guitart M. *Enfermedades por alteración de la impronta genética. Síndrome de Prader Willi y de Angelman*. *Pediatr Integral*. 2019; XXIII: 249-57. Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2019-07/enfermedades-por-alteracion-de-la-impronta-genetica-sindrome-de-prader-willi-y-de-angelman/>.
17. Shuman C, Kalish JM, Weksberg R. *Beckwith-Wiedemann Syndrome*. 2000. En: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., eds. *GeneReviews®*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1394/>.
18. Gnanasekaran H, Chandrasekhar SP, Kandeeban S, Periyasamy P, Bhende M, Khetan V, et al. *Mutation profile of Bardet-Biedl syndrome patients from India: Implicative role of multiallelic rare variants and oligogenic inheritance pattern*. *Clin Genet*. 2023; 104: 443-60.
19. Chin HL, Lai PS, Tay SKH. *A clinical approach to diagnosis and management of mitochondrial myopathies*. *Neurotherapeutics*. 2024; 21: e00304.
20. Wei W, Chinnery PF. *Inheritance of mitochondrial DNA in humans: implications for rare and common diseases*. *J Intern Med*. 2020; 287: 634-44.

### Bibliografía recomendada

- GeneReviews. Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/>.

GeneReviews es un recurso internacional *on-line*, que proporciona información clínicamente relevante, estructurada y comprensible para alteraciones hereditarias en un formato estandarizado estilo revista, que cubre diagnóstico, manejo y asesoramiento genético para pacientes y sus familias. Cada capítulo de GeneReviews está escrito por uno o más expertos en una enfermedad específica y pasa por un riguroso proceso de edición y revisión por pares antes de publicarse en línea. GeneReviews actualmente comprende 893 capítulos y tiene más de siete millones de usuarios al

año. Los dos formatos generales de GeneReviews son: capítulos centrados en un solo gen o fenotipo (~95 %) y resúmenes que resumen las causas de afecciones genéticas comunes (p. ej., pérdida auditiva genética, enfermedad de Alzheimer) (~5 %). Forma parte de las bases de datos de la Biblioteca Nacional de los Estados Unidos.

- OMIM. Base de datos de enfermedades genéticas. Disponible en: <https://omim.org/>. OMIM es un compendio completo y autorizado de genes humanos y fenotipos genéticos que está disponible gratuitamente y se actualiza diariamente. Los resúmenes de texto completos con referencias en OMIM contienen información sobre todos los trastornos mendelianos conocidos y más de 16.000 genes. OMIM se centra en la relación entre fenotipo y genotipo. Se actualiza diariamente y las entradas contienen numerosos

enlaces a otros recursos genéticos. Esta base de datos fue iniciada a principios de la década de 1960 por el Dr. V.A. McKusick, como un catálogo de rasgos y trastornos mendelianos, titulado Herencia mendeliana en el hombre (MIM). Entre 1966 y 1998 se publicaron doce ediciones de libros de MIM. La versión en línea, OMIM, fue creada en 1985, gracias a una colaboración entre la Biblioteca Nacional de Medicina y la Biblioteca Médica William H. Welch de Johns Hopkins. Estuvo disponible de forma generalizada en Internet a partir de 1987. En 1995, el NCBI, el Centro Nacional de Información Biotecnológica, desarrolló OMIM para la *World Wide Web*. OMIM está escrito y editado en el Instituto McKusick-Nathans de Medicina Genética de la Facultad de Medicina de la Universidad Johns Hopkins, bajo la dirección de la Dra. A. Hamosh.

### Caso clínico

Nos consulta un paciente varón de 7 años por retraso psicomotor global para tratar de llegar a un diagnóstico etiológico. Presenta un retraso de los ítems del desarrollo que ha tenido casi desde el inicio y por el que ha recibido atención infantil temprana. Consiguió la deambulación con 2 años y medio y el lenguaje también con retraso, diciendo palabras con intención a partir de los 3 años. No presenta rasgos de trastorno del espectro autista.

Sus padres son un matrimonio, aparentemente sanos y no consanguíneos, y tiene un hermano mayor varón sano. Entre los antecedentes familiares, destaca que un hermano de la madre presenta también retraso del desarrollo de causa no aclarada.

Se han descartado, en el paciente, causas externas conocidas de discapacidad intelectual, teniendo una prueba de talón normal mediante análisis de carnitinas y acilcarniti-

nas por espectrometría de masas en tándem, así como unos niveles normales de hormonas tiroideas y de anticuerpos de celiaquía.

Ante los antecedentes familiares de discapacidad intelectual, se realiza como descarte de alteraciones cromosómicas, un estudio de array CGH que es normal, así como un estudio de expansión del gen *FMR1*, que indica que tiene una expansión dentro de la normalidad, descartando el cuadro.

Posteriormente, se realiza un exoma clínico de discapacidad intelectual, que muestra una mutación patogénica en el gen *ARX*, ligado al cromosoma X recesivo, gen responsable de discapacidad intelectual no sindrómica.

La segregación familiar de dicha mutación muestra que la alteración ha sido heredada de su madre sana y que el hermano de la madre afectado por discapacidad intelectual, también presenta la misma mutación.



## 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](http://www.sepeap.org) y [www.pediatruiintegral.es](http://www.pediatruiintegral.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 70 % 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".



# Questionario 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](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 70 % 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".

## Bases moleculares del diagnóstico de las enfermedades genéticas

1. ¿Cuál es la característica PRINCIPAL de las enfermedades genéticas?
  - a. Son causadas únicamente por alteraciones cromosómicas.
  - b. Pueden ser debidas a diversas causas genéticas.
  - c. Se heredan exclusivamente de la madre.
  - d. Afectan solo a un pequeño porcentaje de la población.
  - e. La transmisión paterna no existe.
2. ¿Qué TIPO de herencia está asociada al síndrome de Prader-Willi?
  - a. Herencia autosómica dominante.
  - b. Herencia autosómica recesiva.
  - c. Disomía uniparental materna.
  - d. Herencia mitocondrial.
  - e. Ninguna de las anteriores.
3. ¿Qué FENÓMENO genético está implicado en el síndrome de X frágil?
  - a. Expansión de tripletes.
  - b. Herencia autosómica dominante.
  - c. Disomía uniparental.
  - d. Herencia mitocondrial.
  - e. Herencia autosómico recesiva.
4. ¿Qué tipo de ALTERACIÓN genética puede causar el síndrome de Beckwith-Wiedemann?
  - a. Herencia autosómica recesiva.
  - b. Herencia autosómica dominante.
  - c. Disomía uniparental.
  - d. Herencia mitocondrial.
  - e. Herencia ligada al cromosoma X.
5. ¿Qué HERRAMIENTA es la más completa para el diagnóstico de aneuploidías?
  - a. Secuenciación del gen sospechoso.
  - b. Hibridación *in situ* fluorescente (FISH).
  - c. Cariotipo.
  - d. Array CGH.
  - e. Exoma clínico.
6. ¿Cuál es la causa MÁS PROBABLE de la discapacidad intelectual en el paciente?
  - a. Trastorno del espectro autista.
  - b. Expansión del gen *FMR1*.
  - c. Mutación patogénica en el gen *ARX*.
  - d. Deficiencia de hormonas tiroideas.
  - e. Celiaquía no diagnosticada.
7. ¿Qué PRUEBA se realizó para descartar alteraciones cromosómicas en el paciente?
  - a. Análisis de carnitinas y acilcarnitinas.
  - b. Estudio de expansión del gen *FMR1*.
  - c. Array CGH.
  - d. Prueba de talón.
  - e. Exoma clínico.
8. ¿Cuál es el MECANISMO de transmisión de la mutación patogénica encontrada en el paciente?
  - a. Herencia autosómica dominante.
  - b. Herencia autosómica recesiva.
  - c. Herencia ligada al cromosoma Y.
  - d. Herencia ligada al cromosoma X recesiva.
  - e. Herencia mitocondrial.

## Caso clínico



sepeap

Sociedad Española de Pediatría  
Extrahospitalaria y Atención Primaria