



XXXII Congreso Nacional de la SEMI

XIV Congreso de la Sociedad Canaria de Medicina Interna
26-28 Octubre 2011



Utilidad de la Genética Clínica para el médico internista

Juan de Dios García Díaz

Unidad de Genética Clínica

Servicio de Medicina Interna

Hospital Universitario Príncipe de Asturias

Alcalá de Henares, Madrid

Costa Meloneras

Palacio de Congresos Expomeloneras
Maspalomas, San Bartolomé de Tirajana
Gran Canaria, Las Palmas

Genética Clínica y Medicina Interna

- Genética y Etiopatogenia
- Ubicación y ámbitos de la Genética Médica
- Peculiaridades de las pruebas y el diagnóstico en Genética
- Objetivos del Consejo Genético
- Relación entre Medicina Interna y Genética Clínica

Genética Clínica y Medicina Interna

- **Genética y Etiopatogenia**
- Ubicación y ámbitos de la Genética Médica
- Peculiaridades de las pruebas y el diagnóstico en Genética
- Objetivos del Consejo Genético
- Relación entre Medicina Interna y Genética Clínica

Genoma:

- ▶ Genes principales
- ▶ Genes modificadores
- ▶ Interacción Gen-Gen

Epigenoma

Factores ambientales

(Exposiciones, Dieta, Estilo de vida, etc)

Fenotipo:

Salud - Enfermedad



Clasificación general de las mutaciones

- **Mutación** vs. **Polimorfismo** (cambio no deletéreo presente en >1% de población gral.)
-
- Mutaciones **genómicas** (trisomías, etc)
 - Mutaciones **cromosómicas** (translocaciones, etc)
 - Mutaciones **génicas** (en secuencia de ADN)
-
- Mutaciones **somáticas**
 - Mutación **germinal** → Cambio heredable del ADN

Tipos de Mutaciones o Polimorfismos génicos

- Cambio de bases (p.ej. SNPs)
- Deleciones e Inserciones:
 - Simples
 - De intercambio → Translocaciones
- Grandes reordenamientos
- Variaciones en el número de copias (CNV)
- Mutaciones dinámicas (expansión de tripletes)

Consecuencias de la mutaciones

■ Pérdida de función:

- ↑ % Fenotipo recesivo
- Haploinsuficiencia (↓ 50% producto → Patología)
- Dominancia negativa (Complejos multiméricos proteicos estructurales y no estructurales)

■ Ganancia de función:

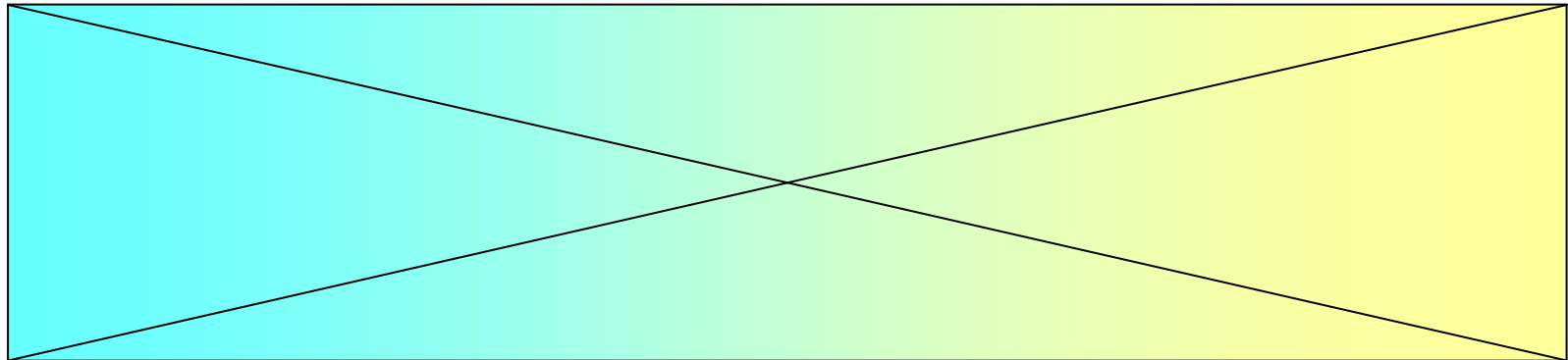
- ↑ % Fenotipo dominante
- ↑ Niveles de producto
- En tejidos o fases de desarrollo erróneas
- Ante señales erróneas

Etiología de las enfermedades

**Enfermedades
Monogénicas**

**Enfermedades
Multifactoriales**

**Enfermedades
Ambientales**



Genética

Heredabilidad

Ambiente

Investigación etiológica genética

Métodos

Métodos Directos

(Secuencia ADN)

**Genes
candidatos**

- Fundamento fisiopatológico
- Investigación básica
- Estudios de Asociación (GWA)

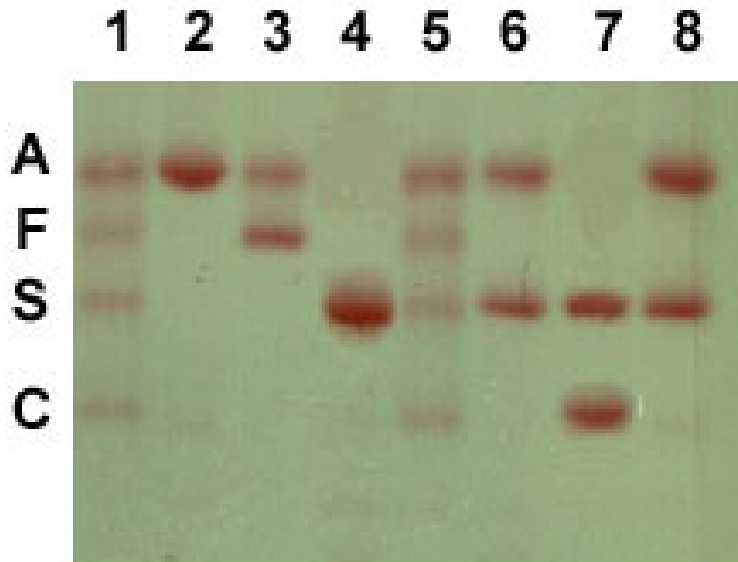
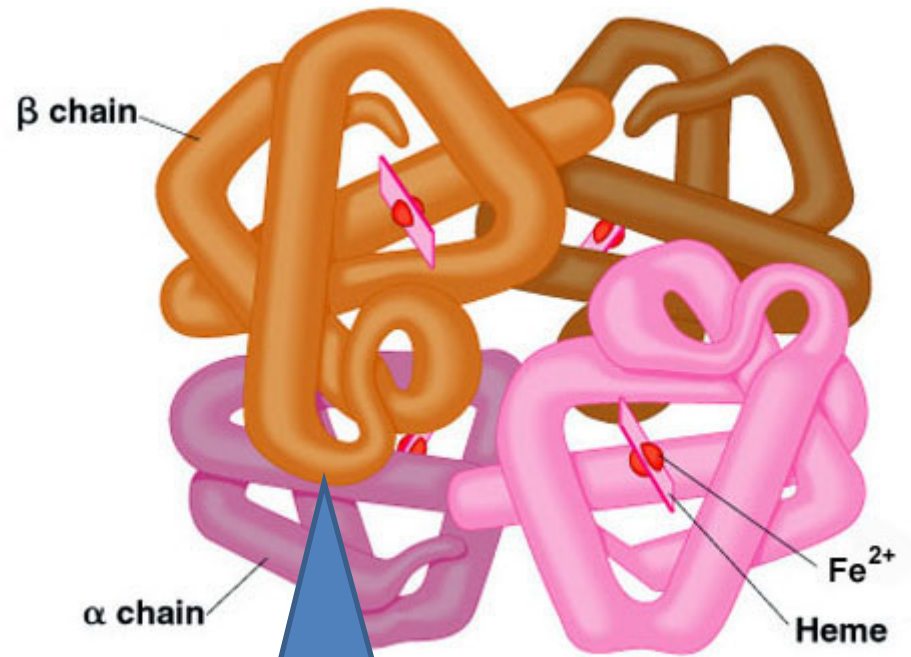
Métodos Indirectos

(Marcadores)

STR's (*Short Tandem Repetitions*) o
Microsatélites

SNP's (*Single Nucleotide Polymorphisms*) **Proyecto HapMap**

CNV's (*Copy Number Variations*)

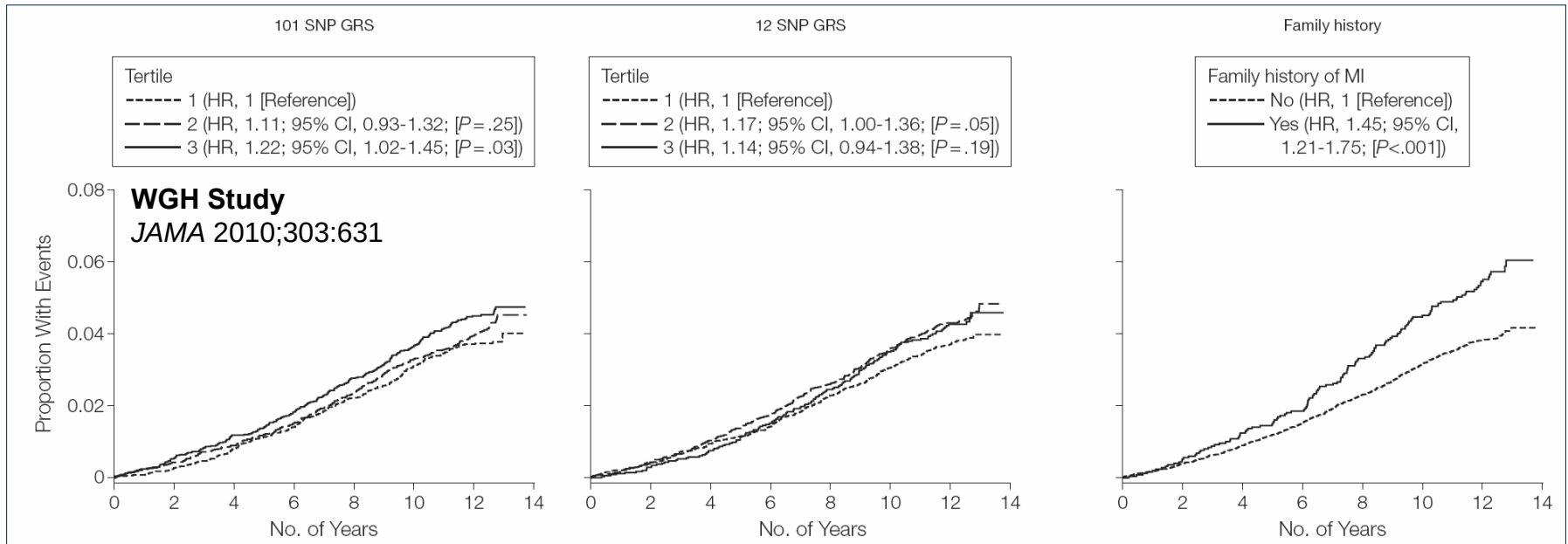
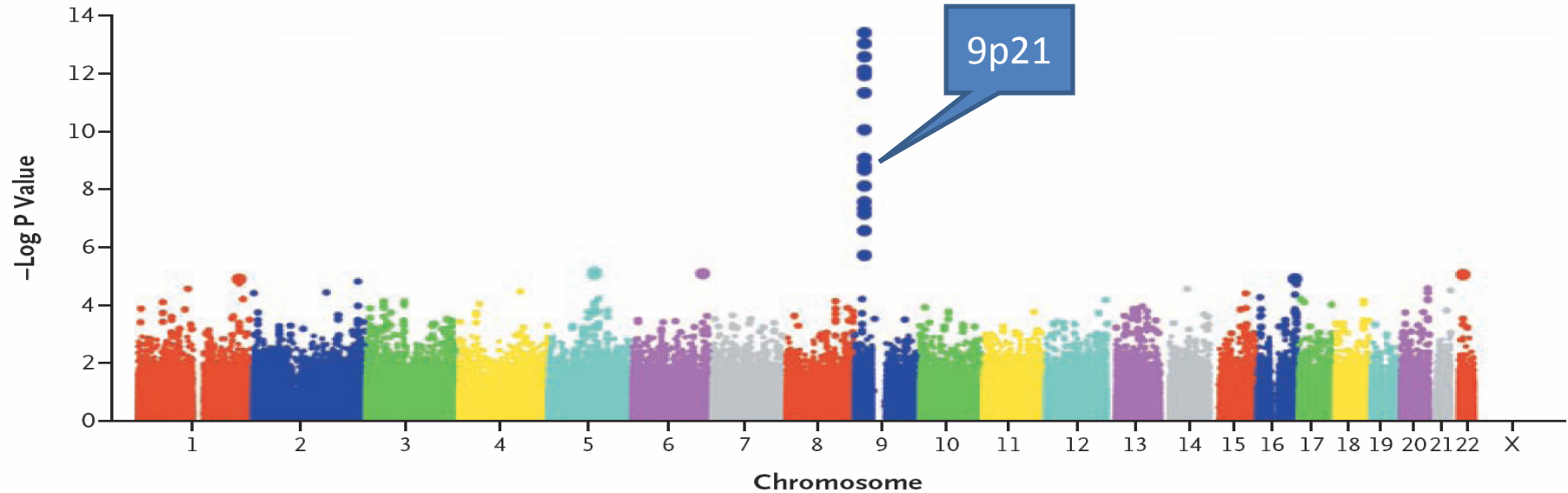


Gen de β -globina:

Cambio de nucleótido $\rightarrow$ Cambio Aa
En codón 6: **GAG (Glut)** $\rightarrow$ **GTG (Val)**

Marcadores genéticos y Riesgo cardiovascular

WTCCC Study *NEJM* 2007;357:443



Enfermedades Multifactoriales

con componente genético

- Diabetes mellitus (1 y 2)
- Hipertensión arterial
- Aterotrombosis
- Cardiopatías congénitas
- Asma
- Enfermedad inflamatoria intestinal
- Psoriasis
- Espina bífida
- E. Alzheimer
- Epilepsia
- Esquizofrenia
- Psicosis maníaco-depresiva
- Algunos tumores

Tipos de Enfermedades Genéticas

- **Cromosomopatías** (6-9‰): Aneuploidías, deleciones, translocaciones, inserciones
- **Monogénicas (mendelianas):**
 - Autosómicas dominantes (3-9,5‰)
 - Autosómicas recesivas (2-2,5‰)
 - Ligadas a X (dom./rec.) (0,5-2‰)
- **Mitocondriales** (raras)
- **Multifactoriales o Complejas** (frecuentes):
 - Malformaciones congénitas (2-5%)
 - Enfermedades comunes de adultos

Características generales de las enfermedades genéticas

Tipo	Prevalencia	Riesgo en Familiares	Modelo de Herencia
Cromosómica	Baja	Bajo	Incierto
Monogénica (Mendeliana)	<i>Indiv. Baja</i> <i>Agreg. Media</i>	Alto	Bien definido
Multifactorial	Alta	Bajo o Medio	Incierto

Impacto de las enfermedades genéticas

- Enfermedades **raras**, pero con alta frecuencia agregada
- Alta contribución a la **morbimortalidad infantil**
- Presentación compleja o sistémica y **diagnóstico difícil**
- **Estrés psicológico** por el origen intrínseco
- Alta **carga en familias** (impacto + nº afectados)
- Disponibilidad creciente de **pruebas predictivas**
- Posibilidad de **recurrencia**: Decisiones sobre opciones y procedimientos reproductivos

Enfermedades Prevalentes vs Raras

ENF. PREVALENTES

- Prev. indiv. $> 1/100$
- Nº relativ. reducido
- Alta morbimortalidad
- Etiología compleja
- Experiencia clínica $\uparrow$
- Dgco. fácil y temprano
- Investigación abundante
- Interés comercial $\uparrow$
- Numerosos tratamientos disponibles

ENF. RARAS

- Prev. indiv. $< 5/10.000$
- ~ 7.000 trastornos
- 3 M afectados en España
- **80% origen genético**
- Experiencia clínica $\downarrow$
- Dgco. difícil y tardío
- Investigación escasa
- Interés comercial $\downarrow$ (...?)
- Ttos. poco disponibles
- **Enfs. y Ttos. huérfanos**

Genética Clínica y Medicina Interna

- Genética y Etiopatogenia
- Ubicación y ámbitos de la Genética Médica
- Peculiaridades de las pruebas y el diagnóstico en Genética
- Objetivos del Consejo Genético
- Relación entre Medicina Interna y Genética Clínica

Genética Humana

Genética Médica

Laboratorios de Genética

Genética Clínica

Citogenética

Genética Molecular

Genética Bioquímica

Genética Humana

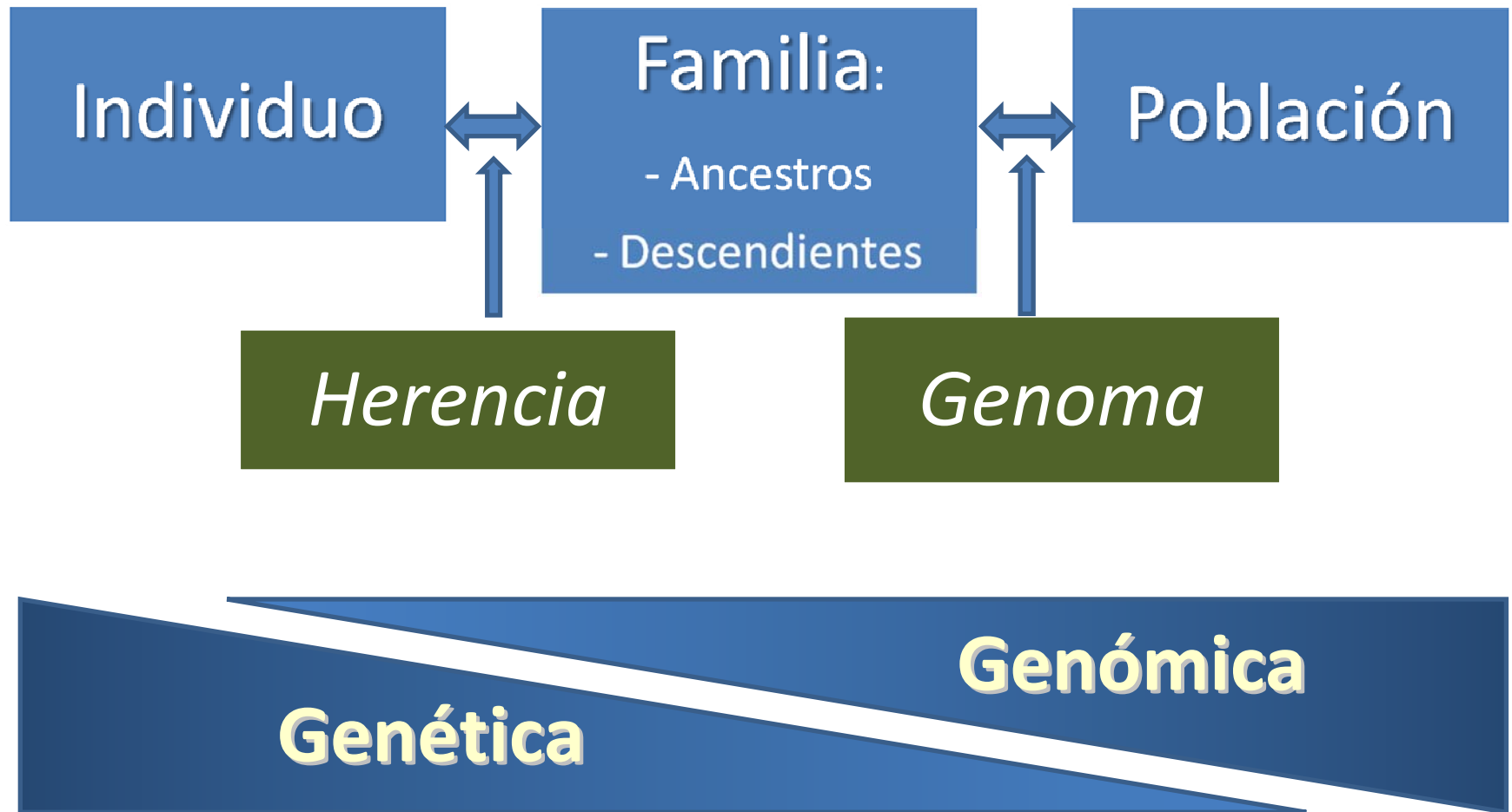
```
graph TD; A[Genética Humana] --> B[Genética Médica]; B --> C[Genética Clínica]; C --> D[Consejo Genético];
```

Genética Médica

Genética Clínica

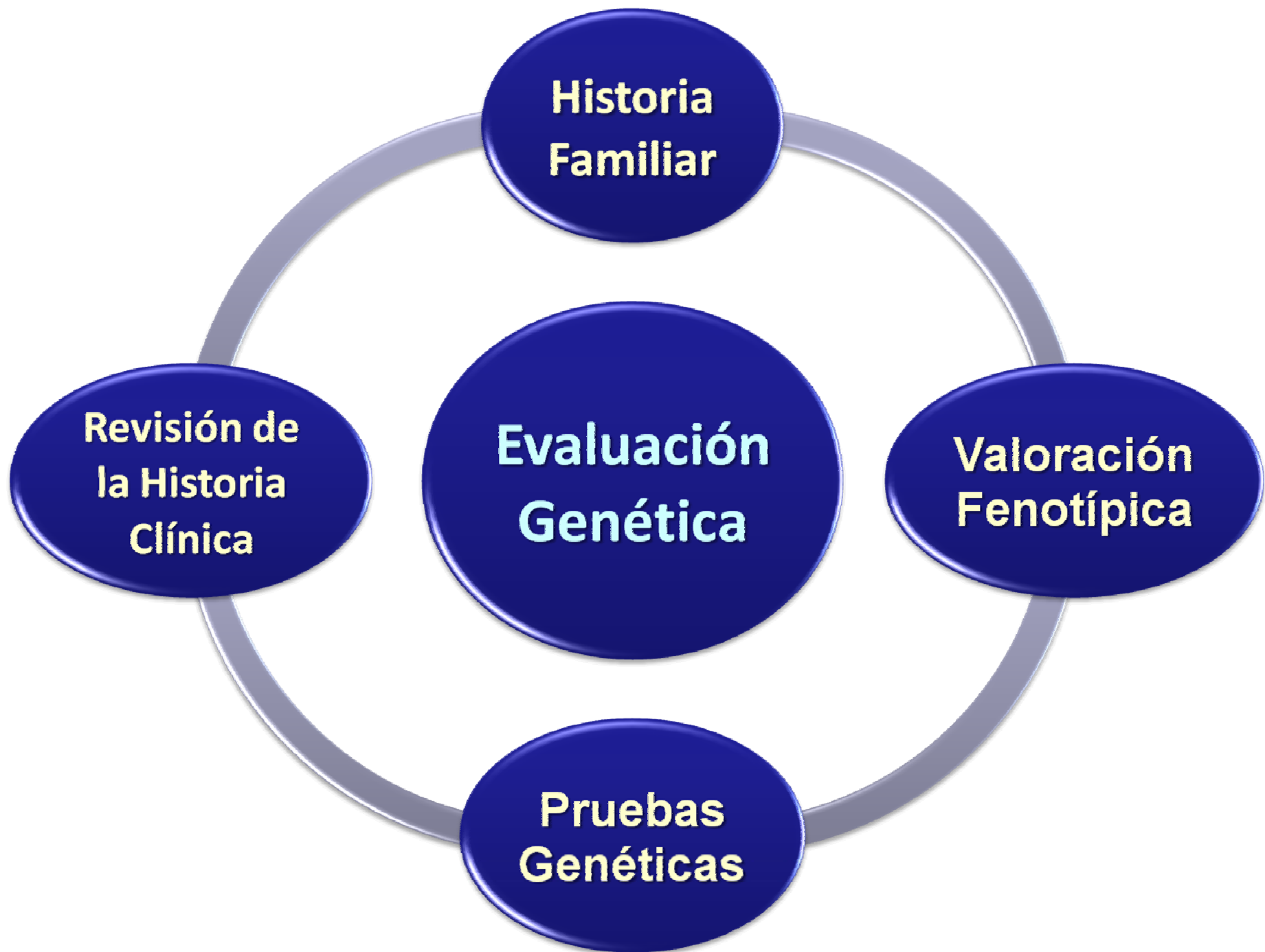
Consejo Genético

Ámbitos de la Genética y la Genómica

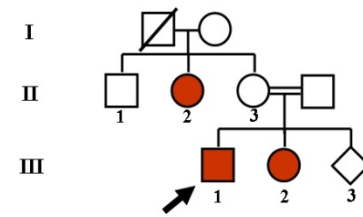


Genética Clínica y Medicina Interna

- Genética y Etiopatogenia
- Ubicación y ámbitos de la Genética Médica
- Peculiaridades de las pruebas y el diagnóstico en Genética
- Objetivos del Consejo Genético
- Relación entre Medicina Interna y Genética Clínica



Árbol familiar o genealógico (genograma o pedigrí)



- Primera y **más útil** prueba genética
- **Fácil** de realizar y pequeño coste
- Información **amplia, precisa y universal**
- **Poco extendido** fuera del ámbito genético
- Oportunidad para conocer **aspectos adicionales**:
estructura y cohesión familiar, psicológicos,
emocionales, etc

Pruebas diagnósticas en Genética

- **Citogenéticas:**

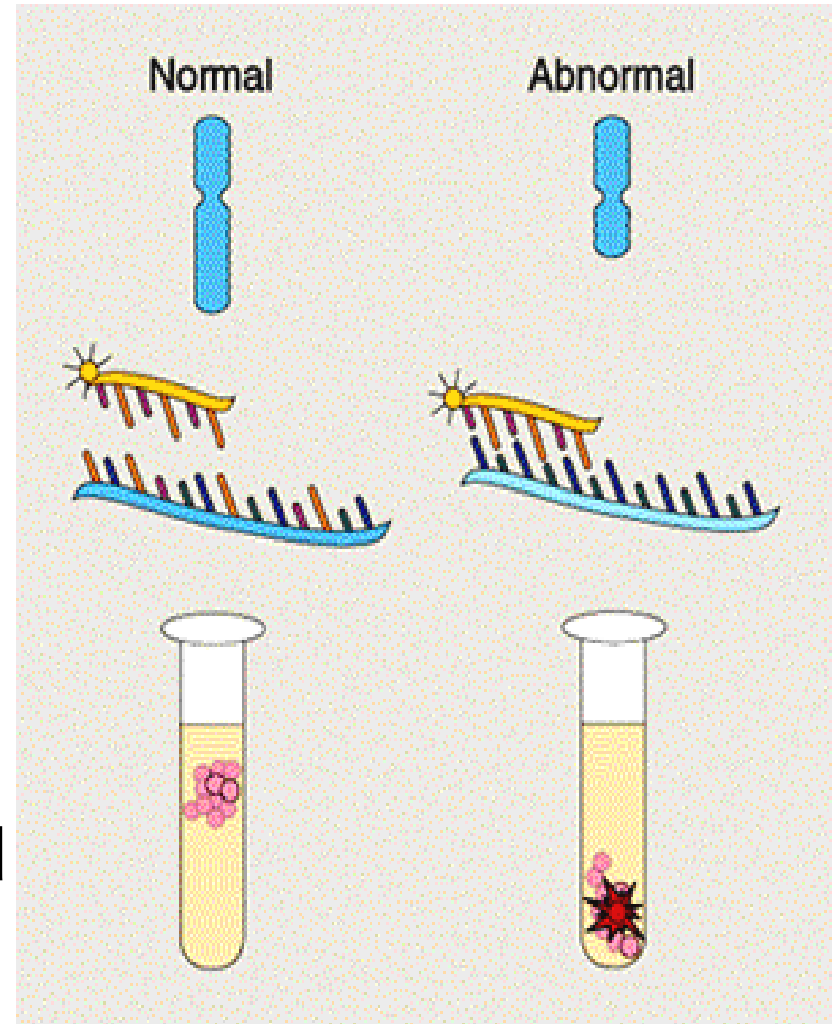
Cariotipo / FISH / Arrays

- **Moleculares:**

Mutaciones en ADN

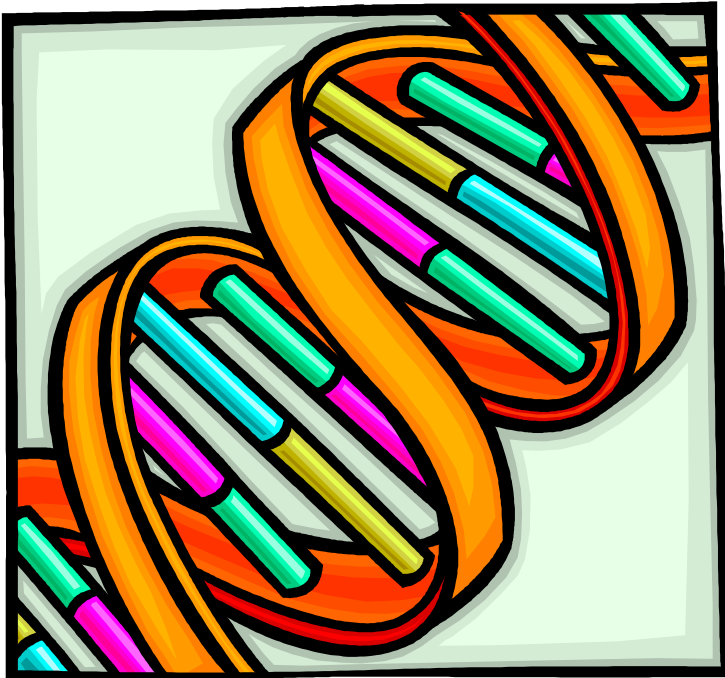
- **Metabólicas:**

Acumulación de metabolitos y/o actividad enzimática



Genotipo

Mutación



≠

Fenotipo

Enfermedad



Formas de heterogeneidad genética

<i>Heterogeneidad</i>	Locus/Gen	Mutación	Fenotipo
Alélica	=	≠	=
No Alélica o de Locus	≠	≠	=
Heterocigoto Compuesto	=	>1	=
Fenotípica	=	≠	≠
Expresividad Variable	=	=	≠
Fenocopias	No	No	=

Evaluación de las Pruebas Genéticas (Proceso ACCE)

Validez **Analítica**

Validez **Clínica**

Utilidad **Clínica**

Implicaciones **Éticas, Legales y Sociales**

Pruebas en Genética Clínica

Objetivos

```
graph TD; A[Pruebas en Genética Clínica  
Objetivos] --> B[Diagnósticas]; A --> C[Predictivas o Presintomáticas]; A --> D[Detección de Portadores]; C --> E[Prenatales]; C --> F[Adultos (niños?)  
asintomáticos];
```

The diagram is a hierarchical flowchart. At the top is a yellow box with a blue border containing the title 'Pruebas en Genética Clínica' in bold blue font and the subtitle 'Objetivos' in italic blue font. A vertical line descends from this box and connects to a horizontal line. From this horizontal line, three vertical lines descend to three separate boxes: an orange box on the left with a red border labeled 'Diagnósticas', a light blue box in the center with a blue border labeled 'Predictivas o Presintomáticas', and a light green box on the right with a green border labeled 'Detección de Portadores'. From the bottom of the central light blue box, a vertical line descends and connects to another horizontal line. From this second horizontal line, two vertical lines descend to two more light blue boxes with blue borders: 'Prenatales' on the left and 'Adultos (niños?) asintomáticos' on the right.

Diagnósticas

**Predictivas o
Presintomáticas**

**Detección de
Portadores**

Prenatales

**Adultos (niños?)
asintomáticos**

Tipos de resultados de las pruebas genéticas y su impacto en los pacientes

Prueba genética

**Positiva
en 1ª persona
de familia**

**Positiva
en persona sana
con riesgo**

**Negativa
concluyente**

**Negativa
no concluyente
o de Significado
incierto**



- Alivio incertidumbre
- Permite informar a familiares

- Ajustar medidas de seguimiento

- Alivio
- Evita medidas de seguimiento intensivo



- Preocupación por impacto familiar del resultado

- Ansiedad y culpabilidad
- Cambios en dinámica familiar

- Culpabilidad del “superviviente”
- No adherencia a medidas poblacionales

- Incertidumbre, desánimo y ansiedad
- No adhesión al seguimiento

Utilidad de las pruebas genéticas

- **Confirmación** de un **diagnóstico clínico** dudoso
- Fin de la ***odisea diagnóstica*** (↑coste personal y social)
- Pueden favorecer un **tratamiento específico**
- Diagnóstico de **portadores** en trastornos recesivos o con penetrancia incompleta o expresión variable
- Tienen una **dimensión** familiar (**supraindividual**)
- Planificación **reproductiva** y diagnóstico **prenatal**
- Facilitan el **consejo genético** a familiares
- En general, se realizan sólo una vez (**eficientes**)

Limitaciones y riesgos de las pruebas genéticas

- Complejas, laboriosas y con alto **coste** (en evolución)
- Pueden dar resultados **falsos negativos** o detectar variaciones genéticas (polimorfismos) de **significado incierto**
- Información en términos de **probabilidad**
- Posible **ausencia** de medidas **terapéuticas** o **preventivas**
- **Impacto psicológico** con falsos sentimientos de seguridad o estrés emocional en pruebas predictivas. Posibles **resultados imprevistos**
- Sentimiento de “**culpa** del superviviente”
- Cambios en la **dinámica familiar**
- Riesgos de pérdida de la **privacidad** y **estigmatización**
- Posibilidad de **discriminación** laboral o por compañías de seguros

Diagnóstico clínico en enfermedades genéticas

1. Fundamentos de **biología celular** y **molecular**
2. Aplicación de los principios de la **genética**
3. Elaboración e interpretación del **árbol familiar**
4. Dificultades para el **reconocimiento de herencia** mendeliana (*expresión variable, penetrancia incompleta, heterogeneidad, mosaicismos y retraso en la presentación*)
5. Reconocimiento de la **dismorfología**, los cuadros clínicos y los **criterios sindrómicos**
6. Existencia y disponibilidad de **pruebas** genéticas
7. Cálculo de **probabilidades** y razonamiento bayesiano

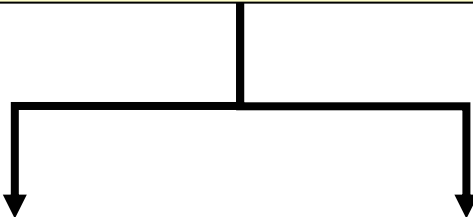
Genética Clínica y Medicina Interna

- Genética y Etiopatogenia
- Ubicación y ámbitos de la Genética Médica
- Peculiaridades de las pruebas y el diagnóstico en Genética
- **Objetivos del Consejo Genético**
- Relación entre Medicina Interna y Genética Clínica

**Medicina
Clínica**



Diagnóstico
Datos clínicos y
Pruebas complementarias



Tratamiento

Pronóstico

**Genética
Clínica**



Diagnóstico
Clínica, Imagen, Bioquímica,
Citogenética y
Pruebas moleculares



Consejo Genético



Prevención o Tratamiento
específicos

Consejo Genético – Definición

➤ “Proceso por el cual los pacientes o familiares **en riesgo** de un trastorno que puede ser hereditario son informados de las **consecuencias** del mismo, la probabilidad de desarrollarlo o transmitirlo y de las **posibilidades** de prevenirlo, evitarlo o mejorarlo”

Objetivos del Consejo Genético

1. Informar sobre el **diagnóstico** (!), **pronóstico** y **tratamiento** del trastorno genético
2. Comprensión del **mecanismo hereditario** y la **probabilidad** o **riesgo** de otros familiares
3. Alternativas **reproductivas** al riesgo de recurrencia
4. Elección de **opciones aceptables**, según percepción del riesgo, objetivos y valores
5. Facilitar la **adaptación** a la presencia del trastorno y a su riesgo de recurrencia

Indicación y Resultados de Pruebas Genéticas Citogenéticas y Moleculares



Consejo Genético:

Información

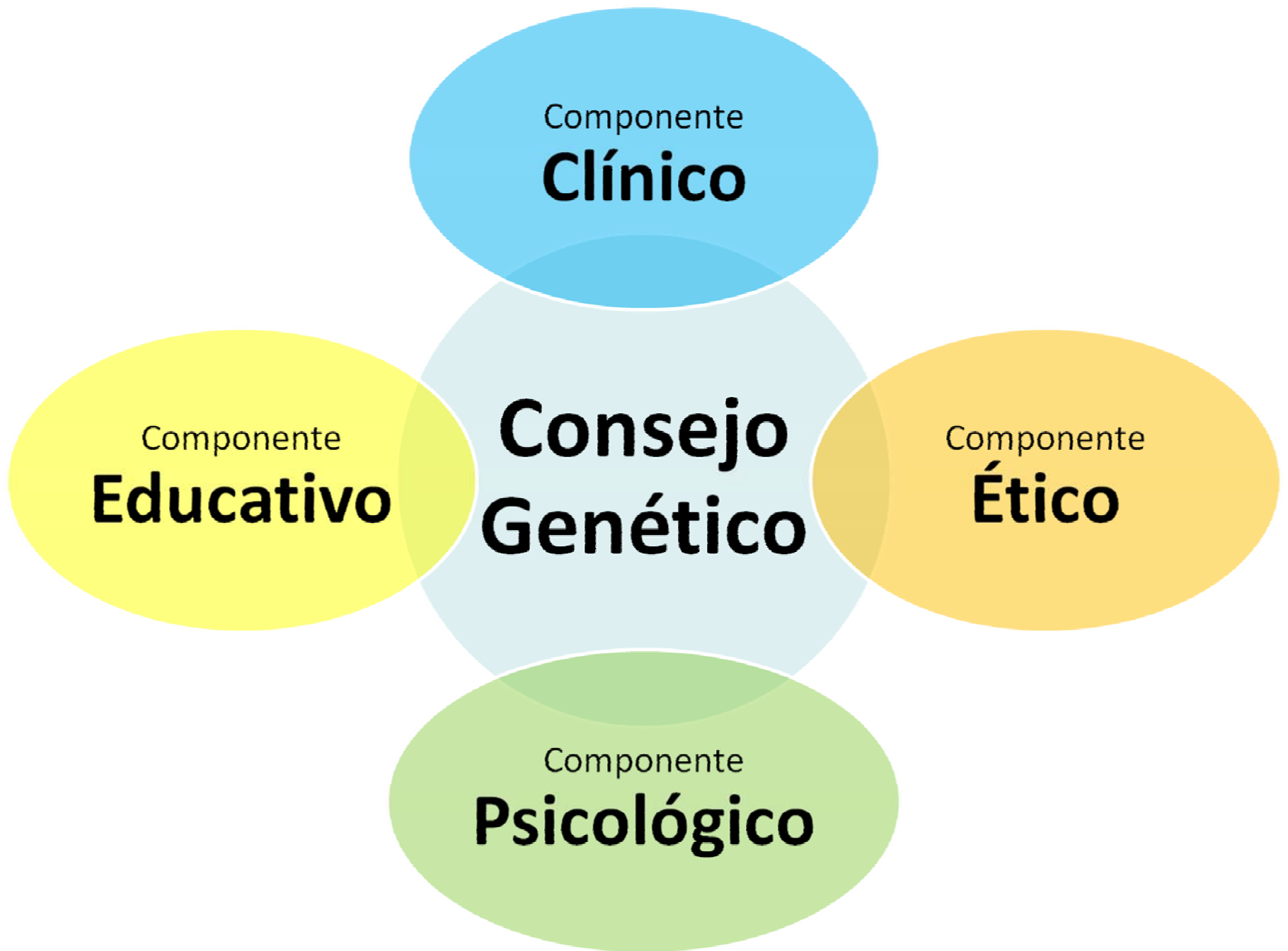
Interpretación

Implicaciones y Consecuencias

Ajuste emocional



Individuos y Familias



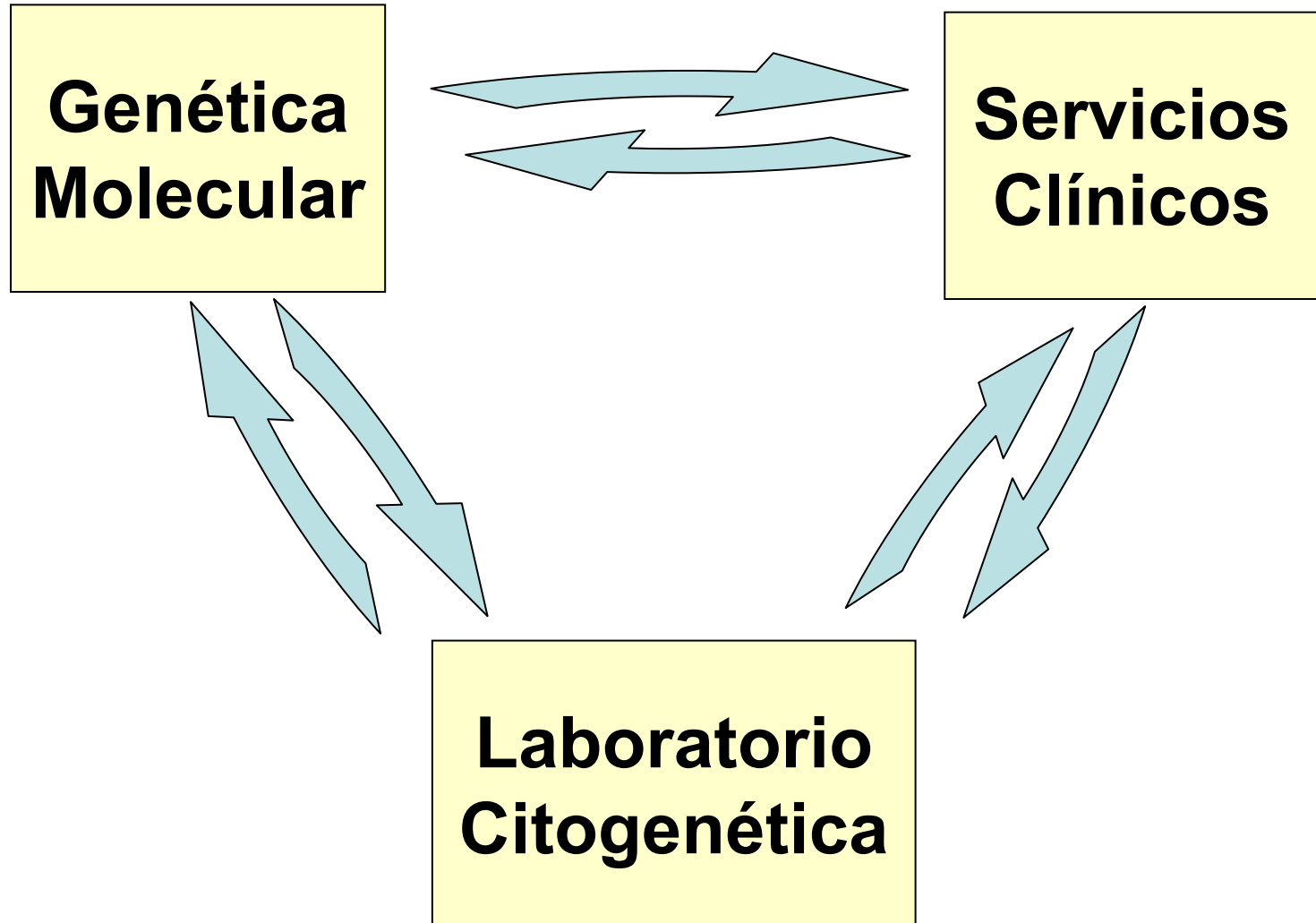
El consejo genético NO es ...

- Un instrumento para la **eugenesia**
- Un método para **influir en las decisiones**
- Un sistema para evaluar e informar del riesgo a **familiares no consultantes**

Genética Clínica y Medicina Interna

- Genética y Etiopatogenia
- Ubicación y ámbitos de la Genética Médica
- Peculiaridades de las pruebas y el diagnóstico en Genética
- Objetivos del Consejo Genético
- Relación entre Medicina Interna y Genética Clínica

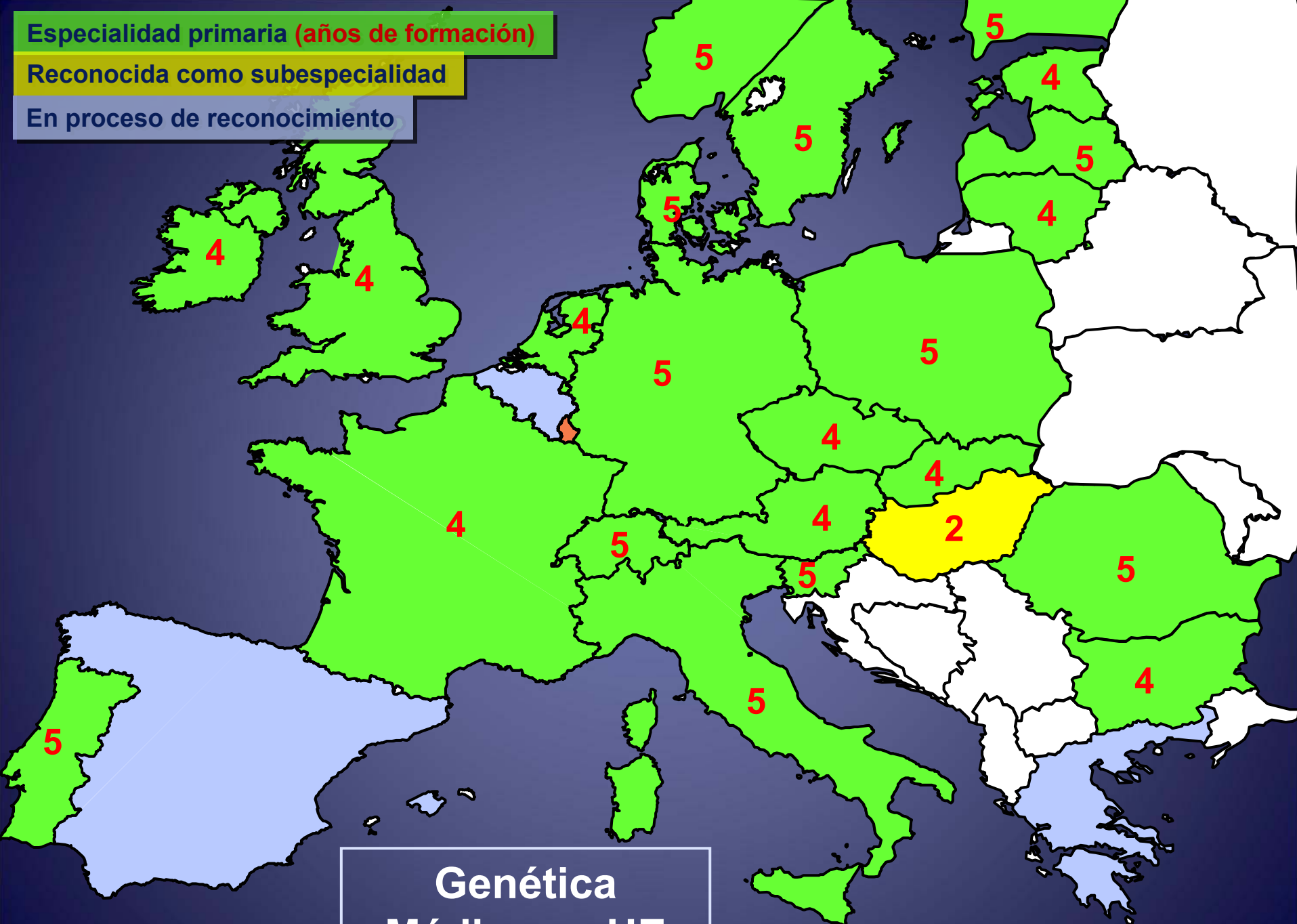
Modelo **sin** Genética Clínica



Especialidad primaria (años de formación)

Reconocida como subespecialidad

En proceso de reconocimiento



Genética Médica en UE



MINISTERIO DE SANIDAD,
POLÍTICA SOCIAL
E IGUALDAD

SECRETARÍA GENERAL
DE SANIDAD

DIRECCIÓN GENERAL DE
ORDENACIÓN PROFESIONAL,
COHESIÓN DEL SISTEMA
NACIONAL DE SALUD Y ALTA
INSPECCIÓN

Madrid 15 de julio de 2011

PROYECTO DE REAL DECRETO POR EL QUE SE CREAN NUEVOS TÍTULOS DE ESPECIALISTA Y SE ACTUALIZA EL SISTEMA FORMATIVO DE DETERMINADAS ESPECIALIDADES EN CIENCIAS DE LA SALUD.

L 59/4

ES

Diario Oficial de la Unión Europea

4.3.2011

REGLAMENTO (UE) N° 213/2011 DE LA COMISIÓN

de 3 de marzo de 2011

por el que se modifican los anexos II y V de la Directiva 2005/36/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, relativa al reconocimiento de cualificaciones profesionales

(Texto pertinente a efectos del EEE)

LA COMISIÓN EUROPEA,

(5) Con el fin de garantizar que la formación médica especializada alcance un nivel suficientemente alto, el período

Tipos de Especialidades Médicas

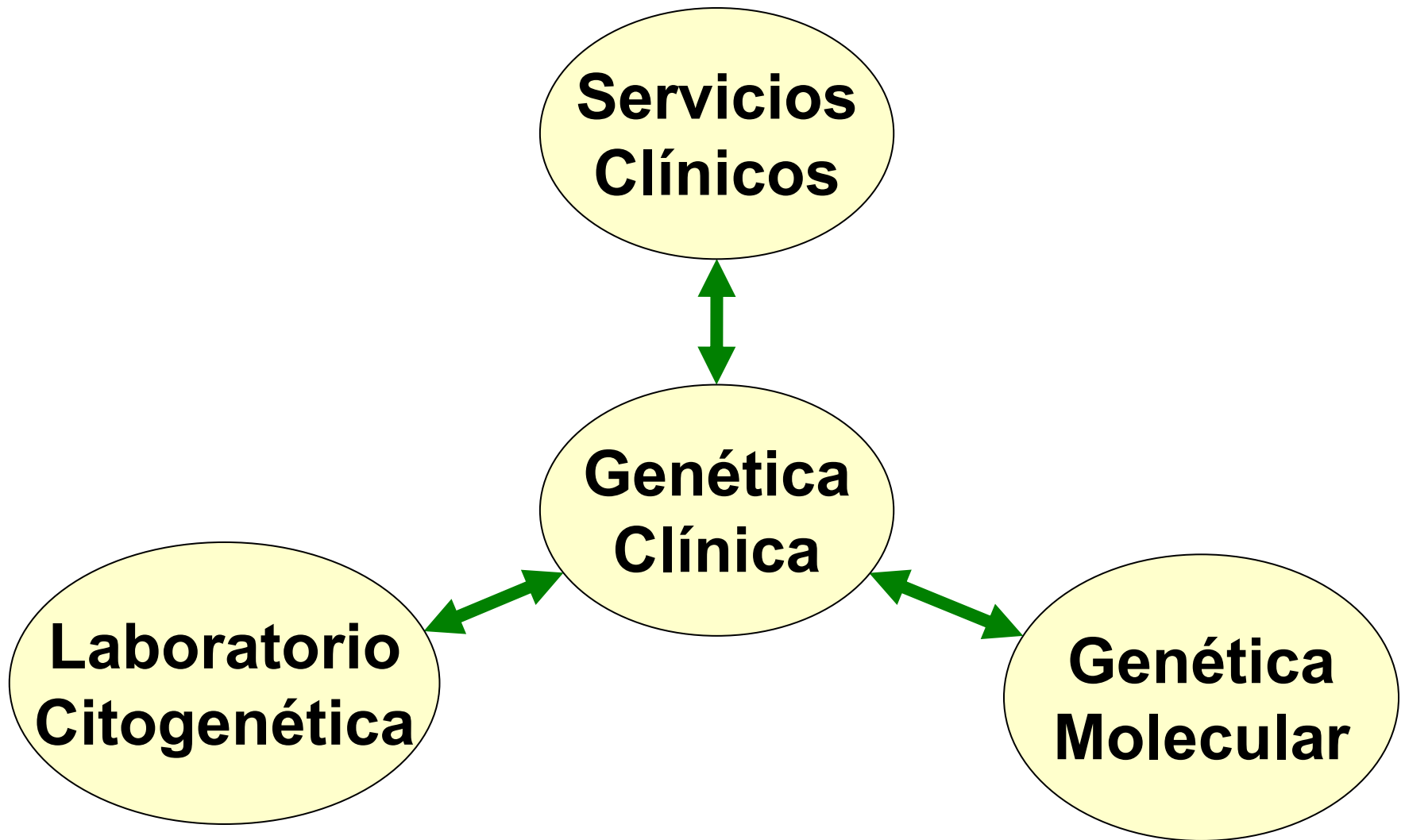
TRANSVERSALES

- Medicina de Familia
- **Medicina Interna**
- Medicina Intensiva
- Pediatría
- Oncología Médica
- **Genética Clínica**
- ...

VERTICALES

- Neurología
- Cardiología
- Neumología
- Gastroenterología
- Hepatología
- Nefrología
- ...

Modelo con Genética Clínica



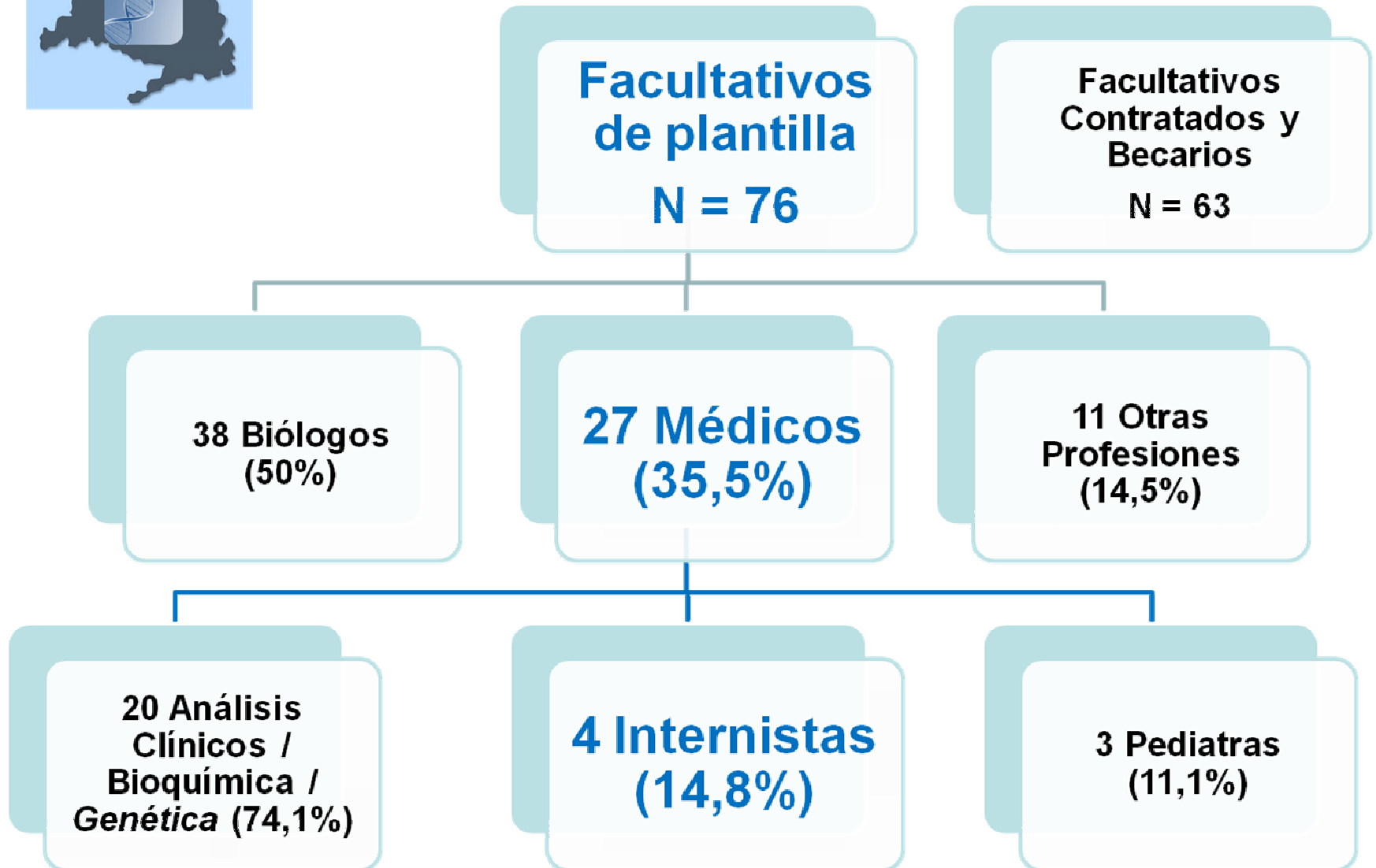
Utilidad de la Genética Clínica

- Incorporación de los **avances biológicos y genéticos a la práctica clínica asistencial**
- Reconocimiento de los **patrones hereditarios complejos**
- Experiencia clínica acumulada para la **identificación de síndromes poco prevalentes y/o dismorfológicos**
- Selección e **indicación de pruebas moleculares** en situaciones de heterogeneidad genética e **interpretación** de sus resultados
- Proporcionar un **asesoramiento genético** adecuado y preciso a los pacientes y sus familias
- Participación en equipos multidisciplinares para el **seguimiento y tratamientos** disponibles de las enfermedades genéticas
- Colaborar en la **formación continuada** de otros especialistas y en la **investigación clínica** de su área

Consultas frecuentes en Genética Clínica

- Niños y adultos con **malformaciones** o **retraso psicomotor**
- Enfermedades genéticas **neurológicas, displásicas y metabólicas**
- **Genodermatosis, hipoacusias y retinopatías** hereditarias
- Riesgo de **cáncer hereditario**
- **Otras enfermedades genéticas**
- Sospecha de **cromosomopatía** o disgenesia gonadal
- Parejas con **infertilidad** o **abortos recurrentes** y/o **consanguinidad**
- Valoración de **riesgos preconceptivo** y **prenatal** o posible efecto de **teratógenos**

Unidades de Genética en la Comunidad de Madrid



Conclusiones

- La Genética Clínica facilita la **incorporación a la práctica asistencial** de los **avances en conocimientos y tecnología** de la Genética Humana

Conclusiones

- La Genética Clínica facilita la incorporación a la práctica asistencial de los avances en conocimientos y tecnología de la Genética Humana
- Las peculiaridades e implicaciones del **diagnóstico** y las **pruebas genéticas** requieren un **asesoramiento** o **consejo genético** adecuado

Conclusiones

- La Genética Clínica facilita la incorporación a la práctica asistencial de los avances en conocimientos y tecnología de la Genética Humana
- Las peculiaridades e implicaciones del diagnóstico y las pruebas genéticas requieren un asesoramiento o consejo genético adecuado
- La Genética Clínica, como especialidad transversal, complementa la **aproximación integral de la Medicina Interna** en la atención de **adultos con enfermedades raras de origen genético**