

Estudio de casos

Fundamentos de Genética

Grado de Bioquímica

Caso clínico: Fibrosis quística

A la consulta acude una pareja de recién casados, Montse y Miguel, que quieren tener hijos. Un sobrino (Iván), hijo de la hermana de Montse, ha sido diagnosticado de fibrosis quística. Aportan un informe molecular que demuestra que Iván es homocigoto para la mutación $\Delta F508$ del gen *FQ*. El obstetra les envía a una unidad de Genética. No existe consanguinidad entre Montse y Miguel. Montse pregunta si se puede quedar embarazada.

1. Confeccione el árbol genealógico.
2. ¿Qué probabilidad tiene Montse de ser heterocigota?
3. ¿Le aconsejaría que se hiciese algún análisis genético?
4. ¿Debería hacerse Miguel algún análisis?
5. ¿Qué les aconsejaría si ambos fuesen portadores?

Caso clínico: La muerte del bebé Pierre, un misterio genético

En marzo de 1964 nació el bebé conocido como Pierre en Chicoutimi, una región remota de la provincia canadiense de Quebec. Parecía ser un bebé sano, con peso adecuado, excepto que no comía bien. Unas semanas después de su nacimiento empezó a mostrarse letárgico y a vomitar periódicamente. Su orina olía a col podrida. Cuando fue hospitalizado, el 14 de septiembre, tenía la musculatura debilitada y se le notaban las costillas. El bebé solo había aumentado 300 gramos de peso desde su nacimiento. Los médicos lo mantuvieron con vida alimentándolo mediante una sonda por la nariz hasta el estómago. Pierre ganó algo de peso por un tiempo y luego volvió a empeorar repentinamente. El bebé vomitó sangre y murió el día 30 de noviembre.

Otros bebés en el área empezaron a mostrar síntomas similares, y se produjeron muertes similares. Algunas familias perdieron varios hijos debido a la enfermedad de Pierre. En todas esas familias los padres eran normales, pero aproximadamente uno de cada cuatro de sus hijos estaban afectados por la enfermedad. Tanto los niños como las niñas padecían la enfermedad. Los especialistas determinaron en breve que los hechos indicaban que se trataba de un desorden genético.

1. Si la causa era genética, explique cuál de las siguientes explicaciones es más correcta:
 - a) Un agente contaminante producía mutaciones que producían la enfermedad.
 - b) Estaban involucrados alelos múltiples.
 - c) La enfermedad era causada por un alelo dominante.
 - d) La enfermedad era causada por un alelo recesivo.

- e) Los padres de Pierre eran homocigotos para un alelo recesivo que causaba la enfermedad.

El bebé Pierre y los otros niños afectados eran víctimas de tirosinemia hereditaria. A los niños les faltaba el alelo normal que produce la enzima del hígado que metaboliza la tirosina. Sin esa enzima, la tirosina se acumula en el hígado y los riñones, produciendo el olor típico a col podrida en la orina. Después sigue la muerte. El único posible tratamiento a largo plazo de la enfermedad es el trasplante de hígado.

2. ¿Por qué cree que los padres de los hijos afectados no presentan ningún síntoma de la enfermedad?

El pedigrí muestra tres generaciones de una familia canadiense.

3. Usando los símbolos *t* para el alelo recesivo y *T* para el alelo normal, indique el genotipo de todos los miembros del pedigrí.

4. ¿Es el pedigrí consistente con un carácter ligado al sexo?

5. ¿Cuál es la probabilidad de la mujer III-2 tenga un hijo normal con un hombre normal portador del alelo causante de la tirosemia?

6. ¿Cuál es la probabilidad de que la mujer III-2 tenga un hijo normal con su primo III-4?

7. De las siguientes respuestas, ¿cuál es la razón más probable para explicar el alto número de casos de tirosemia en Chicoutimi? Justifique su respuesta.

- a) Una tasa de mutación elevada.
- b) Una ventaja selectiva de la tirosemia en esa región canadiense.
- c) El efecto fundador.
- d) Las costumbres alimenticias de la zona hacen que su dieta contenga altos contenidos de tirosina.
- e) Efectos pleiotrópicos que hacen que el alelo de la tirosina cause efectos beneficiosos además de los letales.

8. La ecuación de Hardy-Weinberg nos permite calcular algunas cosas sobre la población:

- a) ¿Cuál es la frecuencia de individuos *aa*?
- b) ¿Cuál es la frecuencia del alelo *a* en el acervo génico de la población?
- c) ¿Cuál es la frecuencia del alelo *A* en el acervo génico de la población?
- d) ¿Cuál es la frecuencia de individuos heterocigotos?
- e) Asumiendo que las parejas se forman al azar, ¿qué probabilidad tiene una pareja de que ambos sean heterocigotos?

Distrofia muscular de Duchenne y de Becker

Miguel y Rosa tienen ambos 45 años. Su hijo de 20 años, David, está afectado de Distrofia Muscular de Duchenne (DMD), usa silla de ruedas y en este momento está siendo tratado de una neumonía. La pareja tiene también una hija de 18 años, Elena. Durante la consulta le informan de que hace unos dos años algunos miembros de la familia fueron analizados para determinar los niveles de creatin-quinasa (CK) en suero. Los resultados de Rosa fueron normales, pero no los de su hermana María, que presentó valores más elevados de lo normal. María tiene ahora 40 años y un hijo de 18 años, Juan, y una hija de 14, Carmen. Enrique es el menor de los hermanos varones de Rosa y María. Tiene 43 años y dos hijas, una de 20, Esther, y la otra de 18, Ana. También informan de que el hermano mayor de Rosa y María murió muy joven y tenía que usar silla de ruedas.

1. Dibuje el árbol genealógico de la familia incorporando toda la información de relevancia.
2. Describa brevemente la DMD y sus variantes. Indique aspectos como el gen responsable, las mutaciones más frecuentes, el tipo de herencia, la clínica de la enfermedad, etc.
3. Le preguntan sobre el resultado de la prueba de CK que se hicieron hace tiempo. Rosa no entiende cómo es que ella tenía valores normales y su hermana anómalos y a pesar de eso no tenía ningún hijo afectado. ¿Podría dar una explicación?
4. Durante la consulta le preguntan si hay alguna prueba genética que permita detectar a los miembros portadores de la familia. ¿Existe esta prueba? ¿Qué miembros de la familia han de ser analizados y en qué orden?
5. Si la prueba genética sobre David resultara negativa, ¿descartaría inmediatamente el diagnóstico de DMD? ¿Por qué?

Neuropatía óptica de Leber

Un varón de 23 años acaba de padecer pérdida brusca de visión central en el ojo derecho. Tres meses después, la pierde en el ojo izquierdo. No tiene otros síntomas ni antecedentes patológicos de interés. En su historia familiar reconoce que su madre y un tío materno padecen problemas de visión semejantes al suyo. El paciente tiene un hermano y una hermana sanos y su padre y otros dos tíos maternos no presentan problemas de visión. Tampoco hay ceguera en sus primos maternos. Hay sospecha de que se trata de una neuropatía óptica de Leber (LHON).

1. Confeccione el árbol genealógico y comente el tipo de transmisión que se observa en esta familia
2. Para confirmar su sospecha diagnóstica, indique qué test o tests genéticos habría que hacerle y a qué miembros más de su familia
3. ¿En qué laboratorios de España los podría hacer?
4. ¿Qué explicación puede dar al consultante, respecto a la transmisión de la enfermedad a sus descendientes?
5. ¿Le daría la misma explicación si el consultante fuese una mujer?
6. ¿Sería posible realizar un diagnóstico prenatal fiable de esta enfermedad?

Aracnodactilia, luxación de cristalino, dilatación de aorta

La primera vez que James acudió a la consulta de genética tenía 14 años. Su padre, Henry, y alguno de sus parientes, tenían historia clínica desde hacía años en la Unidad de Genética. En un principio fueron remitidos por un oftalmólogo que observó que Henry tenía luxación de cristalino y era bastante alto. El oftalmólogo se alarmó al descubrir que el hermano de Henry, a los 45 años había muerto de forma repentina de una rotura aórtica y que su madre había fallecido sin explicación a una edad similar. Se le realizó el diagnóstico del síndrome de Marfan y a Henry se le indicó que el 50% de su descendencia tenía riesgo de heredar esta enfermedad genética dominante. En aquel momento el gen responsable del síndrome no había sido identificado y el diagnóstico se basó en criterios clínicos muy bien definidos (criterio de Ghent, De Paepe et al., 1996). Estos incluyen una historia familiar positiva y la implicación de sistemas que están normalmente afectados en el síndrome de Marfan (principalmente los sistemas esqueléticos, ocular y cardiovascular). El médico ordenó realizar un ecocardiograma a James que mostró una dilatación temprana de la aorta ascendente. Este dato, junto con la altura de James (muy alto para su edad) y la historia familiar positiva, hizo concluir al médico que James tenía el síndrome de Marfan. En ese momento ya se había descrito el gen involucrado en la enfermedad.

1. Realice el árbol genealógico de la familia
2. Aunque con criterios clínicos el médico apunta al síndrome de Marfan ¿le recomendaría la realización de análisis moleculares?
3. En caso de aceptarlos ¿qué tipo de análisis se le practicaría? ¿dónde podrían realizarlo?
4. ¿Cómo explicaría a James las características del síndrome?
5. ¿Recomendaría el análisis a Henry?
6. Si Henry y su esposa quisieran tener más hijos ¿Cómo les asesoraría?
7. ¿Existe tratamiento o prevención para este síndrome?

Alzheimer presenil y familiar

Acude a la consulta un paciente (Julio) con un diagnóstico de Alzheimer probable. El deterioro cognitivo es leve según figura en el informe del neurólogo, pero el paciente tiene tan solo 43 años, y los síntomas se iniciaron hace un año. La mujer de Julio explica que el padre de Julio también falleció con una demencia a los 47 años, y que una tía paterna de Julio falleció a los 49 por algo similar. Otros dos tíos paternos de Julio (Pepe y María) tienen 75 y 72 años respectivamente y están bien, salvo algunos problemas relacionados con la edad (uno artrosis y el otro tuvo un infarto hace cuatro años). Pepe tiene un hijo de 50 años que a su vez tiene dos hijas. María tiene dos hijas, una soltera y la otra que se casó y tiene un hijo y una hija de 35 y de 42 años, respectivamente. Julio tiene dos hijos de 17 y de 19 años de edad. Julio y su mujer quieren saber si sus hijos tienen riesgo de tener Alzheimer.

1. Dibuje el árbol genealógico de la familia.
2. ¿Es probable que el Alzheimer que presenta la familia sea hereditario?
3. ¿Se podría averiguar si los hijos son portadores de alelos de riesgo?
4. En el caso de que fuera posible, ¿sería conveniente llevar a cabo dicho análisis?
5. ¿Estarían en riesgo otros miembros de la familia?

Síndrome de Turner

Isabel fue la primera niña nacida de Ian e Irene, ambos bastante altos. En los primeros meses la niña tenía los pies hinchados, piel redundante en el cuello y era un poco pequeña, pero en general era un bebé sano. En su infancia se desarrolló normalmente, pero siempre era de los pequeños de la clase. A los diez años de edad sus compañeros de clase aumentaron su tasa de crecimiento y varias amigas empezaron la pubertad. A pesar de todo, Ian e Irene no estaban preocupados; hasta que en una revisión médica del colegio les sugirieron que Isabel debería ser vista por el pediatra dado que su pequeña estatura parecía inusual comparada con la altura de los padres. Como parte de los estudios iniciales el pediatra pidió un análisis cromosómico rutinario.

1. ¿Qué se espera del estudio cromosómico?
2. Si se confirma la sospecha una vez realizado el cariotipo, ¿qué consideraciones hay que tener en cuenta?
3. ¿Habría que realizarle pruebas adicionales a Isabel?
4. ¿Cómo explicaría a los padres el origen de la enfermedad? ¿Sería conveniente analizar a los padres?
5. ¿Cuál es el riesgo de que estos padres tengan otra hija con el mismo síndrome?
6. ¿Cuál será la calidad de vida de Isabel?
7. ¿Se puede prevenir o curar este síndrome?
8. Si Isabel cuando sea adulta quisiera reproducirse ¿tendría posibilidades?
9. ¿Por qué no todas las mujeres con este síndrome tienen los mismos síntomas?

Síndrome Di George velo-cardiaco-facial

Gillian es la segunda hija de padres sanos. El parto fue normal aunque su peso al nacer fue menor que el de su hermana. En la exploración neonatal de rutina, el médico detectó un soplo cardiaco y fue remitida para un ecocardiograma, que reveló que Gillian tiene un pequeño defecto entre las dos cámaras inferiores de su corazón (comunicación interventricular, CIV) No se consideró grave y se recomendó un seguimiento. A los tres años el soplo desapareció y otro ecocardiograma mostró que la comunicación interventricular se había cerrado. No obstante los padres de Gillian estaban aun preocupados ya que todos los hitos de su desarrollo habían sido más lentos que los de su hermana. Su desarrollo del lenguaje había sido particularmente lento y tuvo dificultades para la comprensión. El pediatra la remitió para estudios del lenguaje y se encontró que tenía movimientos pobres del paladar. Después se pidió la opinión al genetista clínico. El genetista observó que Gillian tenía una nariz estrecha, plegamiento de la parte alta de sus orejas, boca pequeña, ojos hacia arriba y dedos largos. Ordenó un estudio cromosómico. El cariotipo de rutina resultó ser normal 46, XX. Posteriormente solicitó un test de citogenética molecular para ver si tenía la delección de parte del cromosoma 22 (22q11).

1. ¿Por qué solicitó el genetista un cariotipo rutinario?
2. Si el cariotipo resultó normal ¿por qué ordenó un análisis adicional para detectar la posible delección?
3. ¿Qué tipo de análisis es el apropiado en este caso para

detectarla?

4. Si el resultado es positivo ¿Qué síndrome tiene Gillian?
5. ¿Cómo lo explicaría a la familia?
6. ¿Recomendaría a los padres realizarse el análisis?
7. ¿Existe algún tratamiento para Gillian?
8. Si uno de los padres tuviera la delección, ¿Qué riesgo de recurrencia habría para futuros embarazos?
9. ¿Sería posible un diagnóstico prenatal para este síndrome? ¿Dónde lo podría realizar?
10. ¿Es posible que una persona portadora de la microdelección sea prácticamente asintomática?
11. Si los padres de Gillian no poseen la microdelección ¿Cómo se puede explicar que Gillian la tenga?

Aborto, bebé dismórfico muy pequeño, problemas cardiacos

Elmer y Ellen decidieron que querían tener hijos tan pronto volvieran de su luna de miel en Jamaica, donde habían nacido los padres de Elmer. Ellen quedó embarazada pero 8 semanas después de su último periodo, empezó a sangrar y después de esto el test de embarazo fue negativo. El siguiente embarazo, 5 meses después, parecía ir bien al principio pero a las 30 semanas de gestación la ecografía mostraba un bebé de tamaño pequeño. Esto no preocupó a la pareja ya que Ellen era bastante pequeña. Sin embargo, cuando Elizabeth nació a las 37 semanas de gestación, quedó claro que no estaba bien. Elizabeth era un bebé muy pequeño (su longitud y peso estaban en el percentil 3) pero su perímetro craneal estaba significativamente por debajo del percentil 3. Necesitaba alimentación parenteral y parecía quedarse sin aliento muy fácilmente. Le detectaron un soplo en el corazón y un ecocardiograma mostró que tenía un defecto en el septo ventricular y un estrechamiento en su válvula aórtica. El pediatra pidió a un asesor genético que viera a Elizabeth y a sus padres, y aconsejara qué estudios podrían ser de ayuda. Ellen contó al genetista que su hermana había tenido dos abortos tempranos y su tía materna tuvo un niño que murió con un defecto congénito en el corazón, otro que nació muerto y dos niños sanos.

1. Confeccione el árbol genealógico.
2. ¿Los síntomas serían congruentes con una enfermedad génica o cromosómica?
3. ¿Qué análisis recomendaría a esta familia?
4. ¿A qué miembros sería aconsejable analizar?
5. Suponga que el análisis cromosómico muestra que Ellen es heterocigota para una translocación recíproca: 46, XX, t(1;22)(q25;q13) y Elizabeth es trisómica para la región 1q25 y monosómica para la 22q13. ¿Cómo se lo explicaría a los padres?
6. ¿Qué les podría decir sobre los riesgos de recurrencia en futuros embarazos?
7. ¿Qué alternativas de análisis les ofrecería para futuros embarazos?
8. ¿Otros miembros de la familia podrían tener también la translocación? ¿Sería conveniente informarles?
9. ¿En este caso recomendaría algún análisis del ADN?
10. Si en vez de Ellen, fuera Elmer el heterocigoto para la translocación ¿Los riesgos de recurrencia serían los mismos?