

Enfermedades renales hereditarias: diagnóstico genético, consejo genético y opciones reproductivas

Las enfermedades renales hereditarias son un conjunto de enfermedades genéticas que afectan al riñón y se transmiten de padres a hijos.

¿QUÉ SÓN LAS ENFERMEDADES RENALES HEREDITARIAS Y COMO SE HEREDAN?

Las enfermedades renales hereditarias son un conjunto de enfermedades genéticas que afectan al riñón y se transmiten de padres a hijos. Las enfermedades genéticas están causadas por alteraciones producidas en genes (mutaciones genéticas) o en cromosomas (alteraciones cromosómicas). Actualmente, el diagnóstico genético es aplicable principalmente a las enfermedades monogénicas, que son aquellas en las que una mutación patogénica en un único gen (de unos 25.000 genes que contie-

ne nuestro genoma) es suficiente para causar la enfermedad. Son enfermedades poco frecuentes en la población, es decir, con una prevalencia menor de 5 casos por cada 10.000 habitantes. El patrón de herencia determina el riesgo de transmitir la enfermedad a la descendencia. Existen 3 patrones de herencia para las enfermedades renales hereditarias (figura 1): autosómico dominante, autosómico recesivo y ligado al cromosoma X.

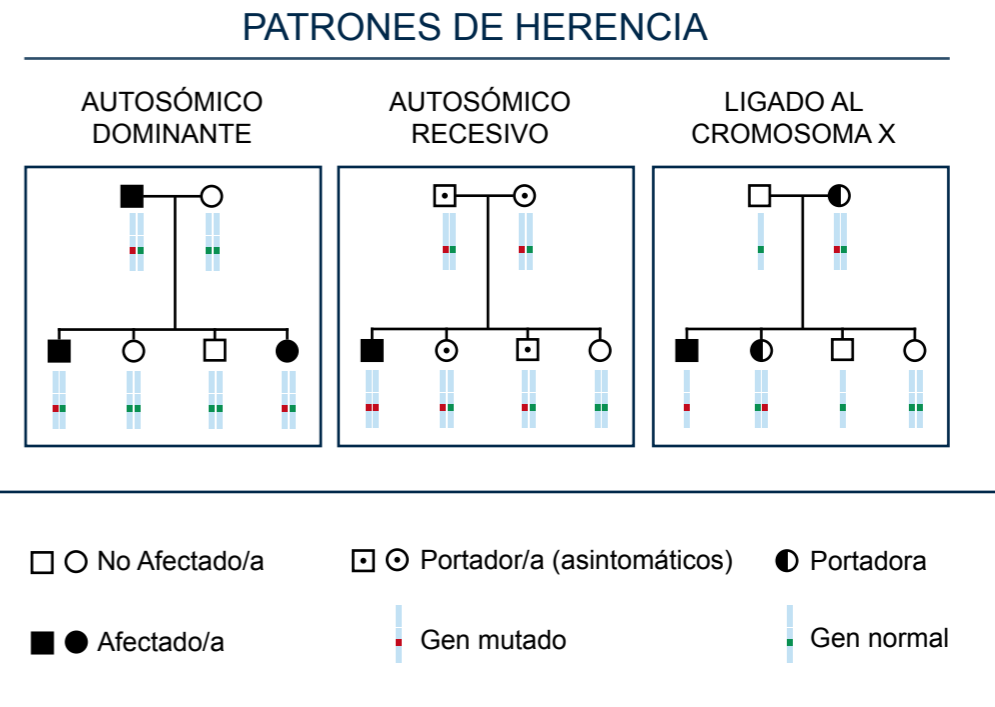


Figura 1. Patrones de herencia de las enfermedades monogénicas

En las enfermedades con herencia autosómica dominante (p.ej. la poliquistosis renal del adulto) tener una sola copia del gen mutado es suficiente para que la enfermedad se manifieste. Generalmente la enfermedad aparece en la edad adulta y la mayoría de pacientes tienen el padre o la madre también afectados. Estos pacientes tienen un riesgo del 50% de transmitir la enfermedad a sus descendientes.

En las enfermedades de herencia autosómica recesiva, como la cistinuria, la cistinosis o la nefronoptosis, únicamente las personas con las dos copias del gen mutadas manifiestan la enfermedad y los padres de los enfermos son portadores de

una mutación, pero no padecen la enfermedad. Afectan a ambos sexos por igual y la probabilidad de que una pareja de portadores tenga un hijo afectado es del 25%. En las familias con enfermedades autosómicas recesivas es frecuente la existencia de consanguinidad.

En las enfermedades de herencia ligada al cromosoma X los varones afectados generalmente padecen una forma más severa de la enfermedad que las mujeres portadoras. Esto es debido a que los hombres tienen una sola copia de este cromosoma y, por contra, las mujeres portadoras transmitirán la enfermedad al 50% de sus hijos varones, y el 50% de sus hijas serán portadoras. Para

los hombres afectados todas sus hijas serán portadoras y ninguno de sus hijos padecerá la enfermedad. Algunos ejemplos de enfermedades renales con este patrón de herencia son el síndrome de Alport y la enfermedad de Fabry.

¿QUÉ ES EL DIAGNÓSTICO GENÉTICO?

El diagnóstico genético consiste en analizar el material genético, el ácido desoxirribonucleico (DNA) o el ácido ribonucleico (RNA), obtenido de una muestra humana con el fin de detectar mutaciones patogénicas, es decir, variantes de secuencia del DNA asociadas

a una enfermedad (figura 1). Las mutaciones patogénicas se encuentran en una frecuencia inferior al 1% en la población general.

El resultado de un diagnóstico genético se caracteriza por ser vitalicio, por tener importantes implicaciones para los miembros de una familia y por influir en las decisiones reproductivas. Por ello, es esencial que siempre vaya acompañado del correspondiente consejo genético o asesoramiento genético.

¿CÓMO SE REALIZA EL DIAGNÓSTICO GENÉTICO-MOLECULAR?

Las metodologías que se utilizan para el diagnóstico genético son muy variadas, permitiendo desde el estudio de cromosomas hasta el análisis del cambio de una base nucleotídica en el DNA. A nivel cromosómico, para el estudio de alteraciones del número y estructura de los 46 cromosomas humanos se realiza un estudio citogenético (cariotipo). El diagnóstico genético-molecular se puede considerar un análisis a mayor aumento para el que se requieren técnicas que examinan exhaustivamente secuencias específicas de DNA o RNA. Se utilizan para enfermedades en que está descrito el gen responsable o al menos su localización y permiten identificar la mutación patogénica o el haplotipo ligado a la enfermedad.

Para las enfermedades renales monogénicas el diagnóstico genético-molecular se puede realizar mediante dos aproximaciones: 1) análisis directo y 2) análisis indirecto (Figura 2).

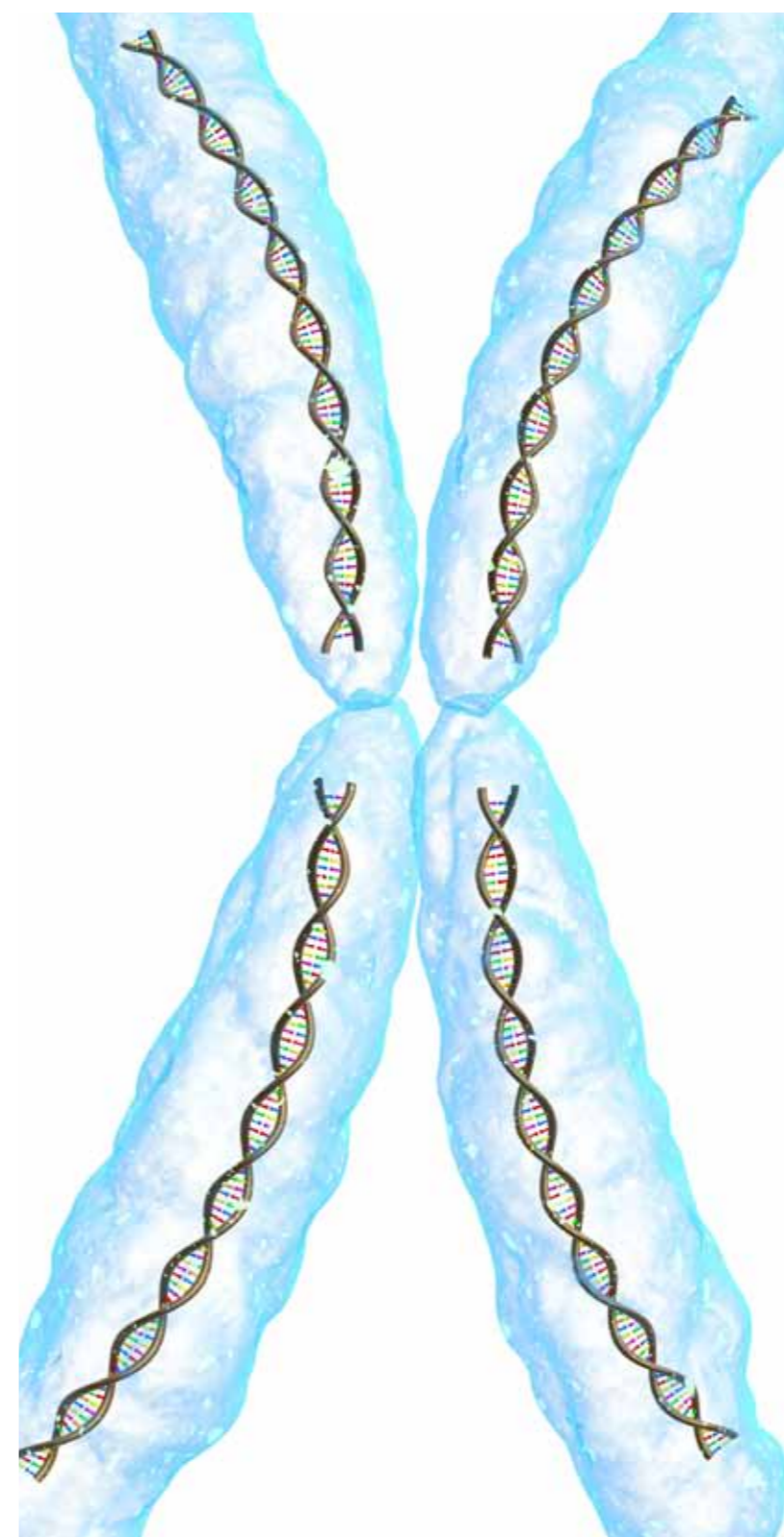
Análisis directo

El análisis directo tiene por objetivo identificar o descartar una mutación patogénica en un determinado gen. Se basa en el análisis específico de la secuencia de nucleótidos de un gen para determinar si es normal o mutada. Actualmente, la secuenciación del DNA es la técnica más utilizada para el análisis directo y se considera el método de referencia.

El análisis directo es un estudio individual, por lo que puede aplicarse tanto a casos esporádicos (de novo) como familiares. El análisis directo de un gen causante de una determinada enfermedad en múltiples pacientes lleva a conocer distintas mutaciones patogénicas que pueden manifestarse con distintos grados de severidad/fenotipos de la enfermedad, por lo que permite establecer o analizar correlaciones genotipo-fenotipo.

Una de las principales dificultades del diagnóstico directo es que no es posible detectar todas las mutaciones patogénicas. Esto implica que un análisis directo negativo no permite descartar el diagnósti-

El diagnóstico genético-molecular se puede considerar un análisis a mayor aumento para el que se requieren técnicas que examinan exhaustivamente secuencias específicas de DNA o RNA.

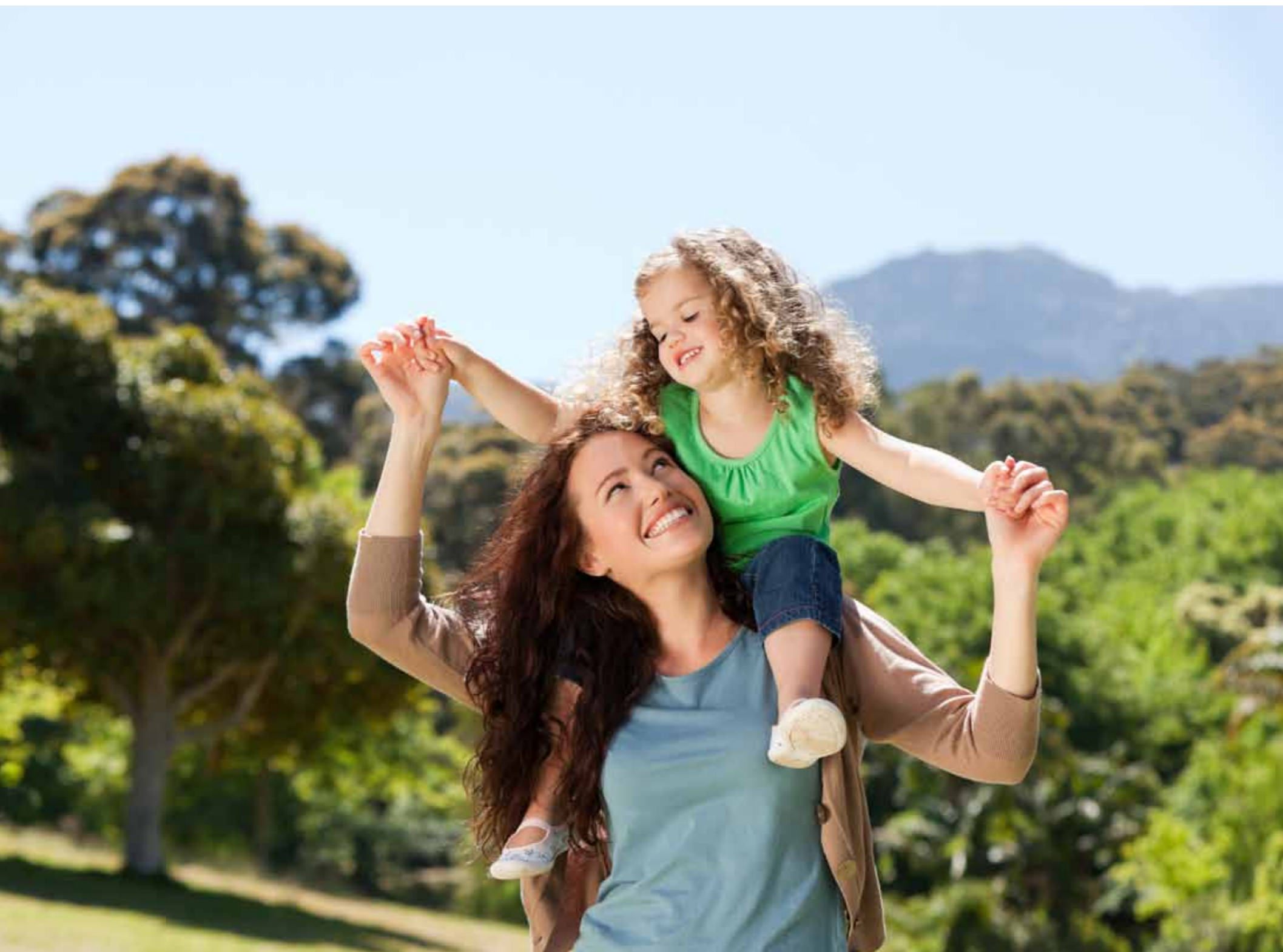


co clínico de la enfermedad. Existen varias posibles explicaciones: a) que la mutación no pueda ser detectada con la técnica que se ha utilizado (pej. una gran delección si se está secuenciando el gen), b) que la mutación se encuentre en una región no analizada (pej. un intrón o una región reguladora), c) que la mutación se encuentre en otro gen.

Análisis indirecto

El análisis indirecto no identifica la mutación patogénica sino que compara la región cromosómica donde se localiza el gen causante de la enfermedad en los distintos familiares tanto enfermos como sanos, para hallar aquella región (haplotipo de riesgo) que comparten todos los afectados y que no posee ninguno de los familiares sanos.

Técnicamente, el análisis indirecto se puede considerar mucho más rápido, sencillo y económico que el análisis directo. El gran inconveniente del diagnóstico indirecto es que sólo se puede aplicar a los casos familiares siendo necesaria la participación en el estudio de múltiples familiares para los que es imprescindible conocer si están afectados o no. Además es imprescindible que alguno de los miembros de la familia tenga un diagnóstico clínico 100% certero de la enfermedad. Si no existe un diagnóstico clínico seguro no se podrá aplicar esta aproximación indirecta.



¿QUÉ ES EL CONSEJO GENÉTICO?

El consejo o asesoramiento genético es una de las aplicaciones más importantes de la genética humana. Se trata de un proceso de comunicación mediante el cual, un profesional especializado asesora al paciente y/o a la familia que padecen una enfermedad genética, ofreciéndoles información sobre la enfermedad, riesgo de padecerla o transmitirla, prevenirla o tratarla y les ofrece una guía para tomar sus propias decisiones de una forma autónoma, no dirigida.

El consejo genético tiene, por tanto, tres etapas principales: establecimiento de un diagnóstico preciso, cálculo de riesgo y transmisión de la información (2).

Diagnóstico de enfermedades genéticas

El establecimiento de un diagnóstico preciso es clave para una correcta estimación de los riesgos de recurrencia. El diagnóstico de una enfermedad genética requiere, al igual que el de cualquier otra enfermedad, una correcta exploración física y anamnesis, siendo particularmente importante la evaluación de los antecedentes familiares y la posible consanguinidad. Es necesaria la realización de un árbol genealógico completo utilizando los símbolos convencionales, lo que permitirá que cualquier otro espe-

cialista interprete correctamente la información. Es importante determinar de forma precisa el estado de “afectado”, “sano”, “portador” o “en riesgo” de cada familiar, siendo a veces necesario para ello realizar exploraciones dirigidas a algunos miembros de la familia. Estas exploraciones son especialmente necesarias en enfermedades con expresividad variable. En algunos casos será necesario realizar un estudio genético.

Es necesaria la realización de un árbol genealógico completo utilizando los símbolos convencionales, lo que permitirá que cualquier otro especialista interprete correctamente la información.

En la interpretación de los resultados de un análisis genético es fundamental la experiencia de un genetista y/o de un clínico con conocimientos de genética, puesto que es necesario conocer la diferencia entre una mutación patogénica y un polimorfismo o las variaciones en expresión o penetrancia de una determinada enfermedad.

Riesgo de transmitir una enfermedad genética

Una vez establecido el diagnóstico de la enfermedad hereditaria es posible el cálculo de riesgo de transmitir la enfermedad a los hijos o la probabilidad de estar afectado.

Para las enfermedades monogénicas el riesgo de transmitir la enfermedad a los hijos es elevado. Se puede estimar este riesgo en base al patrón de herencia de la enfermedad: 50% para un paciente afectado de una enfermedad autosómica dominante, 25% para una pareja de portadores de una enfermedad autosómica recesiva, mientras que para una enfermedad ligada al cromosoma X, se debe distinguir entre una mujer portadora cuyo riesgo de recurrencia es del 50% y un varón afectado cuyas hijas serán todas portadoras y ninguno de sus hijos varones estará afectado.



Transmisión de la información

El genetista o especialista clínico debe informar al paciente y/o familiar sobre las características clínicas de la enfermedad, el curso probable de ésta y los tratamientos disponibles, así como ayudarle a comprender el resultado de un análisis genético, en caso de que se haya realizado. Si se trata de una enfermedad monogénica debe explicarle el patrón con el que se hereda la enfermedad, el riesgo de recurrencia y la probabilidad de estar afectado o de ser portador. Si el paciente o familiar se encuentra en edad reproductiva es muy importante plantearle las alternativas al riesgo de recurrencia. Estas opciones reproductivas incluyen el diagnóstico prenatal, el diagnóstico genético preimplantacional, así como la posibilidad de no realizar ningún tipo de intervención o bien de recurrir a donantes de semen u óvulos o a la adopción, explicándole en que consiste cada una de estas posibilidades.

En caso de que exista alguna asociación de afectados como la asociación para la información y la investigación de enfermedades renales genéticas España (AIRG-E) (3), es conveniente informar de su existencia. En algunos casos puede estar indicada la ayuda psicológica, puesto que cada paciente y cada familia tienen un proceso diferente a la hora de aceptar el diagnóstico y sus repercusiones.

Para las enfermedades monogénicas el riesgo de transmitir la enfermedad a los hijos es elevado.

¿QUÉ OPCIONES REPRODUCTIVAS EXISTEN PARA EVITAR LA TRANSMISIÓN DE ENFERMEDADES HEREDITARIAS?

Una de las opciones reproductivas es la gestación espontánea **con diagnóstico genético prenatal** que consiste en un análisis genético del feto para determinar si presenta la mutación/es que causan la enfermedad en su familia. Es imprescindible que la familia haya realizado un estudio genético previo al embarazo en el que se haya identificado la mutación/es que causan la enfermedad o los haplotipos ligados a la enfermedad en su familia. Generalmente el análisis genético fetal se realiza a partir de una biopsia de vellosidades coriónicas que se obtiene entre las semanas 10-12 del embarazo. El diagnóstico prenatal normalmente se solicita

en enfermedades muy graves con un patrón de herencia autosómico recesivo como la poliquistosis renal autosómica recesiva o el síndrome nefrótico congénito. En cambio, para enfermedades autosómicas dominantes con inicio en el adulto la demanda es muy baja. Una cuestión que el especialista debe explicar con claridad a los familiares, es que la solicitud de un estudio prenatal implica una determinación clara de interrupción voluntaria del embarazo en caso de que el feto esté afectado, puesto que se trata de un prueba invasiva con un riesgo de aborto del 0.5-2%.

Otras opciones reproductivas son las derivadas de técnicas de reproducción asistida (TRAs). Entre ellas se puede optar por sustituir los gametos del portador de la mutación genética o alteración cromosómica (espermatozoides o óvulos de donante) o bien por el **diagnóstico genético preimplantacional (DGP)**. **Esta es una técnica combinada de diagnóstico genético y tratamiento de fecundación in vitro que permite la detección de una determinada alteración genética en el embrión antes de su transferencia al útero**

Es imprescindible que la familia haya realizado un estudio genético previo al embarazo en el que se haya identificado la mutación/es que causan la enfermedad o los haplotipos ligados a la enfermedad en su familia.

materno. Es imprescindible que la pareja disponga del estudio genético previo en el que se haya identificado la mutación/es que causan la enfermedad o los haplotipos ligados a la enfermedad en su familia. Antes de iniciar el proceso la pareja debe superar un estudio de aptitud (ginecológico y andrológico) para técnicas de reproducción asistida. Es también necesario un estudio de informatividad o estudio previo de adecuación de las técnicas de genética molecular que se van a aplicar para detectar el defecto genético en el poco DNA presente en una única célula y con una fiabilidad mínima del 90%.

Superados estos pasos se inicia el proceso de fecundación in vitro que consta de (figura 3): **1)** Inducción hormonal de la paciente con el fin de obtener varios óvulos en un ciclo en concreto; **2)** Punción folicular o extracción de los óvulos directamente de los ovarios; **3)** Fecundación de los óvulos maduros por microinyección espermática (ICSI); **4)** Cultivo in vitro de los embriones durante 3 días post-fecundación; **5)** Extracción de una célula de los embriones con buen desarrollo, esta célula se analiza para la mutación genética familiar; mientras los embriones siguen su desarrollo in vitro; **6)** Resultado del análisis genético en el quinto día de desarrollo embrionario, se seleccionan uno o dos embriones libres de la mutación familiar y con buen crecimiento para transferir al útero ma-

En todo este procedimiento existe un riesgo de error técnico de diagnóstico asociado al análisis de una sola célula y que habitualmente se determina durante el estudio de informatividad.

terno. En todo este procedimiento existe un riesgo de error técnico de diagnóstico asociado al análisis de una sola célula y que habitualmente se determina durante el estudio de informatividad. Por este motivo, la European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) recomienda también la realización de un diagnóstico prenatal del feto.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Ars E, Torra R, Oliver A. Diagnóstico genético. Nefrología 2003; 23 Suppl 1:2-10.
2. Lorda-Sánchez I, Ramos C, Ayuso C. Consulta genética y diagnóstico genético prenatal. Pediatr Integral 2006;(8):559-568.
3. Asociación para la información y la Investigación de las Enfermedades Renales Genéticas. <http://www.airg-e.org/> 2010.

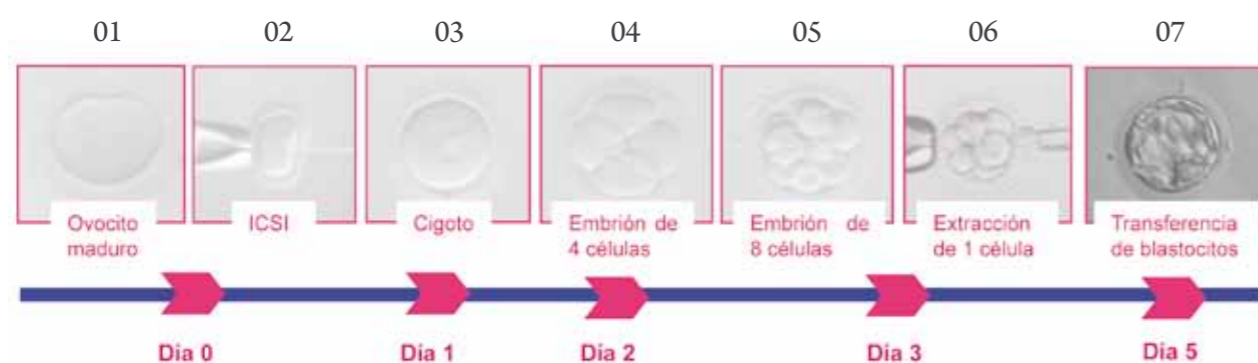


Figura 2. Secuencia de un ciclo de DGP. Los ovocitos maduros obtenidos en Día 0 son fecundados por ICSI. Al día siguiente (Día 1) se observan los ovocitos fecundados (cigotos) que siguen su desarrollo in vitro. En Día 3 (embriónes de 8 células) se extrae una célula para el análisis genético. Los embriónes siguen su desarrollo in vitro. En Día 5 (blastocitos), de 1 a 2 embriónes sanos para la enfermedad familiar son transferidos intraútero.

