

El Consejo Genético en las Enfermedades Renales Hereditarias



DRA. CARMEN AYUSO GARCÍA

Jefe de Departamento de Genética. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz y Hospitales Públicos QuironSalud. Madrid

INTRODUCCIÓN, DEFINICIÓN

En los últimos 5 años, la accesibilidad creciente a las pruebas genéticas, por parte de pacientes, familiares y clínicos, junto al conocimiento científico y médico derivado de ellas, ha transformado nuestra práctica asistencial.

Numerosas especialidades han detectado la necesidad de cambiar también el modelo sanitario para adaptarse a la nueva realidad, promoviendo la colaboración interdisciplinar entre las distintas especialidades y la genética clínica. La genética clínica es ya una especialidad real, aunque aún no reconocida oficialmente, que incluye a genetistas médicos, consejeros genéticos, biólogos moleculares y bioinformáticos. Así, se favorece la creación de conocimiento y ofrece apoyo transversal a la atención médica de personas con riesgo o afectadas por enfermedades de base genética.

El consejo o asesoramiento genético (CG) es el proceso clínico de información a las personas y familias afectadas o con riesgo de sufrir enfermedades de causa genética, para ayudarles a comprender y adaptarse a las implicaciones médicas, psicológicas y familiares de estas enfermedades, [1] y, de modo concreto, de la información derivada de las pruebas genéticas.

La Ley de Investigación Biomédica (LIB 14/2007) [2] lo define como “el procedimiento destinado a informar a una persona sobre las posibles consecuencias para él o su descendencia de los resultados de un análisis o cribado genéticos y sus ventajas y riesgos y, en su caso, para asesorarla en relación con las posibles alternativas derivadas del análisis”.

El CG forma parte del proceso asistencial a los pacientes con enfermedades genéticas o riesgo de padecerlas, tal y como recoge la cartera de servicios del Sistema Nacional de Salud [3] (TABLA 1).

TABLA 1. PROCESOS ASISTENCIALES PARA EL ABORDAJE DE LAS ENFERMEDADES DE BASE GENÉTICA*, INCLUIDOS EN EL SISTEMA NACIONAL DE SALUD

a) El diagnóstico genético
b) El consejo genético: La transmisión de información sobre el riesgo de recurrencia de la enfermedad o trastorno, las consecuencias para el paciente y su descendencia y las posibilidades de prevención pre y postnatal.
c) La derivación a los distintos profesionales especializados para el adecuado manejo de cada situación.

(*modificado del artículo 5.3.10.1 de la Cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud Orden SSI/2065/2014 [3])

Debe preceder y seguir a la práctica del diagnóstico genético y debe seguirse de la derivación a los equipos multidisciplinares que realizan la prevención, seguimiento, y tratamiento de la enfermedad genética en cuestión.

Actualmente se han descrito unas 500 enfermedades renales hereditarias (ERH) monogénicas (o puramente genéticas) [4], que afectan al 10% de los adultos con enfermedad renal terminal y a más del 70% de los niños con enfermedad renal de inicio precoz [5].

Las nuevas técnicas genéticas diagnósticas, basadas en la secuenciación masiva o genómica

(NGS), permiten identificar la causa (mutación/es) en un porcentaje global de entre el 40% y el 80%, pero variable según la indicación diagnóstica (alrededor del 80% en enfermedad quística y 60% en enfermedad glomerular) y la presencia o no de antecedentes familiares o de síntomas extrarrenales asociados [4-9].

Aunque la NGS ha permitido aumentar la eficacia diagnóstica, al analizar un gran número de genes de un modo rápido y barato, tiene, sin embargo, sus limitaciones, ya que no todas las técnicas son sensibles para detectar ciertos tipos de mutación (ej: grandes deleciones o duplicaciones: CNVs), en ciertos tipos de genes (ej: con pseudogenes cercanos, como *PKD1*) o regiones génicas (ej: regiones repetidas o no codificantes). Por ello, es necesario aplicar la técnica diagnóstica más adecuada para la enfermedad a estudiar y conocer cuáles son sus limitaciones (posibilidad de falsos positivos o negativos), la posibilidad de obtener resultados incompletos o dudosos [4-5, 7], así como la de encontrar resultados no relacionados con el objeto inicial del estudio (hallazgos inesperados o secundarios).

Por otra parte, mediante estudios de asociación genética, también se han descrito otras regiones del genoma que contienen variantes (hasta 264) asociadas con la función glomerular [10], y que podrían tener un efecto multifactorial como factores protectores o de predisposición a la enfermedad renal no monogénica.

Actualmente se han descrito unas 500 enfermedades renales hereditarias (ERH) monogénicas (o puramente genéticas)

TIPOS DE CONSEJO GENÉTICO: EN QUÉ MOMENTO Y PARA QUÉ REALIZARLO

Como es bien sabido, el diagnóstico genético y el CG asociados pueden clasificarse según su propósito, en distintos tipos: de confirmación diagnóstica, predictivo o presintomático y de portador [11].

Y según el momento de la vida en que se realizan en postnatal, prenatal, de cribado y preimplantacional [11].

Aunque el procedimiento analítico es a menudo similar (excepto en los dos últimos tipos), el asesoramiento y la interpretación de los resultados es muy diferente según el tipo de que se trate.

Así, se puede obtener un resultado negativo, que sirve para descartar la enfermedad o el estado de portador, si se analiza una mutación familiar conocida y causante de una ERH en una persona asintomática. Sin embargo, ese mismo resultado negativo debe interpretarse como “no informativo” si se realiza en una persona con un diagnóstico clínico seguro de ERH, y no se identifica ninguna anomalía, no permitiendo descartar la naturaleza genética de la enfermedad clínica [12].

Por el contrario, la obtención de un diagnóstico positivo, cuando se identifica un genotipo asociado a una ERH, favorece la toma de decisiones clínicas y también reproductivas [4-5,7], siendo una causa reconocida para la realización de diagnóstico genético preimplantacional.

INDICACIONES: CUÁNDO REALIZAR EL CONSEJO GENÉTICO

Es importante reseñar que, si no se conoce la mutación familiar, siempre debe iniciarse el estudio en una persona clínicamente afectada, aunque no coincida con la persona que desea conocer su estatus.

En la TABLA 2 se exponen resumidamente algunas indicaciones generales de CG en las ERH [4,5,8,12].

TABLA 2. INDICACIONES GENERALES DE CONSEJO GENÉTICO EN LAS ERH

PACIENTE O FAMILIAR CON DIAGNÓSTICO O SOSPECHA CLÍNICA ¹ DE:
ERH conocida
Malformación congénita renal aislada o síndrome polimalformativo con afectación renal
Enfermedad metabólica con afectación renal, enfermedad tubular renal
Cáncer hereditario renal

¹ Si no se conoce la mutación familiar, siempre debe iniciarse el estudio en una persona clínicamente afectada

Estas incluyen el diagnóstico o sospecha clínica, entre otras, de alguna de las patologías indicadas, bien en el paciente consultante o en un familiar próximo.

A) ERH conocida

Entre ellas destacan las poliquistosis renales [8,13] y el síndrome de Alport [8,14], por ser la 1ª y 2ª ERH por sus frecuencias

(Ver artículos correspondientes: NEFROGEN 12:

Poliquistosis Renal. 10-35, 2018; Alport. R Torra 36-39; 2018).

La poliquistosis renal del adulto es una ciliopatía no sindrómica que puede presentar herencia autosómica dominante (la más frecuente, con los genes *PKD1*, *PKD2*, y *HNF1B*) o autosómica recesiva [7-8, 13].

En el síndrome de Alport puede existir junto a la nefropatía (hematuria y glomerulopatía lamelada de membrana basal) hipoacusia o alteraciones oculares, causados generalmente por mutaciones en alguno de los tres genes de Colágeno 4 A (*COL4A3*, *COL4A4*, y *COL4A5*) que codifican las cadenas α_3 , α_4 , y α_5 del colágeno tipo IV. Pueden transmitirse con patrón hereditario ligado al X (gen *COL4A5*; 85% de los casos) o autosómico recesivo o dominante (mutaciones bialélicas o monoalélicas en algunos de los genes *COL4A3* o *COL4A4*). [14 15].

Es importante destacar, por su frecuencia los casos ligados al cr X (85% de los casos). Aunque las mujeres pueden ser asintomáticas, entre el 15-30% de ellas desarrollan insuficiencia renal antes de los 60 años, y también sordera en la madurez [14].

Los casos dominantes presentan dificultades diagnósticas, para establecer este modo de herencia y para la correlación genotipo-fenotipo, ya que, en primer lugar, no es posible excluir con total certeza la existencia de una 2ª mutación no encontrada en el otro alelo y, en segundo lugar, el fenotipo asociado es muy variable, desde pacientes asintomáticos o con solo fallo renal sin presentar otras anomalías, hasta el fenotipo completo. En los casos dudosos, el análisis de los antecedentes familiares y la segregación de la variante encontrada en los casos afectados y no afectados de la misma familia pueden ayudar a discernir el modo de herencia. [14, 15]. Por todo lo anterior en las nuevas clasifi-

caciones se habla de S de Alport autosómico [15].

Por último, también se ha descrito la existencia de posibles patrones digénicos en el S de Alport, así como otros genes implicados [8, 14-15].

Por otra parte, existen muchas otras enfermedades renales de posible causa hereditaria, como síndromes de microhematuria/proteinuria, nefropatía intersticial, las nefrolitiasis, o las alteraciones del complemento, las enfermedades glomerulares (glomerulonefritis focal, etc.), entre otras.

B) Malformación congénita renal aislada o síndrome polimalformativo con afectación renal

Entre ellas, las agencias renales o los quistes renales prenatales o congénitos múltiples o únicos) [17].

Las malformaciones renales suponen alrededor del 10% de los hallazgos malformativos renales prenatales. En los casos en los que se llega a un diagnóstico genético, se observa que la mitad de ellos son debidos a aneuploidías (anomalías cromosómicas) y la otra mitad a reordenamientos genómicos (CNVs), que son detectados generalmente mediante la técnica de array CGH [17]. Su pronóstico es muy variable y depende de la alteración genética subyacente, así como de la gravedad de la presentación (únicos, múltiples uni o bilaterales, con incremento de la ecogenicidad de la corteza renal) y las alteraciones acompañantes [17].

Las malformaciones renales suponen alrededor del 10% de los hallazgos malformativos renales prenatales



Entre los síndromes que incluyen enfermedad renal congénita o infantil se encuentran las ciliopatías sindrómicas [18]. Las ciliopatías, que incluyen como se ha dicho la poliquistosis renal del adulto, son un grupo muy amplio de enfermedades, causadas por más de 150 genes cuyas proteínas están presentes en el cilio primario y se distribuyen de modo ubicuo, por lo que existen formas sindrómicas en las que se pueden afectar distintos órganos y tejidos tales como la retina, el oído, el esqueleto, el pulmón, el corazón, el sistema nervioso central, el esperma o el riñón [18].

C) Enfermedad metabólica con afectación renal, enfermedad tubular renal

La enfermedad de Fabry se encuentra en este grupo [19]. Es una enfermedad lisosomal con depósito tisular de glicoesfingolípidos, causada por déficit de actividad de la alfa-galactosidasa A (AGALA), por mutaciones en el gen codificante y con herencia ligada al cromosoma X.

Existen distintos fenotipos asociados en función del genotipo. Así los varones afectados con la forma clásica no tienen ninguna o muy escasa actividad enzimática, y su clínica de inicio precoz, se caracteriza por acroparestesias, hipohidrosis, angioqueratomas, alteraciones gastrointestina-

les y/o distrofia corneal característica en la infancia o adolescencia.

Los varones con forma leve de inicio tardío (entre la 4ª y 6ª década de la vida) tienen actividad residual y su prevalencia es mucho mayor que en la forma grave, desarrollan una enfermedad que conduce a fallo renal, miocardiopatía hipertrófica, enfermedad cerebrovascular.

Las mujeres pueden tener un fenotipo muy variable, pero ocasionalmente también pueden presentar daño multiorgánico, incluso con formas tan graves como los varones afectados.

D) Cáncer hereditario renal

Un 5% de los casos de cáncer renal (RCC) son de causa hereditaria [20]. La causa genética debe sospecharse en los casos de inicio precoz, tumores multifocales o bilaterales, existencia de antecedentes familiares de RCC o de otros tumores. Ante alguno de estos antecedentes es preciso revisar por completo la historia personal y familiar realizando el árbol genealógico que incluya tres generaciones y solicitar el estudio genético.

De acuerdo con una revisión reciente, los genes implicados en RCC autosómico dominante son *VHL*, *MET*, *FH*, *TSC1/TSC2*, *FLCN*, *SDHA/BICID*, *BAP1*, *CDC73*, y *MITF*. Algunos de ellos con una descripción incompleta aun del fenotipo asociado (*SDH*, *BAP1*, y *MITF*) y una menor incidencia de RCC, por el contrario, *FH* y probablemente *BAP1* se asocian a una enfermedad más agresiva.

La identificación de las variantes genéticas a través del estudio molecular permite en algunos casos la aplicación de terapias enfocadas y más eficientes.

OBJETIVOS DEL DIAGNÓSTICO Y CONSEJO GENÉTICO

Tal y como menciona la orden ministerial de cartera de servicios [3], el consejo genético se aplica cuando proporciona al paciente o a su familia “utilidad clínica”, esto es, cuando sirve para mejorar su manejo clínico.

Por ello debe solicitarse (TABLA 3) para ayudar al manejo de la enfermedad en sus distintos aspectos [4, 5]:

1) Diagnóstico clínico: para confirmarlo, descartarlo, refinarlo, definir un sub-fenotipo o evitar otras técnicas diagnósticas invasivas (como la biopsia renal en el S de Alport) [5].

El uso de NGS en ERH permite confirmar el diagnóstico clínico en cerca del 40% de los casos, corregirlo en el 22% y establecerlo por primera vez en el 38% de los casos de etiología desconocida [4].

2) Seguimiento. En el caso que sospecha de síndromes malformativos o multisistémicos, como las ciliopatías, que requieran descartar afectación de otros órganos y pautar un seguimiento clínico adaptado. Igualmente, en el caso de patología detectada prenatalmente por ecografía.

3) Tratamiento. De un modo particular en el caso de la poliquistosis renal presintomática, para el reemplazo enzimático en la Enfermedad de Fabry, o en el caso de albuminuria en S de Alport, por citar tres casos. Pero también para evitar instaurar terapias ineficaces o indicarlas de modo personalizado en el caso de cáncer renal hereditario.

4) Pronóstico. En algunos casos se puede establecer un pronóstico de gravedad, por existir una cierta correlación genotipo-fenotipo (por ej. en algunas mutaciones de col en S Alport) pero esto o es factible en todos los casos.

5) Preventivo en el individuo o en la familia. En todos aquellos casos en que sea necesaria la toma de decisiones reproductivas.

TABLA 3. OBJETIVOS DEL DIAGNÓSTICO Y CONSEJOS GENÉTICOS

AYUDA EN LOS DISTINTOS PROCESOS CLÍNICOS
1) Diagnóstico clínico: confirmarlo, descartarlo, refinarlo, definir un sub-fenotipo o evitar otras técnicas diagnósticas invasivas
2) Seguimiento clínico: sospecha de síndromes malformativos o enfermedad multisistémica
3) Tratamiento. Precoz, dirigido, o para evitar tratamientos no eficaces
4) Pronóstico. Evolución. Aparición síntomas generales
5) Preventivo en el individuo o en la familia (reproductivo)

ACCESO E INTERPRETACIÓN DE LA INFORMACIÓN GENÉTICA

En el momento actual solo se puede acceder al diagnóstico y CG de los Servicios de Genética a través de las especialidades médicas, no estando accesible desde atención primaria.

La petición puede realizarse por indicación médica ante una sospecha clínica o a petición de las personas y familias afectadas por la existencia de antecedentes familiares.

Su acceso es todavía costoso en términos económicos, de dificultad y de demora temporal. Sin embargo, en la mayoría de las comunidades autónomas están disponibles bien internamente

(raramente) o prevista su derivación a los centros que los realizan.

Una dificultad importante derivada de la complejidad del diagnóstico genético actual es la interpretación de los resultados, por lo que su abordaje requiere, como se mencionó al principio, la participación de equipos multidisciplinarios, en los que haya genetistas clínicos, moleculares y bioinformáticos [12, 14].

Así, las variantes genéticas identificadas en un estudio se clasifican de acuerdo con distintos criterios, tales como datos conocidos poblacionales, de asociación a enfermedad, de predicción de efecto en el RNA o en la proteína resultante, etc., en 5 categorías, incluyendo una categoría dudosa: las variantes tipo 3, de significado incierto o VUS [4, 7-8, 14].

Por ello, una prueba genética puede tener distintos resultados, y su interpretación en el adecuado contexto clínico es muy relevante por su repercusión en el manejo del paciente.

CONCLUSIONES

El diagnóstico y el CG son los pilares en torno a los que se estructura el proceso asistencial de las ERH. Por ello deben ser incluidos regularmente en el circuito sanitario.

La composición de equipos multidisciplinarios, en los que interactúen todos los agentes y especialistas implicados (incluidos genetistas clínicos, moleculares, bioinformáticos y consejeros genéticos), es imprescindible para lograr este objetivo.

En España, la inexistencia de la especialidad de Genética y la inaccesibilidad al diagnóstico y consejo genéticos de modo directo desde atención primaria, dificultan su incorporación a la práctica clínica.

Su implementación permite mejorar del manejo clínico de los pacientes y familias con ERH,

en el diagnóstico, seguimiento prevención y tratamiento más adecuados.

PUNTOS CLAVE

- El consejo genético en la ERH es un proceso de comunicación a pacientes o familiares, acerca de trastornos de base genética que permite interpretar los resultados de las pruebas clínicas y genéticas y favorece el manejo clínico y la toma de decisiones personales y reproductivas.

- Se deben identificar los casos a estudiar, valorando los antecedentes y las posibles indicaciones para realizarlo, el estatus de quien lo solicita (diagnóstico, predictivo o de portador) y el momento de la vida en que se proporciona (preimplantacional, prenatal o postnatal).

- Incluye aspectos diagnósticos, pronósticos, terapéuticos y preventivos y afecta tanto al paciente como a su entorno familiar.

- Está regulado por normas legales e incluido formalmente en el proceso asistencial, unido a la realización de las pruebas genéticas, y al seguimiento clínico adecuado, según sus resultados.

- Es necesario que se realice en el marco sanitario, con criterios de calidad y éticos, informando sobre la fiabilidad y los posibles beneficios o riesgos de la información obtenida.

- El consejo genético en ERH, proporcionado por equipos multidisciplinarios, en los que resulta clave la participación de la genética clínica, incrementa el conocimiento y la calidad asistencial, y es coste-eficiente.

BIBLIOGRAFÍA

1. National Society of Genetic Counselors' Definition Task Force, Resta R, Biesecker BB, Bennett RL, Blum S., Hahn SE, Strecker MN, Williams JL. A new definition of Genetic Counseling: National Society of Genetic Counselors' Task Force report. J Genet Couns. 2006; 15:77-83.

2. Ley 14/2007 de 3 de julio de Investigación biomédica. BOE n.º 159, de 4 de julio de 2007.
3. Orden SSI/2065/2014, de 31 de octubre, por la que se modifican los anexos I, II y III del Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización.
4. Connaughton DM, Kennedy C, Shril S, Mann N, Murray SL, Williams PA, et al. *Monogenic causes of chronic kidney disease in adults*. *Kidney Int*. 2019; 95:914-928. doi: 10.1016/j.kint.2018.10.031. Epub 2019 Feb 14.,75.
5. Jayasinghe K., Quinlan C., Stark Z., Patel C., Mallowarachchi A., Wardrop L et al. *KidGen Collaborative. Renal genetics in Australia: Kidney medicine in the genomic age*. *Nephrology (Carlton)*. 2019 Mar; 24: 279-286. doi: 10.1111/nep.13494. Epub 2018 Oct 18.
6. Mallett A.J., McCarthy H.J., Ho G., Holman K., Farnsworth E., Patel C., et al. *Massively parallel sequencing and targeted exomes in familial kidney disease can diagnose underlying genetic disorders*. *Kidney Int*. 2017; 92: 1493–506.
7. Harris P.C. *The time for next-generation molecular genetic diagnostics in nephrology is now!*. *Kidney International* 2018; 94: 237–239.
8. Bullich G., Domingo-Gallego A., Vargas I., Ruiz P, Lorente-Grandoso L., Furlano M. et al. *A kidney-disease gene panel allows a comprehensive genetic diagnosis of cystic and glomerular inherited kidney diseases* *Kidney Int*. 2018; 94:363-371.
9. Roopman E.E., Marasa M., Cameron-Christie S., Petrovski S., Aggarwal V.S., Milo-Rasouly H. et al. *Diagnostic Utility of Exome Sequencing for Kidney Disease*. *N Engl J Med*. 2019 Jan 10;380(2):142-151.
10. Wuttke M., Li Y., Li M., Sieber K.B., Feitosa M.F., Gorski M., et al. *A catalog of genetic loci associated with kidney function from analyses of a million individuals*. *Nat Genet*. 2019; 51:957-972.
11. Heidi L. Rehm. *Evolving health care through personal genomics*. *Nature Reviews Genetics* 2017; 18: 259–267.
12. Devuyst O., Knoers N.V., Remuzzi G., Schaefer F., *Board of the Working Group for Inherited Kidney Diseases of the European Renal Association and European Dialysis and Transplant Association*. *Rare inherited kidney diseases: Challenges, opportunities, and perspectives*. *Lancet* 2014; 383: 1844-59.
13. Wang T., Li Q., Shang S., Geng G., Xie Y., Cai G., Chen X. *Identifying gene mutations of Chinese patients with polycystic kidney disease through targeted next-generation sequencing technology*. *Mol Genet Genomic Med*. 2019 Jun;7(6): e720. doi: 10.1002/mgg3.720. Epub 2019 May 6.
14. Savige J., Ariani F., Mari F., Bruttini M., Renieri A., Gross O., et al. *Expert consensus guidelines for the genetic diagnosis of Alport syndrome*. *Pediatr Nephrol*. 2019; 34: 1175-1189.
15. Kashtan C.E., Ding J., Garosi G., Heidet L., Massella L., Nakanishi K., et al. *Alport syndrome. A unified classification of genetic disorders of collagen IV α 345: a position paper of the Alport Syndrome Classification Working Group*. *Kidney Int*. 2018; 93:1045-1051.
17. Gimpel C., Avni F.E., Bergmann C., Cetiner M., Habbig S., Haffner D. et al. *Perinatal Diagnosis, Management, and Follow-up of Cystic Renal Diseases: A Clinical Practice Recommendation With Systematic Literature Reviews*. *JAMA Pediatr*. 2018; 172:74-86. doi: 10.1001/jamapediatrics.2017.3938.
18. Whewy G. and Mitchison H.M. *Opportunities and Challenges for Molecular Understanding of Ciliopathies—The 100,000 Genomes Project*. *Front. Genet.*, 11 March 2019.
19. Hsu T.R., Niu D.M. *Fabry disease: Review and experience during newborn screening*. 2018; 28):274-281. doi: 10.1016/j.tcm.2017.10.001. Epub 2017 Oct 20.
20. Shuch B., Zhang J. *Genetic Predisposition to Renal Cell Carcinoma: Implications for Counseling, Testing, Screening, and Management*. *J Clin Oncol*. 2018 Oct 29;JCO2018792523. doi: 10.1200/JCO.2018.79.2523. [Epub ahead of print].

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Isabel Lorda (Departamento de Genética. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid) por su revisión crítica de este artículo.