

## Enfermedades genéticas: El caso de los patrones de herencia monogénica

### Genetic diseases: The case of monogenic inheritance patterns

Meza-Espinoza Juan Pablo<sup>1</sup>, Beltrán-Ontiveros Saúl Armando<sup>2</sup>, Contreras-Gutiérrez José Alfredo<sup>2</sup>, Picos-Cárdenas Verónica Judith<sup>2</sup>

1. Doctor en Genética Humana, Facultad de Medicina e Ingeniería en Sistemas Computacionales de Matamoros, Universidad Autónoma de Tamaulipas. Tamaulipas, México.
2. Coordinación de Investigación, Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Sinaloa. Sinaloa, México.
3. Doctora en Genética Humana, Laboratorio de Genética, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Sinaloa; Servicio de Medicina Genética, Hospital General de Culiacán; Núcleo Académico Básico del Programa de Posgrado de la Facultad de Ciencias de la Nutrición y Gastronomía, Universidad Autónoma de Sinaloa. Sinaloa, México.

\***Autor de correspondencia:** Dra. Verónica Judith Picos-Cárdenas.

Laboratorio de Genética, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Sinaloa, Culiacán, Sin., México.  
Tel. 6677538801. Fax. 6677538802. E-mail: [veronicapicos@uas.edu.mx](mailto:veronicapicos@uas.edu.mx)

DOI <http://dx.doi.org/10.28960/revmeduas.2007-8013.v12.se.004>

Recibido 20 de enero 2022, aceptado 13 de mayo 2022

#### Resumen

Las enfermedades monogénicas, que se producen por mutaciones en un solo gen, se clasifican en autosómicas dominantes, autosómicas recesivas, ligadas al X recesivas y ligadas al X dominantes. En general, estos trastornos se presentan con mayor frecuencia en edad pediátrica, pero no son raros en individuos mayores. La base de datos de OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) registra un total de 26,231 enfermedades autosómicas y 1,320 trastornos ligados al cromosoma X. El objetivo de este estudio es abordar las principales características de los patrones de herencia monogénicos, entre las que se incluye el riesgo de padecer la enfermedad en familias portadoras de mutaciones, así como incluir las enfermedades más comunes de cada uno de ellos.

**Palabras clave:** Patrones de herencia monogénico, autosómico dominante, autosómico recesivo, ligado al X recesivo, ligado al X dominante.

#### Abstract

Monogenic diseases, which are caused by mutations in a single gene, are classified as autosomal dominant, autosomal recessive, X-linked recessive, and X-linked dominant. Usually, these disorders occur more frequently in pediatric age, but are not rare in older people. The OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) database records a total of 26,231 autosomal and 1,320 X-linked diseases. The aim of this paper is to address the main characteristics of the monogenic inheritance patterns, including the risk of disease in families carrying mutations, as well as to specify the most common diseases of each of them.

**Key words:** Monogenic inheritance patterns, autosomal dominant, autosomal recessive, X-linked recessive, X-linked dominant

#### Introducción

Las enfermedades genéticas se producen por alteraciones en el ADN. Se clasifican, según su patrón de herencia, en: Monogénicas, Cromosómicas y Complejas.<sup>1</sup> En este artículo, abordaremos específicamente los patrones de herencia monogénica, los cuales, como su nombre lo

indica, se manifiestan por mutaciones en un solo gen. En general, estos trastornos se presentan más comúnmente en edad pediátrica, pero no son raros en jóvenes y adultos.<sup>1</sup> Existe una base de datos en internet llamada OMIM (*Online Mendelian Inheritance in Man*; Herencia Mendeliana en el Humano) que registra todas

las enfermedades que tienen una base genética, la cual incluye un total de 26,231 registros, de los cuales 24,777 son autosómicos, 1,320 son ligados al cromosoma X, 71 son de origen mitocondrial y 63 ligados al cromosoma Y. Sin embargo, “sólo” en 7,072 de esas enfermedades se conocen las características clínicas y las bases moleculares que las desencadenan. En total, se han identificado alrededor de 4,570 genes, cuyas mutaciones se han asociado con algún fenotipo en particular en particular (<https://omim.org/statistics/geneMap2>).

El objetivo de este trabajo es explicar los diferentes tipos de patrones de herencia, así como especificar las enfermedades más representativas de cada uno de ellos.

Antes de empezar, consideramos pertinente comentar algunos conceptos básicos que se utilizan en el campo de la genética. El ser humano tiene 46 cromosomas, los cuales constituyen su cariotipo; 44 autosomas (numerados del 1 al 22), presentes en dos copias cada uno, y dos cromosomas sexuales X y Y; la mujer es 46,XX y el varón es 46,XY.<sup>2</sup> En dichos cromosomas están contenidos los genes, que son los encargados de producir todas las proteínas que conforman a un organismo. A excepción de los genes del cromosoma Y, cada gen está conformado por dos copias, llamadas alelos, que pueden ser iguales (homocigocidad) o diferentes (heterocigocidad). En el caso de los varones cromosómicamente normales, sólo pueden tener una copia (hemicigocidad) de los genes del

cromosoma X y Y. Cuando un alelo sufre un cambio, se dice que se produce una mutación.<sup>1</sup>

## ENFERMEDADES MONOGÉNICAS

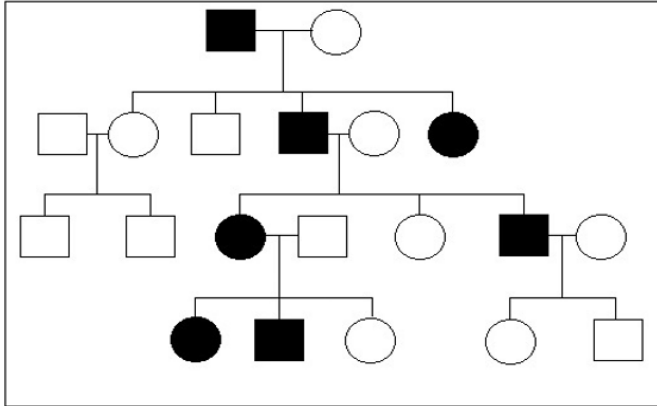
### Trastornos autosómicos

Según la base de datos de la OMIM, existen aproximadamente 5,881 registros de rasgos o enfermedades autosómicas en los que se conocen el fenotipo y las bases moleculares implicadas en su etiología (<https://omim.org/statistics/entry>). Estos, incluyen rasgos que se transmiten ya sea de forma dominante o de forma recesiva. Es importante destacar que diversas enfermedades están registradas varias veces, ya sea porque son provocadas por mutaciones en genes diferentes o bien porque el gen que la produce sufre muchas mutaciones, como es el caso del síndrome de Marfán que cuenta con 113 registros (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/?term=Marfan>) y la hipercolesterolemia con 137 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/?term=Hypercholesterolemia>), por mencionar ejemplos.

### Patrón de herencia autosómico dominante (AD)

Una enfermedad genética sigue un patrón de herencia AD cuando se manifiesta en individuos heterocigotos para una mutación de algún gen ubicado en cualquier cromosoma del 1 al 22; es decir, el trastorno se produce cuando al menos un alelo de un gen sufre una mutación dañina<sup>1</sup> (Figura 1).

**Figura 1.** Genealogía que muestra un patrón de herencia AD. Obsérvese la herencia varón-varón de la primera a la segunda generación, y de la segunda a la tercera. Los cuadros representan varones y los círculos mujeres. Los cuadros y círculos negros indican enfermos, mientras que los blancos hacen referencia a personas sanas



### Características<sup>1</sup>

- La enfermedad aparece en cada generación; cada individuo enfermo por lo general tiene un progenitor afectado, aunque muchas enfermedades se presentan por mutaciones nuevas (o “*de novo*”, palabra derivada del latín) en una familia.
- Los hijos de un progenitor afectado tienen en general un riesgo de 50% de heredar el trastorno.
- Por ser una enfermedad autosómica, la proporción de afectados es igual entre varones y mujeres. Sin embargo, existen enfermedades influenciadas por el sexo, como la calvicie, que son más comunes en el varón.
- En ocasiones, hay personas que tienen la mutación, pero no manifiestan la enfermedad (penetrancia incompleta).
- Es el único patrón de herencia que muestra una transmisión varón-varón.

### Registro de enfermedades AD en la OMIM

En base de datos de la OMIM hay más de 14,000 registros para rasgos o enfermedades con patrón de herencia AD, el cual incluye mutaciones únicas y mutaciones múltiples en un mismo gen. Además, una enfermedad puede tener muchos registros

([https://omim.org/search?index=entry&start=1&limit=10&sort=score+desc%2C+prefix\\_sort+desc&search=dominant+autosomal+diseases](https://omim.org/search?index=entry&start=1&limit=10&sort=score+desc%2C+prefix_sort+desc&search=dominant+autosomal+diseases)).

Por ejemplo, la enfermedad de

Parkinson cuenta con más de 261 registros

([https://omim.org/search?index=entry&start=1&limit=10&sort=score+desc%2C+prefix\\_sort+desc&search=%22parkinson+disease%22](https://omim.org/search?index=entry&start=1&limit=10&sort=score+desc%2C+prefix_sort+desc&search=%22parkinson+disease%22)).

Entre las enfermedades AD más frecuentes se incluyen hipercolesterolemia familiar, síndrome de Noonan, neurofibromatosis tipo 1, síndrome de Marfán, enfermedad de Huntington, poliposis adenomatosa familiar, acondroplasia, síndrome de Crouzon y síndrome de Apert (Cuadro 1).

Entre las enfermedades AD más frecuentes se incluyen hipercolesterolemia familiar, síndrome de Noonan, neurofibromatosis tipo 1, síndrome de Marfán, enfermedad de Huntington, poliposis adenomatosa familiar, acondroplasia, síndrome de Crouzon y síndrome de Apert (Cuadro 1).

### Patrón de herencia autosómico recesivo (AR)

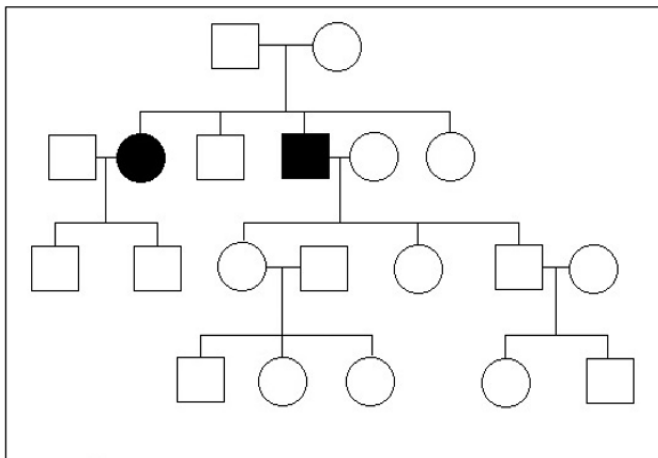
Una enfermedad genética cumple con un patrón de herencia AR si se presenta sólo cuando ambos alelos de un gen localizado en cualquier cromosoma del 1 al 22 están mutados<sup>1</sup> (Figura 2).

**Cuadro 1.** Enfermedades AD, gen afectado y principales manifestaciones clínicas.

| Enfermedad                      | Frecuencia       | Gen           | Características clínicas  | Ref |
|---------------------------------|------------------|---------------|---|-----|
| *Hipercolesterolemia familiar   | 1/500            | <i>LDLR</i>   | Colesterol >300 mg/dL, xantomas (depósito de grasa subcutáneos, particularmente en manos, codos, rodillas y tobillos), xantelasmas (depósito de grasa en los párpados), arteriopatía coronaria. | 3   |
| *Síndrome de Noonan             | de 1/1,000-2,500 | <i>PTPN11</i> | Estatura baja, ojos separados, párpados caídos, cuello corto, orejas de implantación baja, distancia aumentada entre las mamas, esternón hundido o sobresaliente y cardiopatías.                | 4   |
| Neurofibromatosis tipo 1        | 1/3,000          | <i>NF1</i>    | Manchas "café con leche", pecas en axilas, hamartomas en iris y neurofibromas subcutáneos.  | 5   |
| Síndrome de Marfán              | 1/3,000-5,000    | <i>FBN1</i>   | Estatura muy alta, aracnodactilia, miopía, alteraciones cardíacas, escoliosis, esternón hundido o sobresaliente.  | 6   |
| Enfermedad de Huntington        | 1/7,300          | <i>HTT</i>    | Irritabilidad, depresión, impaciencia, psicosis, pérdida de memoria, movimientos oculares y muecas involuntarias, deterioro del habla.  | 7   |
| *Poliposis adenomatosa familiar | 1/10,000         | <i>APC</i>    | Presencia de >pólipos adenomatosos en colon y recto, sangrado rectal y riesgo elevado de cáncer colorrectal.  | 8   |
| Acondroplasia                   | 1/15,000-25,000  | <i>FGFR3</i>  | Estatura final de 1.20 a 1.30 m, cabeza grande, frente prominente, brazos y piernas cortos, hiperlordosis.  | 9   |
| Síndrome de Crouzon             | 1/60,000         | <i>FGFR2</i>  | Cierre prematuro de las suturas del cráneo, proptosis ocular y frente prominente.   | 10  |
| Síndrome de Apert               | 1/65,000         | <i>FGFR2</i>  | Cierre prematuro de las suturas del cráneo, fusión de los dedos de manos y pies.  | 11  |

Ref. Referencia. \*Aunque estas enfermedades se pueden manifestar por mutaciones en otros genes, aquí se indica el gen que se ve afectado con mayor frecuencia

**Figura 2.** Genealogía que muestra un patrón de herencia AR. Obsérvese cómo la enfermedad sólo aparece en una hermandad. Los cuadros representan varones y los círculos mujeres. Los cuadros y círculos negros indican enfermos, mientras que los blancos hacen referencia a personas sanas.



### Características<sup>1</sup>

- Los padres son sólo portadores del alelo mutado y no manifiestan la enfermedad.
- El riesgo de ocurrencia o recurrencia es del 25% para cada embarazo.
- Generalmente, sólo se afecta una hermandad; es decir, no hay enfermos en generaciones previas ni posteriores.
- La proporción de afectados es igual entre varones y mujeres. Aunque también existen fenotipos influenciados por el sexo, como la hemocromatosis (un trastorno del metabolismo del hierro) que es más frecuente en varones ya que las mujeres pierden hierro durante su menstruación.
- La reproducción entre familiares aumenta el riesgo de enfermedades AR.

## Registro de enfermedades AR en la OMIM

En la base de datos de la OMIM hay más de 13,800 registros de transmisión AR ([https://omim.org/search?index=entry&start=1&limit=10&sort=score+desc%2C+prefix\\_sort+desc&search=recessive+autosomal+diseases](https://omim.org/search?index=entry&start=1&limit=10&sort=score+desc%2C+prefix_sort+desc&search=recessive+autosomal+diseases)). La incidencia y prevalencia de este tipo de enfermedades pueden variar mucho de una raza a otra. Por ejemplo, la enfermedad de Tay-Sachs tiene una incidencia de 1/320,000 alrededor del mundo, pero en judíos Ashkenazi es de 1/3,900 nacimientos, lo cual se

explica por la frecuencia de portadores; mientras que alrededor del mundo es 1/250, en judíos es 1/29.<sup>12</sup> Otro aspecto a considerar es que las enfermedades AR tienden a ser más frecuentes en razas que practican la endogamia o matrimonios entre familiares.<sup>1</sup> Entre las más enfermedades más comunes se pueden mencionar talasemia  $\beta$ , hemocromatosis, anemia drepanocítica, fibrosis quística, fenilcetonuria, hiperplasia suprarrenal congénita, galactosemia, y enfermedad de Gaucher (Cuadro 2).

**Cuadro 2.** Enfermedades AR, gen afectado y principales manifestaciones clínicas.

| Enfermedad                          | Frecuencia      | Gen            | Características clínicas   | Ref |
|-------------------------------------|-----------------|----------------|--|-----|
| Talasemia $\beta$                   | 15/1,000        | <i>HBB</i>     | Anemia grave, palidez, infecciones recurrentes, aumento del tamaño del bazo y el hígado, deformación de los huesos de la mandíbula, insuficiencia cardíaca.  | 13  |
| **Hemocromatosis                    | 50/10,000       | <i>HFE</i>     | Acumulación de hierro en diversos órganos, fatiga, debilidad, insuficiencia y cirrosis hepática, cardiomiopatía, artritis, poco desarrollo gonadal.  | 14  |
| Anemia drepanocítica                | 112/100,000     | <i>HBB</i>     | Anemia hemolítica crónica, glóbulos rojos en forma de media luna, dolor torácico, daño del bazo, palidez, infecciones recurrentes, fiebre, dactilitis, priapismo.  | 15  |
| Fibrosis quística                   | *1/8,000-9,000  | <i>CFTR</i>    | >60 mEq/L de cloruro en sudor, piel salada, tos, fatiga, insuficiencia pancreática, íleo meconial, estreñimiento, dedos deformados, esterilidad en varones.  | 16  |
| **Fenilcetonuria                    | 6/100,000       | <i>PHA</i>     | Piel clara, ojos claros, olor a rata, retraso mental, puede haber daño neurológico y epilepsia.  | 17  |
| **Hiperplasia suprarrenal congénita | 1/10,000-20,000 | <i>CYP21A2</i> | Pérdida de sal, crecimiento acelerado en infancia (pero baja estatura en edad adulta), masculinización de genitales externos en niñas, pubertad precoz en varones, aumento del tamaño del pene o del clítoris. | 18  |
| **Galactosemia                      | 1/16,000-60,000 | <i>GALT</i>    | Irritabilidad en el neonato, vómitos, daño hepático, convulsiones, retraso mental y psicomotor, cataratas.   | 19  |
| Enfermedad de Gaucher               | 1/40,000-60,000 | <i>GBA</i>     | Trastornos hematológicos, agrandamiento exagerado del bazo, alteraciones óseas y en ocasiones daño neurológico.  | 20  |

Ref. Referencia. \*Frecuencia en población mexicana. \*\*Aunque estas enfermedades se pueden manifestar por mutaciones en otros genes, aquí se indica el gen que se ve afectado con mayor frecuencia.

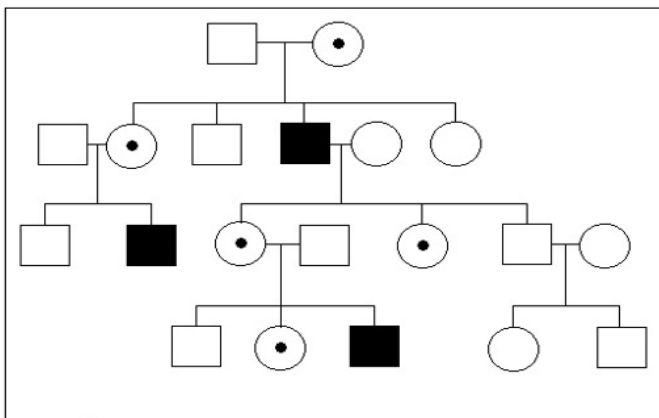
## Trastornos ligados al cromosoma X

Al igual que los trastornos autosómicos, los rasgos ligados al cromosoma X también se clasifican en recesivos y dominantes. De acuerdo con la base de datos OMIM, hay alrededor de 1,320 registros para rasgos y enfermedades ligadas al X, y en 358 de ellos se conocen las causas moleculares del fenotipo (<https://omim.org/statistics/entry>).

### Patrón de herencia ligado al X recesivo (LXR)

Una enfermedad se considera LXR si se manifiesta en una mujer que tiene ambos alelos mutados de un gen ubicado en el cromosoma X. Si una mujer tiene sólo un alelo mutado, se dice que es portadora (heterocigota) y, por lo general, no manifiesta la enfermedad. Debido a que los varones son hemicigotos para los genes del cromosoma X, es decir, sólo pueden tener un alelo, cualquier mutación que sufran en estos genes les ocasionará un trastorno<sup>1</sup> (Figura 3).

**Figura 3.** Genealogía que muestra un patrón de herencia LXR. Obsérvese cómo la enfermedad se transmite a través de mujeres portadoras. Los cuadros representan varones y los círculos mujeres. Los cuadros y círculos negros indican enfermos, mientras que los blancos hacen referencia a personas sanas. Los círculos con el punto negro representan mujeres portadoras.



## Características<sup>1</sup>

- Una mujer portadora tendrá una probabilidad de 50% de heredar el alelo mutado a su descendencia; si es niña, será portadora, igual que ella; pero si es varón, manifestará la enfermedad. Por lo tanto, las enfermedades LXR son mucho más comunes en varones.
- En el caso de un varón afectado, el 100% de sus hijas serán portadoras, mientras que ningún hijo heredará el alelo mutado.
- Existe un fenómeno llamado heterocigocidad manifiesta, en el que una mujer portadora puede manifestar síntomas leves o moderados de la enfermedad.

### Registro de enfermedades LXR en la OMIM

De acuerdo con la base de datos OMIM hay más de 7,550 registros para rasgos o enfermedades con patrón de herencia LXR. (<https://omim.org/search?index=entry&start=1&limit=10&sort=score+desc%2C+prefix+sort+desc&search=x-linked+recessive>). Entre las más comunes están deficiencia de G6PD, Daltonismo, hemofilia A, distrofia muscular de Duchenne, insensibilidad a andrógenos, adrenoleucodistrofia y enfermedad de Fabry (Cuadro 3).

**Cuadro 3.** Enfermedades LXR, gen afectado y principales manifestaciones clínicas.

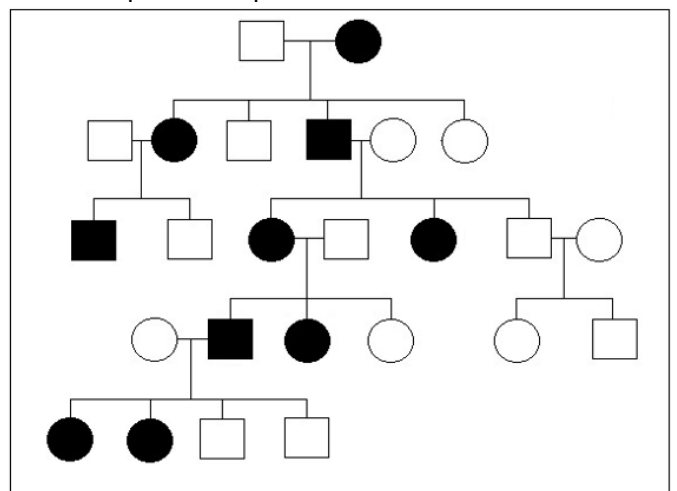
| Enfermedad                     | *Prevalencia    | Gen           | Características clínicas   | Ref |
|--------------------------------|-----------------|---------------|--|-----|
| Deficiencia de G6PD            | 87/1,000        | <i>G6PD</i>   | Anemia hemolítica, provocada por la ingesta de habas y de algunos medicamentos (antimaláricos, antibióticos derivados de sulfas y aspirina), piel amarilla, orina oscura, debilidad.   | 21  |
| Daltonismo                     | 80/1,000        | <i>OPN1MW</i> | Ceguera al color, que puede oscilar de moderada a grave, lo cual implica dificultad para identificar matices rojo y verde hasta la imposibilidad de discernir cualquier color.   | 22  |
| Hemofilia A                    | 34/100,000      | <i>FVIII</i>  | Hemorragias recurrentes, hematomas, inflamación y dolor en articulaciones, sangrado en orina y heces.  | 23  |
| Distrofia muscular de Duchenne | 19.8/100,000    | <i>DMD</i>    | Debilidad y pérdida de la masa muscular, dificultad para caminar, correr y ponerse de pie, hipertrofia de pantorriillas, discapacidad intelectual, creatina cinasa aumentada en suero.   | 24  |
| Insensibilidad androgénica     | 13/100,000      | <i>AR</i>     | Amenorrea primaria, ausencia de útero, ovarios y trompas de Falopio, "hernias inguinales", escaso vello axilar y púbico, infertilidad.   | 25  |
| Adrenoleucodistrofia           | 1/20,000-30,000 | <i>ABCD1</i>  | Deterioro de los axones, desmielinación inflamatoria progresiva, daño neuronal, hiperactividad, irritabilidad, trastorno de la conducta, dificultad de aprendizaje, pérdida del habla, de la visión y de la audición y convulsiones. | 26  |
| Enfermedad de Fabry            | 1/40,000-60,000 | <i>GLA</i>    | Dolor neuropático en manos y pies, córnea verticillata, poca sudoración, calor intenso, pápulas de color rojo-violeta en la piel, enfermedad renal crónica.  | 27  |

Ref. Referencia. \*La prevalencia dada es exclusivamente para varones.

### Patrón de herencia ligado al X dominante (LXD)

Un trastorno se considera LXD si se presenta en estado heterocigoto; es decir, si una mujer con un alelo mutado en algún gen del cromosoma X manifiesta la enfermedad. Como en la herencia LXR, los varones con el alelo mutado siempre serán afectados<sup>1</sup> (Figura 4).

**Figura 4.** Genealogía que muestra un patrón de herencia LXD. Obsérvese cómo los varones enfermos tienen hijos varones sanos, pero todas sus hijas afectadas. Los cuadros representan varones y los círculos mujeres. Los cuadros y círculos negros indican enfermos, mientras que los blancos representan personas sanas.



### Características<sup>1</sup>

- Varones y mujeres pueden ser afectados en la misma proporción; sin embargo, es más común encontrar mujeres enfermas, ya que en varones estas enfermedades son más graves e incluso llegan a ser letales antes del nacimiento.
- Una mujer afectada tiene la probabilidad de 50% de heredar el alelo mutado a su descendencia, y quien lo herede, sea varón o mujer, manifestará la enfermedad.
- Los varones afectados transmiten el alelo mutado a todas sus hijas, pero a ninguno de sus hijos.

### Registro de enfermedades LXD en la OMIM

En la base de datos OMIM hay más de 7,450 registros para rasgos o enfermedades con patrón de herencia LXD.

([https://omim.org/search?index=en-try&start=1&limit=10&sort=score+desc%2C+prefix\\_sort+desc&search=x-linked+dominant+](https://omim.org/search?index=en-try&start=1&limit=10&sort=score+desc%2C+prefix_sort+desc&search=x-linked+dominant+)).

Entre los más conocidos están el síndrome de X frágil (principal tipo de retraso mental después del síndrome de Down), síndrome de Alport, raquitismo hipofosfatémico ligado al X, incontinencia pigmentaria y síndrome de Rett (Cuadro 4).

**Cuadro 4.** Enfermedades LXD, gen afectado y principales manifestaciones clínicas.

| Enfermedad                  | Prevalencia                              | Gen           | Características clínicas   | Ref |
|-----------------------------|--|---------------|--|-----|
| Síndrome de X frágil        | 1/4,000 en varones<br>1/6,000 en mujeres | <i>FMR1</i>   | Retraso mental, macrocefalia, cara alargada, orejas grandes y prominentes, prognatismo mandibular, macroorquidismo en varones, déficit de atención e hiperactividad. | 28  |
| Síndrome de Alport          | *1/5,000-10,000                          | <i>COL4A5</i> | Inflamación de los riñones, sangre en orina, presión alta, edema generalizado, anomalías oculares, sordera neurosensorial, enfermedad renal terminal.                | 29  |
| Raquitismo Hipofosfatémico  | 1/20,000                                 | <i>PHEX</i>   | Hipofosfatemia, hiperfosfaturia, retraso en el crecimiento, piernas arqueadas, pseudofracturas, dolor óseo, talla baja.  | 30  |
| **Incontinencia pigmentaria | 1/40,000-140,000                         | <i>IKBKG</i>  | Lesiones dermatológicas eritematosas con vesículas lineales y pústulas, pápulas verrugosas y manchas queratósicas hiperpigmentadas.                                  | 31  |
| **Síndrome de Rett          | 0.2-2.23/10,000                          | <i>MECP2</i>  | Daño neurológico, retraso mental, hipotonía, pérdida progresiva de las habilidades motoras y del habla.  | 32  |

Ref. Referencia. \*La prevalencia dada es para varones. \*\*Trastornos casi exclusivos en mujeres, ya que en varones son letales.



### **Penetrancia incompleta y Expresividad variable**

La penetrancia incompleta y expresividad variable son dos conceptos que a menudo se confunden, y a veces ocasionan problemas al momento de un asesoramiento genético. La penetrancia incompleta se trata de un fenómeno en el que un individuo tiene una mutación dominante pero no manifiesta la enfermedad o el rasgo; sin embargo, si éste hereda el alelo mutado a alguno de sus hijos, éstos pueden padecer el trastorno.<sup>1</sup> Un ejemplo de una enfermedad que cursa con penetrancia incompleta es la polidactilia (presencia de más de cinco dedos). Por otra parte, la expresividad variable hace referencia a una situación en la que la misma mutación puede tener expresión clínica diferente entre dos individuos de la misma familia. Es decir, puede ser que una persona manifieste la enfermedad de una manera más grave que su familiar.<sup>1</sup> Tal es el caso de la neurofibromatosis tipo 1, que en algunas personas se puede manifestar de manera leve (únicamente manchas “café con leche” en la piel, pecas en axilas y hamartomas en el iris), mientras que en otros se presenta de manera grave con múltiples neurofibromas subcutáneos en todo el cuerpo. Otro ejemplo es el síndrome de Marfán, en el cual algunos pacientes sólo presentan talla alta y aracnodactilia, mientras que otros, además de éstas, pueden desarrollar alteraciones cardíacas, oculares y anomalías esqueléticas.

### **Diagnóstico genético**

El diagnóstico genético consiste propiamente en identificar la causa genética de una enfermedad, lo cual es de suma importancia, tanto para un abordaje terapéutico más apropiado como para el asesoramiento genético. En este sentido, se debe recalcar que, por lo general, un estudio genético tiene implicaciones familiares, ya que, en caso de detectar una mutación o alteración cromosómica, puede ser necesario realizar estos análisis a los parientes del afectado. Así pues, en la mayoría de las veces un estudio genético implica un abordaje familiar, en el que se deben incluir aspectos diagnósticos, pronósticos, preventivos y terapéuticos. Un diagnóstico genético puede ser llevado a cabo incluso prenatalmente, lo cual es importante para dar tranquilidad a la pareja, o en caso de detectar el trastorno, permitirle informarse con libertad y objetivamente acerca de la situación antes de tomar cualquier decisión. Cabe destacar, también, que un estudio genético no siempre arroja resultados concluyentes, por lo que a veces es necesario repetir el estudio o bien buscar otras causas genéticas de la enfermedad.<sup>1</sup>

### **Asesoramiento genético**

El asesoramiento genético es un proceso que consiste en estimar e informar sobre el riesgo de padecer un trastorno genético en los miembros de una familia que tiene antecedentes de dicha enfermedad, por lo que su principal objetivo es ayudar a las personas a entender y

adaptarse a las implicaciones médicas, psicológicas y familiares de las contribuciones genéticas en el origen de las enfermedades.<sup>33</sup> Este proceso integra:

- La interpretación de los antecedentes médicos y familiares para evaluar la probabilidad de aparición o recurrencia de una enfermedad.
- Educación sobre la herencia, las pruebas, la gestión, la prevención, los recursos y la investigación.
- Asesoramiento para promover opciones informadas y adaptación al riesgo o a la enfermedad.

Por tanto, un asesoramiento genético apropiado implica conocer el diagnóstico correcto de la enfermedad, su patrón de herencia, los estudios necesarios para la detección presintomática de afectados y de portadores o portadoras, de ser el caso, además de una historia familiar que incluya, de ser posible, varias generaciones. Es importante comentar también que el asesoramiento genético se debe manejar siempre con un sentido de ética, respeto y profesionalismo, y que las parejas y/o las familias decidirán con plena libertad y autonomía sus opciones reproductivas.<sup>34</sup>

### **Tratamiento de las enfermedades genéticas**

Debido a la complejidad de la patogénesis y a la falta de medicamentos, las enfermedades genéticas implican una carga pesada para la sociedad, por lo que su tratamiento siempre ha sido preocupación para los investigadores biomédicos. Aunque los medicamentos pueden suprimir algunos síntomas de las enfermedades genéticas, no logran el efecto fundamental del tratamiento, que es la curación. En la actualidad, existen diversas estrategias de tratamiento, que incluyen la restricción dietética, el reemplazo enzimático, el trasplante de médula ósea, proteínas humanas recombinantes, terapia génica, entre otras.<sup>35,36</sup>

- La restricción dietética es la primera alternativa para enfermedades producidas por defectos enzimáticos, como la fenilcetonuria y la galactosemia, en las que se deben evitar alimentos que contengan fenilalanina y galactosa, respectivamente.
- El reemplazo enzimático ha sido aprobado para ocho enfermedades de almacenamiento lisosomal, que incluyen la enfermedad de Gaucher tipo 1, la enfermedad de Fabry, las mucopolisacaridosis tipo I, II, IVA y VI, la enfermedad de Pompe y la deficiencia de lipasa ácida lisosomal.
- Uso de proteínas humanas recombinantes. Para la hemofilia A se administra el Factor VIII de la coagulación.

- El trasplante de células madre o de médula ósea ha probado ser efectivo para mucopolisacaridosis tipo I, II y IV, anemia de Fanconi, así como en adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X.
- La terapia génica, aunque aún sigue en experimentación, ha sido empleada en diversas enfermedades que incluyen la hiperlipoproteinemia tipo 1, la inmunodeficiencia combinada severa, la talasemia  $\beta$ , la distrofia muscular de Duchenne, la atrofia muscular espinal tipo 1 y la hipercolesterolemia familiar.

### Conclusiones

Las enfermedades monogénicas son muy variadas e implican patrones de herencia diferentes, por lo que el riesgo para la descendencia dependerá del patrón con el que se herede la enfermedad: un portador(a) de una enfermedad AD tendrá un riesgo del 50% de tener un hijo(a) enfermo; una pareja que ha tenido un hijo(a) con un trastorno AR tendrá una probabilidad de 25% de tener otro hijo(a) igual; una mujer portadora de una enfermedad LXR tendrá un riesgo del 50% de tener hijos varones afectados y una probabilidad de 50% de tener hijas portadoras asintomáticas; en un varón con un trastorno LXD el 100% de sus hijas heredarán la enfermedad, mientras que sus hijos serán sanos. Es una realidad que un diagnóstico oportuno y un asesoramiento genético adecuado han ayudado a mejorar la calidad de vida de familias

con trastornos genéticos. Aunque muchos tratamientos para estas enfermedades aún están en experimentación, no hay duda de que los que ya existen han ayudado a mitigar algunas enfermedades.

### Referencias

1. Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. Patterns of single-gene inheritance. In: *Thompson & Thompson Genetics in Medicine*. Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF, (Eds.) Elsevier, 8th Ed. Philadelphia, PA. 2016: chap 7, pp: 107-130.
2. Tharapel A. Human Chromosome Nomenclature: *An Overview and Definition of Terms In: The Principles of Clinical Cytogenetics*. Gersen SL and Keagle MB, (Eds.), Humana press, 2d Ed., Totowa, NJ. 2005: pp 27-28.
3. Varghese MJ. Familial hypercholesterolemia: A review. *Ann Pediatr Cardiol* 2014 7(2):107-17.
4. Romano AA, Allanson JE, Dahlgren J, Gelb BD, Hall B, Pierpont ME et al. Noonan Syndrome: Clinical Features, Diagnosis, and Management Guidelines. *Pediatrics* 2010;126(4):746-59.
5. Karaconji T, Whist E, Jamieson RV, Flaherty MP, Grigg J. Neurofibromatosis type 1: Review and update on emerging therapies. *Asia Pac J Ophthalmol* 2019;8(1):62-72.
6. Tsang A, Taverne A, Holcombe T. Marfan syndrome: a review of the literature and case report. *Spec Care Dentist* 2013;33(5):248-54.

7. Bates GP, Dorsey R, Gusella JF, Hayden MR, Kay C, Leavitt BR, et al. Huntington's disease. *Nat Rev Dis Primers* 2015;1:15005.
8. Kanth P, Grimmett J, Champine M, Burt R, Samadder NJ. Hereditary Colorectal Polypsis and Cancer Syndromes: A Primer on Diagnosis and Management. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(10):1509-25.
9. Ornitz DM, Legeai-Mallet L. Achondroplasia: Development, pathogenesis, and therapy. *Developmental Dynamics* 2017;246(4):291-309.
10. Al-Namnama NM, Haririb F, Thongc MK, Rahman ZA. Crouzon syndrome: Genetic and intervention review. *Journal Oral Biol Craniofac Res* 2019;9(1):37-9.
11. Carneiro GVS, Farias JG, Santos FAP, Lamberti PL. Apert Syndrome: Review and report a case. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2008;74(4):640.
12. Lew RM, Burnett L, Proos AL, Delatycki MB. Tay-Sachs disease: current perspectives from Australia. *Appl Clin Genet* 2015;8:19-25.
13. Jha R, Jha S. Beta thalassemia - a review. *J Pathol Nepal* 2014;4:663-71.
14. Hanson EH, Imperatore G, Burke W. HFE gene and hereditary hemochromatosis: A HuGE review. *Am J Epidemiol* 2001;154(3):193-206.
15. Wastnedge E, Waters D, Patel S, Morrison K, Goh MY, Adeloye D, et al. The global burden of sickle cell disease in children under five years of age: a systematic review and meta-analysis. *Global Health* 2018;8(2):021103.
16. Grebe TA, Seltzer WK, DeMarchi J, Silva DK, Doane WW, Gozal D, et al. Genetic Analysis of Hispanic Individuals with Cystic Fibrosis. *Am J Hum Genet* 1994;54(3):443-6.
17. Shoraka HR, Haghdoost AA, Baneshi MR, Bagherinezhad Z, Zolala F. Global prevalence of classic phenylketonuria based on Neonatal Screening Program Data: systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Pediatr* 2020;63(2):34-43.
18. Hannah-Shmouni F, Morissette R, Sinaii N, Elman M, Prezant TR, Chen W, et al. Revisiting the prevalence of nonclassic congenital adrenal hyperplasia in US Ashkenazi Jews and Caucasians. *Genet Med* 2017;19(11):1276-9.
19. Rubio-Gozalbo E, Haskovic M, Bosch AM, Burnyte B, Coelho AI, et al. The natural history of classic galactosemia: lessons from the GalNet registry M. *Orphanet J Rare Dis* 2019;14(1):86.
20. Stirnemann J, Belmatoug N, Camou F, Seratrice C, Froissart R, Caillaud C, et al. A review of Gaucher disease pathophysiology, clinical presentation and treatments. *Int J Mol Sci* 2017;18(2):441.
21. Nkhoma ET, Poole C, Vannappagari V, Hall SA, Beutler E. The global prevalence of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: A systematic review and meta-analysis. *Blood Cells Mol Dis* 2009;42(3):267-78.

22. Birch J. Worldwide prevalence of red-green color deficiency. *J Opt Soc AM A Opt Image Sci Vis* 2012;29(3):313-20.
23. Iorio A, Stonebraker JS, Chambost H, Makris M, Coffin D, Herr C, et al. Establishing the Prevalence and Prevalence at Birth of Hemophilia in Males A Meta-analytic Approach Using National Registries. *Ann Intern Med* 2019; 171(8):540-6.
24. Crisafulli S, Sultana J, Fontana A, Salvo F, Messina S, Trifiro G. Global epidemiology of Duchenne muscular dystrophy: an updated systematic review and meta-analysis *Orphanet J Rare Dis* 2020;15(1):141.
25. Mendoza N, Motos MA. Androgen insensitivity syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2013; 29(1):1-5.
26. Wiesinger C, Eichler F, Berger J. The genetic landscape of X-linked adrenoleukodystrophy: inheritance, mutations, modifier genes, and diagnosis. *Appl Clin Genet* 2015;8:109-21.
27. Frabasil J, Durand C, Sokn S, Gaggioli D, Carozza P, Carabajal R, et al. Prevalence of Fabry disease in male dialysis patients: Argentinean screening study. *JIMD Rep* 2019;48(1):45-52.
28. Saldarriaga W, Tassone F, González-Teshima LY, Forero-Forero JV, Ayala-Zapata S, Hagerman R. Fragile X Syndrome. *Colomb Med* 2014;45(4):190-8.
29. Arrondel C, Deschenes G, Le Meur Y, Viau A, Cordonnier C, Fournier A, et al. A large tandem duplication within the COL4A5 gene is responsible for the high prevalence of Alport syndrome in French Polynesia. *Kidney Int* 2004;65(6):2030-40.
30. Jaszczuk P, Rogers Gary F, Guzman R, Proctor MR. X-linked hypophosphatemic rickets and sagittal craniosynostosis: three patients requiring operative cranial expansion: case series and literature review. *Childs Nerv Syst* 2016;32(5):887-91.
31. Swinney CC, Han DP, Karth A. Incontinentia Pigmenti: A Comprehensive Review and Update. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2015;46(6):650-7.
32. Sarajlija A, Kusic-Tepavcevic D, Nikolic Z, Savic Pavicevic D, Obradovic S, Djuric M, et al. Epidemiology of Rett Syndrome in Serbia: Prevalence, Incidence and Survival. *Neuroepidemiol* 2015;44(1):1-5.
33. National Society of Genetic Counselors' Definition Task Force, Resta R, Bowles BB, Bennett RL, Blum S, Estabrooks HS, Strecker MN, et al. A New Definition of Genetic Counseling: National Society of Genetic Counselors' Task Force Report. *J Genet Counsel* 2006;15(2):77-83.
34. Pinto-Escalante D, Ceballos-Quintal JM, Castillo-Zapata I, López-Avila MT. Fundamentos y actualidades del asesoramiento genético. *Rev Biomed* 2001; 12(3):186-95.
35. Sun W, Zheng W, Simeonov A. Drug discovery and development for rare genetic disorders. *Am J Med Genet A* 2017;173(9):2307-22.
36. Abarca-Barriga HH, Trubnykova M, Castro-Mujica MC. Tratamiento de las enfermedades genéticas: presente y futuro. *Rev Fac Med Hum* 2021;21(2):399-416.