

© AFM - L. Auldine

INFORME N.º 11

Consejo genético y enfermedades neuromusculares

SEPTIEMBRE 2008 (Traducción 2018)

El consejo genético tiene dos objetivos principales. El primero de ellos es evaluar el riesgo que una persona (o una pareja) tiene de desarrollar o transmitir una enfermedad genética. El segundo, es informar sobre las consecuencias de la enfermedad, el tipo de asistencia puede recibir la persona y las posibles pruebas genéticas.

Este proceso sistemático se apoya en un diagnóstico clínico y molecular de la enfermedad que afecta a la familia para determinar el modo y el riesgo de transmisión. La enfermedad se inscribe siempre en un contexto familiar específico que hay que tener en cuenta.

Tras el consejo genético, las pruebas genéticas pueden utilizarse, a veces, para determinar el estatus genético de la/s persona/s implicada/s, en especial para un diagnóstico presintomático, es decir, un diagnóstico prenatal o preimplantacional. Regulados por una normativa jurídica estricta. El asesoramiento psicológico aconsejado a lo largo de todo el proceso contribuye a facilitar la toma de decisiones de manera más tranquila. Recurrir al consejo genético es frecuente en el caso de las enfermedades neuromusculares y su resultado depende de cada situación concreta.



El consejo genético: para quién, por qué, quién lo hace y dónde

El consejo genético consiste en informar a una persona sobre el riesgo de ser portadora de una anomalía genética que existe en su familia y del riesgo de desarrollar la enfermedad y/o de transmitirla. Se trata de un proceso sistemático que reúne datos médicos resultantes de los conocimientos y de las técnicas existentes en cada momento. Se inscribe dentro de un contexto humano específico.

¿A quién va dirigido el consejo genético?

El consejo genético va dirigido a aquellas personas que se enfrentan —ellas mismas o un familiar— a una enfermedad de origen genético susceptible de ser transmitida a otros miembros de la familia que ya hayan nacido o puedan nacer en el futuro.

Son diversas las situaciones que llevan a una persona (una pareja o una familia) a consultar a un especialista:

- la persona o un miembro de la pareja tiene una enfermedad genética;

- un miembro de la familia (padre/madre, hermano/a, tío/a...) tiene una enfermedad genética;
- la pareja ya ha tenido uno o varios hijos con la enfermedad;
- los miembros de la pareja están emparentados (primos, por ejemplo).

¿Cuáles son sus objetivos?

El proceso del consejo genético puede estar asociado a un proyecto de reproducción y/o al deseo de conocer el estatus genético fuera del marco de cualquier proyecto reproductivo.

Informar sobre la enfermedad y responder a las preguntas de la persona o de la pareja en cuestión

Las características clínicas de la enfermedad, su posible evolución y los tratamientos. El modo de transmisión y el riesgo que implica. Las consecuencias del proceso del consejo genético y sus repercusiones en el futuro.

El médico genetista debe abordar todas estas cuestiones, de forma que las implicaciones e incertidumbres se entiendan bien.

Evaluar el riesgo de transmisión

En aquellas enfermedades genéti-

cas asociadas a un solo gen (monogénicas, la mayor parte de las neuromusculares), el riesgo varía en función del modo de transmisión de la enfermedad.

La estimación del riesgo resulta de calcular:

- la probabilidad de que la persona sea portadora de la anomalía genética ligada a la enfermedad en base a su posición en el árbol genealógico;
- la probabilidad de que esta anomalía se transmita a su descendencia.

Prever las consecuencias del riesgo estimado

En función del riesgo estimado, la persona (o la pareja) tomará decisiones sobre el futuro, para sí misma o su descendencia.

Podrá recurrir a pruebas genéticas —consecuencia directa del consejo genético— para conocer su estado genético (portador o no de la anomalía genética), saber si la enfermedad conlleva el riesgo de desarrollarse en el futuro y si puede transmitirse a sus hijos.

Los profesionales del consejo genético

El médico genetista y el asesor genético son los dos profesionales que llevan a cabo el consejo genético. Ambos trabajan en equipo con las familias.

La actividad de asesor genético es todavía muy reciente en Francia. Estos profesionales (paramédicos) ya empiezan a incluirse de manera progresiva en las consultas genéticas.

Índice

El consejo genético: para quién, por qué, quién lo hace y dónde	2
Evaluar el riesgo de transmisión de la enfermedad.....	4
Consecuencias del consejo genético	5
Los límites del consejo genético	7
Las etapas del consejo genético.....	8
Modos de transmisión y riesgo en las enfermedades neuromusculares	10

Médico genetista y asesor genético: dos papeles complementarios

El médico genetista está especializado en enfermedades genéticas. Interviene en el consejo genético y mucho antes del mismo también participa en la validación del diagnóstico mediante la indicación de pruebas genéticas. El genetista, en colaboración con el asesor genético, se encarga de validar los datos recogidos de las personas que consultan.

El asesor genético se centra en el proceso del consejo genético. Conoce los condicionantes jurídicos, éticos y humanos del mismo y se encarga de este proceso de principio a fin, trabajando juntamente con el genetista.

Ambos pueden informar a las personas sobre la enfermedad, explicar su transmisión y los riesgos asociados, así como determinar la probabilidad de cada miembro de la familia de ser portador de la anomalía genética implicada. También informan sobre las consecuencias del consejo genético, que las personas deberán tomar en consideración. Además, los dos prestan mucha atención a las implicaciones humanas derivadas de todo el proceso del consejo genético.

El genetista y asesor genético pueden atender de manera conjunta a las personas que consultan. Según cómo se estructure la consulta, el asesor genético también puede atender él solo a la familia, siempre y cuando el caso parezca estar muy claro desde el principio (enfermedad y diagnóstico molecular conocidos, por ejemplo) o, de no ser así, para hacer una recapitulación si el caso está en una etapa muy preliminar. Informa sobre la situación: reconstruye la historia familiar, recopila los datos necesarios para continuar con el proceso del consejo genético, se reúne con los familiares, y da apoyo a la persona y a sus allegados a lo largo del proceso previo a las pruebas diagnósticas.

caso, las personas son derivadas por el médico de cabecera, que se encarga de reconducirlos a una consulta especializada en enfermedades neuromusculares. También, por el ginecólogo, en caso de embarazo o si se estuviese valorando esta posibilidad. Cualquier otro médico —privado o de otra consulta—, así como un familiar ya informado, también podrían recomendar el consejo genético.

En Francia existen consultas genéticas en todos los centros hospitalarios universitarios (CHU), así como en algunos grandes hospitales generales (HG).

Las consultas especializadas en enfermedades neuromusculares colaboran con ellos.

Generalmente, el genetista y el asesor genético colaboran con un psicólogo familiarizado con el proceso del consejo genético. Este profesional aporta un enfoque y una atención complementarias al de los anteriores. En ocasiones está presente en las consultas del consejo genético, ofreciendo su ayuda para abordar los problemas personales, afectivos y de relación planteados en este proceso. Normalmente propone continuar la consulta y también realizar un seguimiento programado. Además, orienta a los pacientes a tomar decisiones a veces difíciles.

En Francia, estos especialistas trabajan en los centros hospitalarios en los que tienen lugar las consultas del consejo genético. Dependiendo de cada

TESTIMONIO

Me gustaría conocer mi estatus genético antes de planear un embarazo

«Mi padre tiene la enfermedad de Kennedy, una enfermedad neuromuscular recesiva ligada al cromosoma X que se desarrolla en los hombres en edad adulta. Nunca me ha ocultado su enfermedad. Desde que me planteé quedarme embarazada tuve que informarme sobre algunas cosas: mi estatus genético, el riesgo de transmitir la anomalía genética, posibles tratamientos.

Quería tener una consulta con un genetista. El neurólogo que lleva a mi padre nos derivó a un genetista de París, donde vivo. Le envié un correo y conseguimos cita para dos meses después. Esa primera visita me resolvió muchas dudas. Me ayudó mucho la disponibilidad del genetista: se tomó su tiempo para explicarme varias veces las cosas que me costaba entender (la transmisión de la enfermedad, los riesgos...). También me escuchó mucho. Comprendí que corría el riesgo de ser portadora de la anomalía genética y que, por lo tanto, se la podía transmitir a mis futuros hijos. A pesar de todo, había pensado que quizás existiese una pequeña posibilidad de no serlo (la esperanza nunca se pierde...). Sin embargo, los resultados obtenidos 3 meses más tarde confirmaron que no era el caso. La anomalía genética es idéntica a la portada por mi padre. Por este motivo, el genetista me ha explicado que, si tengo un varón afectado, no tendrá una anomalía más grave que la de mi padre. Eso me tranquilizó. Ahora mismo, mi pareja y yo no tenemos pensado recurrir al diagnóstico prenatal cuando me haya quedado embarazada».

Evaluar el riesgo de transmisión de la enfermedad

El riesgo de transmisión es la probabilidad de transmitir o de recibir la anomalía genética responsable de la enfermedad. Depende de la enfermedad y, por lo tanto, no se puede evaluar si no se dispone de un diagnóstico seguro. Esto implica reunir todos los datos existentes sobre la enfermedad en la familia.

Reconstruir la historia de la enfermedad en la familia: el árbol genealógico

El médico genetista y/o el asesor genético deben identificar las necesidades de la persona (o pareja) que consulta y examinar los datos de los que esta dispone.

El interrogatorio ayuda a construir el árbol genealógico y a reconstruir la historia familiar siguiendo la presencia de la enfermedad en la familia: quién la tiene y quién no, si la gravedad de la misma es variable, si ha habido fallecimientos precoces, etc. A través del árbol genealógico, si aporta suficiente información, se puede deducir el modo de transmisión. Esta etapa describe la historia familiar y puede enfrentar a la persona con situaciones delicadas: un diagnóstico poco claro que obligue a volver a realizar pruebas al pariente enfermo (en términos médicos se hablaría de un 'caso índice'), la rememoración de sucesos familiares o personales difíciles, de cuestiones de las que no se habla, etc.

Reunir los elementos relativos al diagnóstico

El consejo genético solo es posible si el genetista dispone de un diagnóstico preciso. Este puede

obtenerse a partir de pruebas médicas diferentes según cada enfermedad. El diagnóstico genético, es decir, la identificación de la anomalía dentro de una familia en particular, casi siempre es indispensable para llevar a cabo el proceso de asesoramiento genético.

El genetista no dispone necesariamente de esos elementos, ya que los propios pacientes no siempre los tienen. En estos casos hay que reunir los datos necesarios. Esta labor, que puede implicar más o menos tiempo, puede conllevar que el genetista (y/o al asesor) se reúna con los familiares que tienen la

enfermedad. Si los datos están incompletos, pueden prescribirse pruebas médicas (clínicas, biológicas y moleculares) para perfeccionar el diagnóstico e identificar la anomalía genética.

Evaluar el riesgo de transmisión

El riesgo de transmisión consiste en la probabilidad de haber recibido o de transmitir la anomalía genética responsable de la enfermedad.

En las enfermedades que dependen de un solo gen (enfermedades monogénicas) el riesgo depende del modo de transmisión. Este riesgo de transmisión es siempre el mismo para un mismo modo de transmisión.

TESTIMONIO

Analizar datos hasta identificar la anomalía genética implicada

«El consejo genético consta de una serie de etapas que se parecen a la acción de juntar las piezas de un puzzle. Este papel es desempeñado por el genetista y/o el asesor genético. Las piezas esenciales son el diagnóstico clínico y el diagnóstico molecular de la enfermedad. Sin embargo, son escasos los casos en los que contamos con esta información de entrada. Por este motivo pedimos a la persona a la que consulta que, para la primera visita, lleve toda la información de la que disponga sobre la enfermedad implicada en el proceso del consejo genético. De esta manera podemos hacer balance de lo que falte, verificar que realmente se trata de una enfermedad neuromuscular y prever los estudios futuros para continuar con el proceso. A menudo necesitaremos acceder a los datos de los otros miembros de la familia afectados. La ley es estricta: no podemos contactar con los familiares directamente. Es la persona en cuestión la que debe hablarles de su proceso y de que no puede llevarlo a cabo sin su colaboración. Para facilitarle la tarea, nosotros le damos una carta que resume la situación para así poder trasladársela a los miembros de la familia afectados. La mayor parte de veces esto funciona y se ponen en contacto con nosotros. Pero también puede pasar que haya algunos que se muestren reticentes. Hay que decir que se trata de una etapa difícil, ya que saca a la luz cuestiones de la historia familiar a veces complicadas. Siempre lo tenemos en cuenta en nuestro enfoque a lo largo de todo el proceso. Nuestra intervención siempre ha de ser humana y receptiva».

Existen tres modos principales de transmisión, denominados 'mendelianos': autosómico dominante (AD), autosómico recesivo (AR) y ligado al cromosoma X (recesivo ligado a X-RLX).

La mayor parte de las enfermedades neuromusculares se transmiten en función de uno de los modos anteriormente mencionados. Por ejemplo, la distrofia muscular de Duchenne se transmite según un modo de

transmisión recesiva ligado al cromosoma X (RLX). En consecuencia, se trata de una enfermedad recesiva ligada al cromosoma X. La distrofia miotónica de Steinert se transmite de modo autosómico dominante, por lo tanto, es una enfermedad autosómica dominante.

La amiotrofia espinal infantil se transmite de modo autosómico recesivo. Se trata de una enfermedad autosómica recesiva.

Determinadas situaciones dificultan la estimación:

Un modo de transmisión más complejo (ligado al genoma mitocondrial por vía materna); anomalías genéticas particulares; o, por ejemplo, un modo de transmisión variable para una misma enfermedad.

Consecuencias del consejo genético

Las pruebas diagnósticas pueden utilizarse tras el consejo genético cuando el riesgo es elevado y se ha identificado la anomalía genética. Dichas pruebas se prescriben para determinar el estatus genético de la persona o, en el marco de un proyecto reproductivo cuando uno o ambos progenitores resulten ser portadores de la anomalía genética.

El estatus genético

El diagnóstico de una enfermedad autosómica recesiva o ligada a X

Permite determinar si una persona en riesgo es portadora de la anomalía genética y puede transmitirla.

Se efectúa a partir de una muestra de sangre de la que se extrae el ADN, que permite buscar la anomalía ya conocida en la familia. Si la persona es portadora de la anomalía, puede transmitirla, pero no corre el riesgo de desarrollar la enfermedad. Aquí radica la diferencia entre este diagnóstico y el presintomático. El impacto puede ser importante si el resultado es desfavorable.

Si bien el riesgo no afecta directamente a la persona (en casos muy esporádicos, una enfermedad recesiva ligada a X

puede tener una leve expresión en mujeres), sí puede llegar a afectar a su descendencia. Las consecuencias derivadas de una enfermedad recesiva autosómica dependen totalmente del estado genético del cónyuge.

El diagnóstico presintomático (DPS)

Permite determinar si una persona en riesgo, que no presenta ningún síntoma, es portadora o no de la anomalía genética presente en la familia. El DPS se aplica esencialmente a las enfermedades autosómicas dominantes de manifestación clínica tardía. Asimismo, en el caso de los hombres, se aplica en determinadas enfermedades ligadas al cromosoma X, con una edad de inicio variable. Si la persona resulta ser portadora de la anomalía, podrá desarrollar la enfermedad y transmitirla.

El DPS en adultos

Se sigue un protocolo riguroso:

- fase de información y de reflexión: el genetista informa a la persona y propone una evaluación psicológica. Estas dos consultas tienen como objetivo ayudarle a decidir si realizar o no la prueba;
- período obligatorio de reflexión;
- firma del consentimiento informado por parte de persona;
- extracción de sangre para realizar la prueba genética y el análisis molecular;
- información de los resultados por parte del genetista (durante una visita) con propuesta de apoyo tras la entrega de los resultados, sean cuales sean.

En cualquier momento la persona puede interrumpir el proceso.

La decisión de llevar a cabo un DPS es difícil, sobre todo para las personas con un pariente enfermo en su entorno y que conocen bien la enfermedad y su evolución. El resultado, sea desfavorable o favorable, siempre implica consecuencias psicológicas, familiares y sociales

muy importantes. Después de haber reflexionado sobre las consecuencias de la realización de la prueba, un cierto número de personas decide no llevarla a cabo y prefiere esperar a un momento más adecuado de sus vidas para iniciar el proceso. Mientras que no haya tratamiento curativo o preventivo, debe respetarse su voluntad de no querer saber.

El DPS en niños

En el caso de los niños menores de edad, la ley solo autoriza la prescripción del DPS si se espera un beneficio médico: la posibilidad de tratamiento y/o de una asistencia y seguimiento específicos. En este caso es importante valorar las consecuencias para el niño a la hora de tomar una decisión de este

tipo y analizar las importantes repercusiones que el resultado del diagnóstico presintomático podría tener para él y su entorno. En cualquier caso, una prueba genética no puede realizarse sin que lo sepa el niño. Esto conlleva, no solo informarle de manera individual, sino también prestar atención a sus preocupaciones, si tiene edad suficiente de expresarlas, y ayudarle a verbalizar sus propias preguntas al margen de las formuladas por sus padres.

Conocer el estatus genético de un niño que va a nacer

El diagnóstico prenatal (DPN)

Permite estudiar en el feto la/las anomalías genéticas responsables de una enfermedad genética de la

que uno de los progenitores o ambos son portadores. Así se podrá determinar si el futuro hijo de la pareja tendrá o no la enfermedad.

Esta información se basa en el análisis genético del ADN que se extrae de una biopsia de trofoblasto a partir de la semana 11 de amenorrea (ausencia de menstruación) o del líquido amniótico en las semanas 15-16 de amenorrea.

Las consecuencias del diagnóstico han de sopesarse bien ya que plantean la cuestión de la interrupción del embarazo. En determinadas enfermedades de expresión muy variable es difícil predecir la gravedad de la afectación. Por eso se recomienda que el DPN se prepare mediante un consejo genético de la pareja en riesgo antes del embarazo.

EN LA PRÁCTICA

Las pruebas diagnósticas en las enfermedades neuromusculares

• Diagnóstico de las enfermedades autosómicas recesivas o ligadas al cromosoma X

Si se conoce la anomalía genética implicada, se puede buscar entre las enfermedades neuromusculares.

• Diagnóstico presintomático (DPS)

Afecta a las principales enfermedades neuromusculares autosómicas dominantes (distrofia muscular facioescapulohumeral, distrofia miotónica de Steinert, distrofia muscular oculofaríngea y distrofia muscular de Emery Dreifuss) y en algunos casos, en hombres, enfermedades ligadas al cromosoma X (distrofinopatía de manifestación tardía). Como no existe tratamiento, la finalidad del médico en estas enfermedades es ofrecer asistencia médica adaptada.

En el caso de los menores de 12 años: el DPS solo está permitido si conlleva un beneficio médico claro, en relación con aspectos asistenciales y/o de prevención. Por ejemplo, en la distrofia miotónica de Steinert y la distrofia de Emery Dreifuss dominante, puede proponerse el DPS al menor a partir de los 10 años, con el fin de establecer una vigilancia cardíaca regular. Para aquellas otras patologías sin prevención posible a día de hoy, la cuestión del beneficio directo para el menor se plantea en base a la ausencia de tratamiento y a las consecuencias psicológicas negativas si se confirma que el menor es portador de la anomalía genética. En especial por la dificultad de emprender proyectos de futuro tras obtener un resultado desfavorable

• Diagnóstico prenatal (DPN)

Está indicado para cualquier enfermedad neuromuscular siempre y cuando la/s anomalía/s genética/s sea/n conocida/s y pueda/n ser estudiada/s. En Francia, ley obliga a que la decisión de prescribir el DPN se tome analizando cada caso, en función de la patología, siempre y cuando el método de extracción no suponga un riesgo para el feto. Este diagnóstico es posible en el caso de las atrofas musculares espinales (SMA, siglas en inglés), la distrofia miotónica de Steinert de transmisión materna, la distrofia muscular de Duchenne o las distrofias musculares congénitas.

• Diagnóstico genético preimplantacional (DGP)

La dificultad técnica de la fecundación in vitro, el desgaste físico y psíquico que conlleva, así como la larga espera, contribuyen a limitar este enfoque. Hoy en día, el DGP se lleva a cabo sobre todo en el caso de la distrofia miotónica de Steinert, las distrofias musculares de Duchenne y Becker y la atrofia muscular espinal (SMA). Tres centros autorizados en Francia realizan el DGP (para todas las enfermedades genéticas, entre las cuales se incluyen las enfermedades neuromusculares): París (Hospital Necker y Hospital Antoine-Béclère), Estrasburgo (CHU Schiltigheim) y Montpellier (Hospital A. de Villeneuve).

El diagnóstico genético preimplantacional (DGP)

Consiste, en verificar, durante un proceso de fecundación in vitro (FIV), que un embrión no es portador de anomalía/s genética/s antes de reimplantarlo en el útero. Este diagnóstico se efectúa a partir de una célula de un embrión cuando este todavía solo cuenta con unas 8 a 16 células. El estudio genético se realiza sobre el ADN de esta única célula. Solo se reimplantarán los embriones sanos para conseguir un embarazo.

MÁS INFO



Pruebas diagnósticas: qué dice la ley francesa

En Francia, el Código de Salud Pública, el decreto del 23 de junio de 2000 y la ley de bioética revisada en agosto de 2004 definen el marco jurídico de la prescripción de las pruebas diagnósticas:

- la firma del consentimiento libre e informado es obligatoria;
- el derecho a “no saber” debe respetarse en todo momento;
- el médico que prescribe la prueba es el único autorizado para comunicar sus resultados;
- en el caso de personas asintomáticas las pruebas deben de estar prescritas por un médico que forme parte de «un equipo multidisciplinar con competencias clínicas y genéticas»;
- en el caso de los menores, el diagnóstico genético solo se prescribe «si el menor o su familia pueden beneficiarse personalmente de las medidas preventivas inmediatas»;
- el diagnóstico prenatal y el diagnóstico preimplantacional solo se pueden realizar para detectar *in utero* «una enfermedad de especial gravedad» en el embrión o el feto (DPN) o en una célula (DGP).

Los límites del consejo genético

A pesar de que generalmente el riesgo de transmisión se puede estimar, a veces resulta complicado llegar al final del proceso del consejo genético debido a dificultades diagnósticas o de pronóstico. A veces tampoco puede estimarse el riesgo de transmisión.

El consejo genético en las ENM se beneficia de los avances de la investigación. Para muchas enfermedades se han identificado los genes y las anomalías genéticas y se conocen los modos de transmisión. Los límites del consejo genético siguen siendo una realidad.

las distrofias de cinturas; las neuropatías sensitivo-motoras (enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, CMT); las distrofias musculares congénitas y las miopatías congénitas con varios genes implicados; o la distrofia muscular de Duchenne, para la que se han encontrado diversas anomalías genéticas.

El genetista no puede, en estos casos, proporcionar una respuesta definitiva. La incertidumbre persiste y puede generar inquietud.

La existencia de una comunicación permanente entre los miembros del equipo multidisciplinar (genetista, asesor genético, médicos especialistas, psicólogo, médico de cabecera...), el paciente y su entorno puede contribuir a calmar la tensión que se genera.

Imposibilidad de identificar la anomalía de origen (dificultad de diagnóstico)

Diversos genes pueden causar una misma enfermedad (heterogeneidad genética). Numerosas anomalías diferentes en un mismo gen pueden dar lugar a una misma enfermedad (heterogeneidad alélica). El estudio de la anomalía resulta más complejo en estos casos. Estas dificultades pueden afectar a todas las patologías, pero la incidencia es mayor en:

¿Cuándo es viable el consejo genético?

El consejo genético solo es posible si se puede evaluar el riesgo de transmisión y si se ha identificado la anomalía genética. Se pueden presentar tres situaciones:

- el modo de transmisión y el diagnóstico molecular de la enfermedad se conocen. La evaluación del riesgo y el consejo genético son posibles, así como un estudio de la anomalía genética en los familiares con ayuda de pruebas genéticas (DPS, DGP, DPN);
- el modo de transmisión de la enfermedad en cuestión se conoce, pero no la anomalía genética (no hay diagnóstico molecular). La evaluación del riesgo de transmisión y el consejo genético son posibles. Sin embargo, la ausencia de diagnóstico molecular de la enfermedad impide hacer un estudio de la anomalía genética de los familiares;
- el diagnóstico de la enfermedad se desconoce y el árbol genealógico no permite identificar el modo de transmisión. La evaluación del riesgo es inviable, al igual que el consejo genético.



Los continuos avances científicos también permiten, en ocasiones, dar una respuesta varios meses o años después de haber realizado un primer proceso. Por eso, no hay que dudar en volver a realizar una nueva consulta.

Imposibilidad de prevenir la gravedad (dificultad del pronóstico)

A veces, la expresión clínica de una misma enfermedad varía de una persona a otra a pesar de que la anomalía genética sea la misma.

Puede ser leve o grave. Incluso cuando una prueba genética realizada tras el consejo genético revela que la persona (o el feto) es portadora de la anomalía en cuestión, la gravedad de la enfermedad será difícil de valorar e imposible de predecir. Se trata de un riesgo que hay que tener en cuenta. Esto afecta esencialmente a la miopatía facioescapulohumeral, la distrofia miotónica de Steinert y a la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT).

Estas enfermedades tienen una gran variabilidad de expresión y todavía no se conoce bien su origen.

Límites de evaluación del riesgo de transmisión

Algunas patologías no se transmiten según los patrones mendelianos. Este es el caso de las miopatías mitocondriales, cuyo modo de transmisión puede ser exclusivamente por vía materna. El riesgo no se puede estimar.

Las etapas del consejo genético

El consejo genético puede realizarse, en Francia, en la mayor parte de consultas multidisciplinares que incluyen una consulta de genética y se hace en varias etapas:

La primera consulta: Plantear la situación

Están presentes el genetista, el asesor genético y el psicólogo. Sirve para exponer el problema y primeras preguntas. Esta etapa de información (objetivos del consejo genético, riesgo de transmisión...) y de recopilación de datos existentes (creación del árbol genealógico, diagnóstico preciso o no, resultado de las pruebas...) constituye un momento crucial durante el cual se establece la confianza.

- **Antes de la visita:** hay que reunir la documentación relacionada con la enfermedad (diagnóstico molecular, datos sobre la familia, correos electrónicos...).
- **Durante la visita:** preguntar y resolver las dudas. Si se considera que se va a necesitar, hay que solicitar asesoramiento psicológico desde esta visita.

- **Después:** hay que volver a ponerse en contacto con el asesor genético si desea tener más información.

La búsqueda de datos: Hacia un diagnóstico fiable

En la primera consulta, a veces, los datos ya pueden ser precisos como para proceder con pruebas diagnósticas. En otros casos habrá que corroborar los datos para obtener un diagnóstico molecular preciso. La persona deberá pedir a sus familiares con la enfermedad que formen parte del proceso para confirmar un diagnóstico. Si aceptan, tendrán que ir a la consulta del genetista y realizar pruebas diagnósticas. Esta etapa puede ser larga (a veces, varios meses) y no siempre se obtienen resultados.

La segunda consulta: presentar los datos recopilados

Una vez que el genetista y/o el asesor técnico ha reunido los datos.

Si el resultado no es ambiguo —se conocen tanto la enfermedad como su modo de transmisión, así como la anomalía genética— el genetista le explicará estos datos y los riesgos tanto para la persona implicada como para las generaciones futuras. Se puede abordar la cuestión de las pruebas diagnósticas presintomáticas, el diagnóstico preimplantacional o prenatal. Si faltan resultados, se informará de que hay que continuar el estudio.

Asumir los datos y analizar las consecuencias

Una vez bien entendidos los datos teóricos se propondrá reflexionar sobre qué hacer tras el consejo genético (planear un embarazo, hacer una prueba prenatal, conocer su estado genético...).

Informar al entorno familiar: solo tú puedes hacerlo

Tras cada consulta, el genetista entrega un informe completo con los datos esenciales: enfermedad, modo de transmisión, riesgos, conclusiones y siguientes etapas del proceso. Puede enviarse una copia del informe al médico de cabecera. También se entregan otros documentos explicativos como: esquemas descriptivos elaborados durante la consulta, documentos exponiendo los conceptos teóricos genéticos y otros referidos más específicamente al caso concreto en cuestión.

Todos estos documentos son muy útiles para explicar a las personas del entorno familiar qué ha dicho el médico. En concreto, quizás sea necesario pedir a los miembros de tu familia implicados en la enfermedad que pidan cita para confirmar un diagnóstico. Asimismo, tal vez haya que informar a los familiares sobre la presencia y la naturaleza de la enfermedad genética. Tú eres la única persona que puede trasladar toda esta información. Probablemente esta sea una etapa delicada, pero no pasar por ella puede tener consecuencias muy importantes para estas personas. En caso de que se considere necesario hay que pedir ayuda al genetista, al asesor genético y/o al psicólogo. Ellos podrán ayudar a encontrar la forma de transmitir esta información.

Esta fase que precede a la toma de decisiones puede ser larga y requerir de múltiples reuniones con el genetista, el asesor genético y el psicólogo. Estos deben acompañar a las personas en el proceso de reflexión, para que las decisiones que tomen estén lo más cerca posible de lo que creen que es razonable en su situación.

las preguntas y preocupaciones relacionadas con las pruebas genéticas y sus implicaciones para ella misma, su familia, o su futuro. Cuando una prueba presintomática ofrece un resultado desfavorable, marca la transición entre la probabilidad de ser portador y la certeza de serlo. Tras el resultado de la prueba, los trastornos que se derivan son, a

menudo, imprevisibles. Dependen de cada persona, de la situación familiar, de la historia de la enfermedad en la familia, etc. Surgen preguntas: cómo anunciar el resultado a los familiares, especialmente si los hijos mayores de edad todavía no están al tanto del riesgo genético existente en la familia; cuál es el mejor momento para informar a los hijos; ¿informar a los hijos incluso cuando no son mayores?; qué decisiones se han de tomar tras el resultado...

En los que no son portadores, puede surgir un sentimiento de culpabilidad frente a los portadores o a los que están enfermos. («¿Por qué ellos y no yo?»). Si la persona se había hecho a la idea de ser portadora de la anomalía genética y sus decisiones vitales se habían tomado de acuerdo con esta idea, un resultado favorable puede poner en tela de juicio estas decisiones. De ahí la importancia de una consulta psicológica tras el resultado de la prueba.

El asesoramiento psicológico a lo largo del proceso

El proceso del consejo genético da lugar a situaciones que, si bien a veces podían haber estado latentes, salen a la luz en ese momento. En ocasiones, este proceso hace resurgir conflictos familiares y desestabiliza el equilibrio que se había logrado después del diagnóstico.

En estos casos, un psicólogo clínico con formación en asesoramiento genético puede integrarse en la consulta y atender después a las personas, si estas lo desean, o cuando lo soliciten. La entrevista con el psicólogo proporciona un espacio donde la persona (o la pareja) puede plantear

TESTIMONIO

Informar a mis hermanos y hermanas ha sido una prioridad

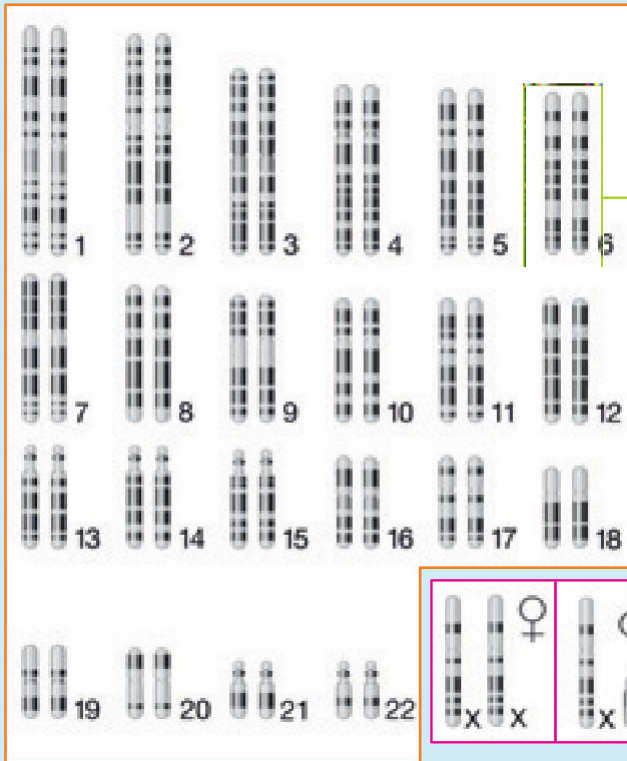
«Hace diez años que tengo el diagnóstico de mi enfermedad: la enfermedad de Kennedy. Tenía 49 años. Conozco bien su modo de transmisión y enseguida comprendí la necesidad de informar a mis hermanos y hermanas (además de a mi propia hija), porque muchos de ellos tienen hijos y nietos. Tengo muchos hermanos, somos doce: siete mujeres y siete hombres. Llamé por teléfono a cada uno de ellos y les informé de los resultados. Después les envié documentos explicativos y les propuse recurrir al consejo genético para hacer un estudio como el mío. Aquí llega la parte difícil: no todos han querido hacer la prueba. De entre los que sí lo han hecho, algunos (hermanos y hermanas) son portadores de la anomalía, pero se han negado a comunicárselo a sus hijos (algunos de los cuales, sin duda alguna, son portadores de la anomalía genética). Tienen miedo de las consecuencias que puedan suponer para estos últimos. Me da mucha pena, yo sí creo en los beneficios de saberlo, para afrontar mejor la enfermedad si fuese necesario. Informar a la familia en un sentido amplio es primordial, aunque no es sencillo. Con frecuencia hemos estado cerca de tener un conflicto. He intentado convencerlos, pero es delicado».

Modos de transmisión y riesgo

El riesgo de transmisión es un riesgo estadístico. Para una enfermedad determinada, el riesgo de transmisión o no transmisión de la anomalía genética es la misma en cada embarazo, es decir, en cada fecundación. Después, que la enfermedad se desarrolle o no depende de sus características (dominante o recesiva).

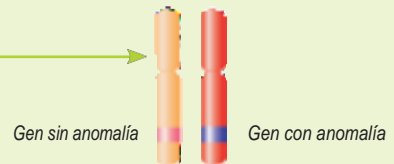
El genoma (el conjunto de genes) de cada ser humano se reparte en 23 pares de cromosomas

En cada par, uno de los cromosomas se hereda de la madre y, el otro, del padre.



Los genes tienen varias versiones

Los dos autosomas de un mismo par tienen los mismos genes, en el mismo lugar. Tenemos, por lo tanto, 2 ejemplares de cada gen. Estos pueden ser idénticos o un poco diferentes.



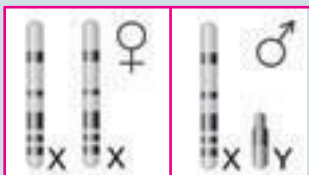
Por ejemplo: si uno de los ejemplares de un gen en uno de los 2 cromosomas de un par contiene una anomalía genética, el otro ejemplar del cromosoma homólogo puede que no la tenga.

Homocigoto: dos ejemplares idénticos.

Heterocigoto: dos ejemplares diferentes del gen.

Autosomas y cromosomas sexuales

Los 22 primeros pares están formados por 2 cromosomas homólogos 2 a 2, los autosomas idénticos en ambos sexos.



El par 23 lo constituyen dos cromosomas sexuales.

En la mujer son homólogos (XX), pero diferentes en el hombre (XY).

La mayor parte de las enfermedades neuromusculares se deben a una anomalía en un solo gen (monogénica).

Enfermedad autosómica: enfermedad causada por el defecto de un gen situado en un autosoma. Puede afectar tanto al hombre como a la mujer.

Autosómica dominante (AD): basta con que la anomalía genética esté presente en un solo ejemplar del gen y no en otro para que se desarrolle la enfermedad.

Autosómica recesiva (AR): la anomalía genética debe estar presente en los 2 ejemplares del gen para que se desarrolle la enfermedad.

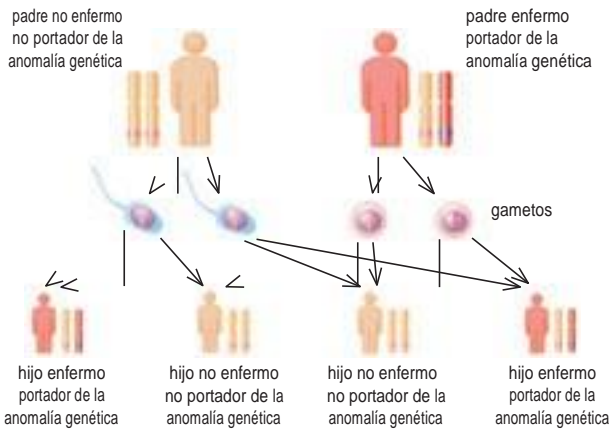
Ligada al cromosoma X: enfermedad causada por una anomalía en un gen portado por el cromosoma X. Las enfermedades recesivas ligadas a X afectan, fundamentalmente, a los hombres.

en las enfermedades neuromusculares

Transmisión autosómica dominante

Uno de los dos padres es portador de la anomalía genética en la copia de un gen y está enfermo. Si el otro padre no tiene la anomalía genética, por cada embarazo hay un riesgo del 50% (2 de 4) de que el hijo reciba la anomalía y esté enfermo. También hay un 50% de posibilidades (2 de 4) de que el hijo no reciba la anomalía.

Ejemplos: determinadas distrofias de cinturas (LGMD, en inglés), distrofia facioescapulohumeral (FSH, en inglés), distrofia miotónica de Steinert, determinadas neuropatías sensitivo-motoras (CMT, en inglés), determinadas miopatías congénitas...

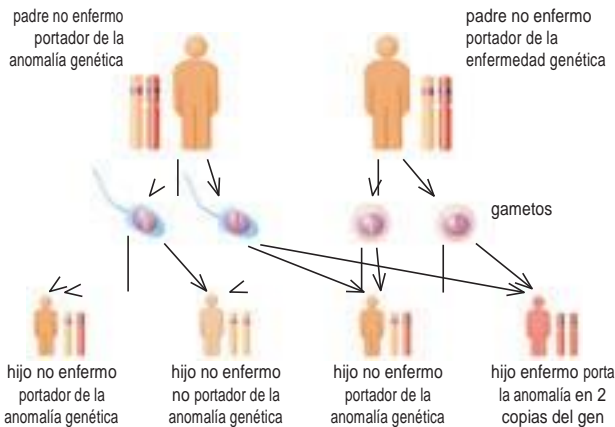


© AFM - M. Gilles

Transmisión autosómica recesiva

Los dos padres son portadores de la anomalía genética en una copia del gen, pero no están enfermos. En cada embarazo existe un riesgo del 25% (1 de 4) de que el hijo reciba la anomalía genética en duplicado (procedente de cada padre) y que esté enfermo. También existe un riesgo del 50% (2 de 4) de que el hijo reciba la anomalía en una única copia y no esté enfermo. Asimismo, existe un 25% de posibilidades de que no reciba la anomalía.

Ejemplos: amiotrofias espinales (AME, o SMA, en inglés), distrofias musculares congénitas, distrofias musculares de cinturas por deficiencia de gamma-sarcoglicano, calpainopatías, disferlinopatías...

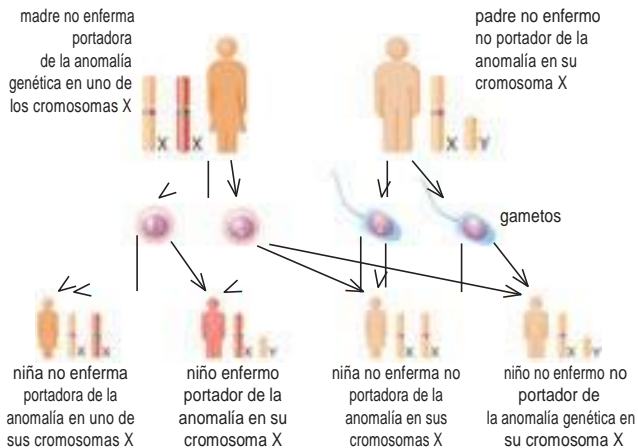


© AFM - M. Gilles

Transmisión por la madre ligada a X

Una mujer portadora de la anomalía en la copia de un gen de uno de sus dos cromosomas X no está enferma; puede transmitir la enfermedad. Cada uno de sus hijos varones tiene un riesgo del 50% de recibir la anomalía genética y de estar enfermo. Cada una de sus hijas tiene un riesgo del 50% de recibir la anomalía sin estar enferma. En caso de que el portador de la anomalía sea el hombre (y esté enfermo), cada una de sus hijas será portadora de la anomalía sin estar enferma, mientras que sus hijos no portarán la anomalía.

Ejemplos: distrofias musculares de Duchenne y Becker, distrofia muscular de Emery-Dreifuss ligada al cromosoma X, enfermedad de Kennedy...



© AFM - M. Gilles

PARA SABER+

**Agradecimiento a la AFM-Téléthon –
Asociación francesa contra las
miopatías autora de este documento**
<http://www.afm-telethon.fr>

**Base de données bibliographique sur les
maladies neuromusculaires**
www.myobase.org

Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon
• “Diagnostic des maladies neuromusculaires”, 2005
• “L’annonce du Diagnostic... et après”, 2005

“Le voyage de Luna”,
Diane Barbara & Frédérick Mansot, Acte Sud Junior,
2002

“Principales maladies neuromusculaires”,
Fiche technique, AFM, 2008 (traducción al español
de la ed. 2017 en web ASEM- Galicia:
goo.gl/9DqjDN)

Agradecimiento a todas aquellas personas que han participado en la elaboración de este documento, aportado su testimonio y su contribución fotográfica.

Agradecimientos traducción:

Texto original: AFM-Téléthon

Traducción al español (2017): Ana Souto Villanustre y Elena Sánchez Trigo
(Universidade de Vigo) Vigo, Galicia, España.

Revisión experta: Carmen Navarro Fernández-Balbuena, Neuropatóloga.

Coordinación en España: para la Federación ASEM: Jean-Louis Bouvy
ASEM Galicia (Vigo-España) www.asemgalicia.com

Editada: en Barcelona por Federación ASEM 2017 ISSN: 2340-7824

Serie: Saber y entender. Informe



Association reconnue d'utilité publique
1, rue de l'Internationale - BP 59 - 91002 Évry cedex
Tél. : 33 (0) 1 69 47 28 28 - Fax : 33 (0) 1 60 77 12 16
Siège social : AFM - Institut de Myologie
47-83, boulevard de l'Hôpital - 75651 Paris cedex 13
www.afm-telethon.fr

www.asem-esp.org
info@asem-esp.org
Tel. 934516544