

Asesoramiento genético

MARÍA LAURA IGARZÁBAL

SECCIÓN DE GENÉTICA

CENTRO DE EDUCACIÓN MÉDICA E INVESTIGACIONES CLÍNICAS (CEMIC)

Resumen

El asesoramiento genético es un acto médico que consiste en la consulta sobre condiciones genéticas en un individuo o su familia. Está dirigido a proveer la mayor información posible sobre enfermedades genéticas con el objetivo de ayudar a los pacientes y sus familias a comprender la contribución genética de las enfermedades; adaptarse a un determinado riesgo, condición o patología de probable origen genético; informarse sobre las consecuencias médicas, psicológicas y familiares de ellas; y promover decisiones informadas sobre estudios a realizar, manejo y/o tratamiento de la patología. Es útil que el obstetra y todos los especialistas que realizan diagnóstico prenatal tengan conocimientos básicos de genética. Un porcentaje de las malformaciones congénitas únicas o múltiples tienen etiología genética y, por lo tanto, estarán involucrados en mayor o menor medida en el asesoramiento genético del defecto. Para realizar el asesoramiento genético se deben cumplir una serie de pasos que incluyen la confección de la historia clínica con genealogía, el examen físico (que en la etapa prenatal podría homologarse con la ecografía) y, eventualmente, estudios complementarios. Y el correcto asesoramiento parte de un correcto diagnóstico. De un correcto diagnóstico depende brindar información precisa sobre el pronóstico, la historia natural de la enfermedad, las posibilidades terapéuticas, y el asesoramiento familiar.

Palabras clave

Asesoramiento, genética, herencia, malformación congénita, prevención preconcepcional.

Introducción

El avance revolucionario en las técnicas de diagnóstico molecular y en la comprensión de las enfermedades genéticas del feto y del recién nacido han dado como resultado una nueva era genómica con aumento en la cantidad de pruebas genéticas disponibles, en el rendimiento del diagnóstico genético y en la información proporcionada a los individuos. Se han incrementado tanto la cantidad de estudios prenatales disponibles como la complejidad de la información que brinda cada test. En este escenario, el asesoramiento genético se ha vuelto cada vez más importante y una parte integral de la atención médica, para brindar un marco a los pacientes y ayudar en la toma de decisiones informadas. Esta tarea compleja necesita experiencia e información actualizada, así como tiempo y recursos para un asesoramiento adecuado.

En la etapa prenatal, se pueden reconocer diversas situaciones clínicas que promueven la derivación para el asesoramiento genético, como puede ser el antecedente personal o familiar de enfermedades genéticas o factores de riesgo para determinados defectos congénitos, el diagnóstico prenatal de malformaciones, o eventualmente resultados anormales en estudios genéticos realizados. En la actualidad, uno de los principales motivos de consulta es la búsqueda de información adecuada sobre los estudios de cribado y diagnóstico para anomalías de cromosomas y otros defectos congénitos, que se realizan durante el embarazo.

El asesoramiento genético consiste, básicamente, en la consulta sobre condiciones genéticas en un individuo o su familia. Está dirigido a proveer la mayor información posible sobre enfermedades genéticas con el objetivo de ayudar a los pacientes y sus familias a comprender la contribución genética de las enfermedades; adaptarse a un determinado riesgo, condición o patología de probable origen genético; informarse

sobre las consecuencias médicas, psicológicas y familiares de ellas; y promover decisiones informadas sobre estudios a realizar, manejo y/o tratamiento de la patología.

En la actualidad, el asesoramiento genético para anomalías de cromosomas, enfermedades génicas, y malformaciones estructurales, forma parte integral del cuidado perinatal.

Aproximadamente, el 2 al 3 % de todos los recién nacidos presenta una anomalía congénita mayor. En las últimas décadas, se ha observado un incremento en la tasa de diagnóstico prenatal de malformaciones congénitas debido, en parte, al uso sistemático de la ecografía en el embarazo, a las mejoras de los equipos de ecografía, y a la práctica de evaluar en detalle la anatomía del feto.

Conceptos generales de genética

Cuando se habla de «genoma» se hace referencia a toda la información genética contenida en la célula. Esta información está codificada en la doble cadena de ADN, que se enrolla y empaqueta formando los 23 pares de cromosomas homólogos ubicados en el núcleo, y una pequeña cantidad en las mitocondrias.

El cariotipo es el conjunto de cromosomas de un individuo o célula, pero también hace referencia a la técnica para evaluar su cantidad y estructura.

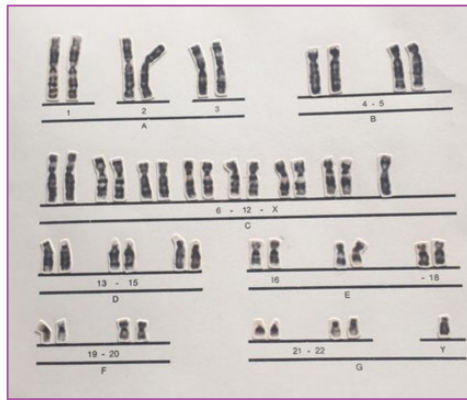


FIGURA 1. CARIOTIPO

A) CARIOTIPO REALIZADO POR EL DR. T. MATAYOSHI (1976)



B) CARIOTIPO DEL LABORATORIO DE GENÉTICA DE CEMIC (2021)

Las gametas poseen la mitad de cromosomas, un representante de cada par. Todos los genes humanos también se presentan de a pares, ubicándose cada copia (alelo) en un cromosoma homólogo.

Los genes son los segmentos del ADN que tienen la información para la síntesis de proteínas. Se estima que existen alrededor de 22.000 genes, y si bien el genoma humano ha sido secuenciado (secuenciación finalizada por completo en 2022), sólo se conoce la función de un pequeño porcentaje.

Cada gen contiene exones (secuencias que codifican proteínas), intrones (regiones no codificantes), y secuencias reguladoras que son importantes para la expresión génica adecuada. Se dice que un gen se encuentra en

estado homocigota cuando tiene la misma secuencia en ambas copias (o alelos) del gen. Por el contrario, si los alelos difieren en su secuencia, se dice que el gen se encuentra en estado heterocigota.

Defectos congénitos

Un defecto congénito se define como cualquier anomalía anatómica, bioquímica o funcional que está presente al momento del nacimiento. Si el defecto es anatómico constituye una malformación. El 2 al 3 % de los recién nacidos presentan una malformación mayor (resultan en mortalidad, morbilidad, alteración cosmética significativa, o requieren tratamiento quirúrgico. Ejemplo: espina bífida), y cerca del 10 % una malformación menor (no tienen consecuencias médicas ni cosméticas significativas. Ejemplo: mamelón preauricular).

Un porcentaje de estos defectos serán detectados en la etapa prenatal, otro porcentaje al momento del nacimiento, y el resto se diagnosticarán durante la infancia, y menos frecuentemente en la edad adulta.

El término «congénito» significa que el defecto está presente al momento del nacimiento, aunque incluye también las anomalías fetales. Este término no hace referencia a un origen genético del defecto, así como tampoco implica que la anomalía sea de carácter hereditario.

De acuerdo a criterios patogénicos, los defectos congénitos se clasifican en:

- **Malformación:** es un defecto primario en la formación de un órgano que resulta en una anomalía estructural y que ocurre por errores intrínsecos en el proceso de desarrollo (ejemplo: fisura labial).

- **Disrupción:** anomalía estructural que ocurre por un factor ambiental que interfiere con el proceso normal de desarrollo embrionario y/o fetal (ejemplo: gastrosquisis).
- **Deformación:** anomalía estructural que resulta de la compresión mecánica externa durante el proceso de desarrollo (ejemplo: pie bot por oligoamnios).
- **Displasia:** anomalía del desarrollo que compromete un tejido específico (ejemplo: displasia tanatofórica).
- **Síndrome:** conjunto de anomalías clínicamente reconocibles que tienen su origen en un único factor etiológico (ejemplo: síndrome de Edwards por trisomía 18).
- **Secuencia:** conjunto de anomalías que tienen su origen en un evento primario que luego produce una cascada de defectos secundarios (ejemplo: secuencia Robin que comienza con micrognatia).
- **Asociación:** conjunto de anomalías que se presentan en forma simultánea con una frecuencia superior a la esperada por azar, sin evidencia de correlación etiológica o patogénica entre las mismos (ejemplo: asociación VACTERL: anomalías Vertebrales, Ano imperforado, malformaciones Cardíacas, fístula Tráqueo-Esofágicas y anomalías Renales y de miembros [Limb]).

La clasificación etiológica de los defectos congénitos permite identificar los factores de riesgo, planear la metodología diagnóstica, establecer un pronóstico perinatal, y realizar un correcto asesoramiento genético. De acuerdo a la etiología se los clasifica en:

- **Genética:** corresponde a la etiología del 10 al 25 % de las malformaciones. Se divide clásicamente en anomalías

cromosómicas (ejemplo: trisomía 21) y génicas (ejemplo: atrofia muscular espinal).

- **Ambiental:** corresponde a la etiología de menos del 10 % de las malformaciones. Puede deberse a agentes físicos (ejemplo: radiación), químicos (ejemplo: glifosato) o biológicos (ejemplo: virus de la rubeola).
- **Multifactorial o poligénica:** corresponde a la etiología del 65 a 85 % de las malformaciones. Corresponde al grupo más amplio (ejemplo: espina bífida).

Los *defectos congénitos de origen genético* son aquellos causados por anomalías en el ADN que puede variar desde una pequeña variante patogénica en la secuencia de nucleótidos (antes llamada mutación) de un gen único, hasta la duplicación o ausencia de un cromosoma entero.

Las enfermedades genéticas pueden, a su vez, heredarse de los progenitores (hereditarias) o aparecer por primera vez en un individuo («de novo»). Las heredadas de los progenitores tienen riesgo de recurrencia tanto en la hermandad como en la descendencia del afectado, mientras que las que aparecen por primera vez en un individuo sólo aumentan el riesgo en su descendencia.

Los factores de riesgo para anomalías cromosómicas durante el embarazo son: edad materna avanzada, anomalía cromosómica en los padres, cribado o tamizaje ecográfico o bioquímico de alto riesgo para anomalías de cromosomas, malformación fetal ecográfica, restricción de crecimiento fetal, oligoamnios, polihidramnios.

Los factores de riesgo para anomalías génicas durante el embarazo son: edad paterna (mayor riesgo de enfermedades dominantes «de novo»),

enfermedad génica en los progenitores, anomalía fetal ecográfica, consanguinidad (mayor riesgo de enfermedades recesivas), determinadas ascendencias (mayor riesgo de enfermedades recesivas), hijo previo afectado (mayor riesgo de enfermedades recesivas, ligadas al X en varones).

Los *defectos congénitos de origen ambiental* pueden ser causados por la exposición embrionaria o fetal a agentes denominados teratógenos. La posibilidad de daño producida por un agente ambiental depende del tipo de agente, de la dosis, de la edad gestacional al momento de la exposición, y de la susceptibilidad individual de cada individuo.

Los factores de riesgo para anomalías de origen ambiental durante el embarazo son: exposiciones inadvertidas, exposición laboral, tóxicos, infecciones.

Las *anomalías multifactoriales o poligénicas* son relativamente comunes (alrededor de 1% de los recién nacidos) y ocurren por la interacción de factores genéticos y ambientales. La mayoría de las malformaciones que están limitadas a un órgano o sistema pertenecen a esta categoría. Aunque tienen una leve tendencia a recurrir, no siguen patrones de herencia mendelianos. La ocurrencia de un defecto de origen multifactorial implica un riesgo de recurrencia en los miembros de la familia de alrededor de 2 a 5% para los hermanos o la descendencia de un individuo afectado. Este riesgo es menor al que uno esperaría por anomalías de genes únicos, pero mayor al observado en la población general. Los riesgos son similares para hermanos e hijos, lo que sugiere que es poco probable que el origen de la malformación sea únicamente debida a agentes ambientales. La probabilidad de recurrencia se incrementa con el número de familiares con la misma patología, con la

severidad del defecto, y si el sexo del afectado es el menos prevalente para dicha anomalía.

Los factores de riesgo para anomalías multifactoriales durante el embarazo son: hijo previo afectado, padre o madre afectados, diabetes materna, epilepsia materna.

Etiología genética de los defectos congénitos

En general se divide a las enfermedades de origen genético en dos grandes categorías: *anomalías cromosómicas* (numéricas o estructurales) y *anomalías génicas*.

Anomalías de cromosomas

Las anomalías de cromosomas consisten en una alteración en el número o en su estructura. La incidencia es, aproximadamente, de 1 cada 150 nacidos vivos.

Recordemos que el número normal (euploide) de cromosomas en todas las células somáticas es 46 (complemento diploide), y en las gametas, óvulos y espermatozoides, es 23 (complemento haploide). Los 46 cromosomas se agrupan en 22 pares de autosomas (1 al 22) iguales en ambos sexos, y un par de cromosomas sexuales (XX o XY).

Las anomalías cromosómicas numéricas involucran la ganancia o pérdida de un cromosoma:

- **Trisomía:** están presentes tres copias de un cromosoma.
- **Monosomía:** está presente un miembro del par.
- **Poliploidía:** están presentes uno o más sets extra de cromosomas (triploidía: 69; tetraploidía: 94).
- **Polisomía:** hay uno o más cromosomas sexuales.

- **Mosaicismo:** coexisten dos o más líneas celulares con distinto complemento cromosómico.

La frecuencia de trisomías aumenta con la edad materna y disminuye con la edad gestacional.

La trisomía 21 es la anomalía cromosómica autosómica más frecuente al nacimiento, observándose en 1 cada 700 recién nacidos vivos. La trisomía 18 y la trisomía 13 le siguen en frecuencia, pero en general el embarazo finaliza en aborto espontáneo o muerte perinatal. El resto de las autosomas también pueden presentarse en forma de trisomías, pero generalmente finalizan en abortos espontáneos.

Por el contrario, la monosomía del X (síndrome de Turner) no tiene relación con la edad materna.

Las anomalías cromosómicas estructurales consisten en cambios en el orden de segmentos de cromosomas, dentro de un mismo cromosoma o entre cromosomas distintos. Pueden ser balanceadas (sin pérdida ni ganancia de material y sin repercusión en el fenotipo) o no balanceadas (con pérdida y/o ganancia de material cromosómico, habitualmente con repercusión en el fenotipo). El efecto en el fenotipo de las anomalías no balanceadas dependerá del tamaño, la localización y de la pérdida y/o ganancia de material genético.

Ejemplos de anomalías estructurales son:

- **Delección:** pérdida de material genético.
- **Duplicación:** ganancia de material genético.
- **Translocación:** intercambio de material entre cromosomas.
- **Inversión:** re-arreglos intracromosoma, segmento invertido.
- **Cromosoma en anillo:** unión entre los extremos de un mismo cromosoma formando un anillo.

- **Isocromosoma:** cromosomas formados por ambos brazos cortos o ambos brazos largos.

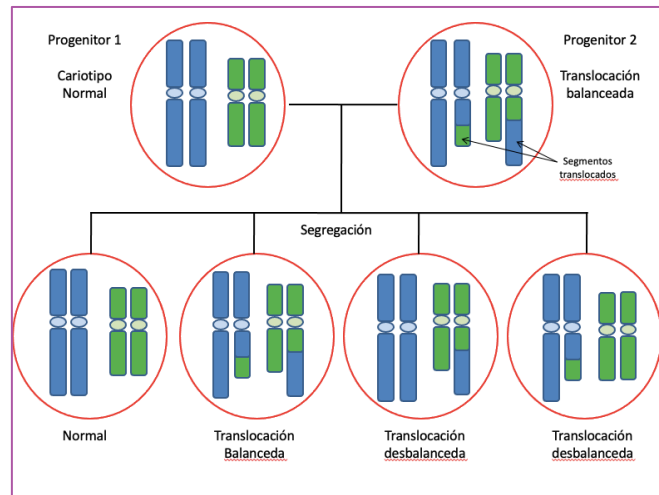


FIGURA 2. PROGENITOR CON TRANSLOCACIÓN BALANCEADA Y SEGREGACIÓN DE LOS CROMOSOMAS

En la mayoría de las anomalías no balanceadas se compromete la función del sistema nervioso central, ya que el cerebro es muy vulnerable a estas alteraciones genómicas, manifestándose habitualmente como retraso madurativo.

Las anomalías cromosómicas se pueden diagnosticar utilizando técnicas de citogenética clásica (cariotipo convencional) o por citogenética molecular.

Además de las anomalías cromosómicas descritas previamente, existe otra categoría que corresponde a las denominadas microdeleciones o microduplicaciones, también denominadas CNV (del inglés, *copy number variants*). Involucran un segmento de un cromosoma demasiado pequeño para ser detectado por los métodos citogenéticos clásicos. Las microdeleciones-duplicaciones deben ser estudiadas por técnicas

moleculares (FISH: hibridización *in situ* fluorescente; MLPA: ampliación de sondas dependiente de múltiples ligandos, o microarray).

Ejemplos de síndromes de microdeleción:

SÍNDROME	CNV
Microdeleción 22q11	22q11.2
Mieller Diecker	17p13.3
Prader Willi	15q11-13
Smith Magenis	17p11.2
Wolf-Hirschhorn	4p16.3
Williams	7q11.23

Anomalías génicas

Las anomalías génicas están causadas por cambios en la estructura de un gen (variantes patogénicas, antes denominadas mutaciones) y producen un error en la transmisión de la información genética. Las anomalías génicas, tienen una frecuencia muy baja en forma individual, pero en conjunto se presentan en alrededor del 1 % de los recién nacidos.

La influencia que produce cada copia del gen en determinar un fenotipo se describe como dominante o recesiva. Cuando un gen se encuentra en estado heterocigota (tiene dos copias distintas del gen) y sólo una de las copias es la que determina el fenotipo (por sobre la otra), este gen y el rasgo o enfermedad que manifiesta se consideran «dominantes». Por el contrario, se denominan genes «recesivos» si son necesarias ambas copias del gen para determinar el fenotipo.

El mecanismo de herencia mendeliano de un gen depende del cromosoma de origen (autosomas o sexuales) y de su comportamiento dominante o recesivo.

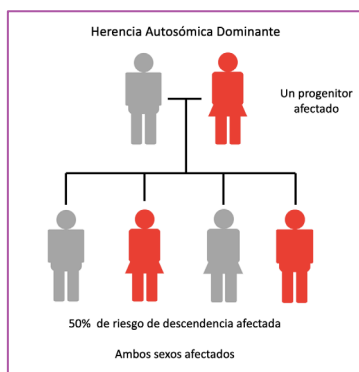
Tipos de herencia mendeliana o clásica

Herencia autosómica dominante (AD)

Los defectos congénitos con herencia AD están causados por una variante patogénica en una de las copias de un gen.

Un individuo portador de una variante patogénica AD, generalmente, manifiesta la enfermedad.

El riesgo para la descendencia de un afectado es de 50 % en cada concepción, siendo igual para ambos sexos.

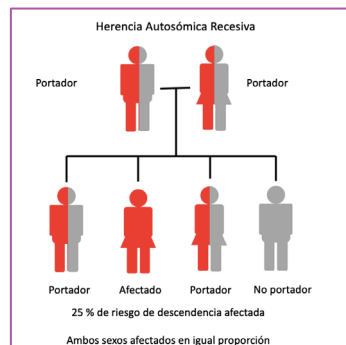


Herencia autosómica recesiva (AR)

Los defectos congénitos con este tipo de herencia están causados por variantes patogénicas en ambas copias de un gen.

Un individuo portador de una sola variante recesiva no manifiesta la enfermedad, es sano (en algunos casos pueden tener manifestaciones leves).

Los portadores de variantes recesivas tienen riesgo de descendencia afectada sólo si sus parejas también son portadoras de una mutación en el mismo gen. En estos casos, el riesgo para la descendencia es de 25 % en cada concepción.

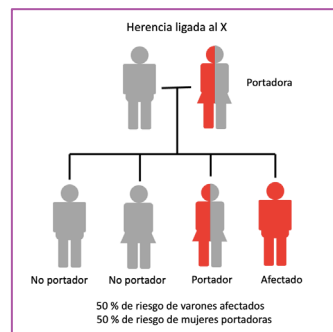


Herencia ligada al cromosoma X

Los defectos congénitos con herencia ligada al cromosoma X, en general, son recesivos y afectan a los varones (ya que estos tienen una sola copia del X) (ejemplo: hemofilia A).

En este caso, las mujeres son, generalmente, asintomáticas (pueden tener síntomas leves) y tienen un riesgo de 50 % de tener hijos varones afectados en cada concepción, mientras que la mitad de sus hijas mujeres serán portadoras. Los hombres con una enfermedad recesiva ligada al X tienen riesgo de hijas portadoras mientras que sus hijos varones serán sanos.

Las enfermedades con herencia dominante ligada al X afectan a las mujeres ya que, en líneas generales, estas patologías son letales para los varones (ejemplo: incontinencia pigmenti).



Mecanismos de herencia no mendelianos

Herencia mitocondrial

Es la forma en la que se transmiten las enfermedades producidas por variantes patogénicas en genes ubicado en cromosomas de la mitocondria.

Las mitocondrias del embrión provienen únicamente del óvulo y, en consecuencia, las enfermedades de genes mitocondriales se transmiten exclusivamente por vía materna (ejemplo: neuropatía hereditaria óptica de Leber).

Disomía uniparental

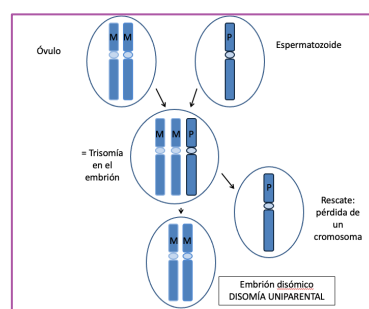
Es la herencia de un par de cromosomas homólogos del mismo progenitor, resultando en un número normal de ese cromosoma ($n=2$), pero ambos provenientes del padre o de la madre.

Esta situación puede originar patología cuando involucra cromosomas que poseen regiones con «imprinting» o impronta genómica (cromosomas 6, 7, 11, 14, 15, 20), donde es necesario para el normal funcionamiento génico que cada cromosoma se herede de un progenitor distinto.

La impronta genómica es un mecanismo de control epigenético de regulación de la expresión génica donde cambia la función del gen sin cambiar su estructura de forma permanente (ejemplo: por medio de metilación). Se puede alterar la función de ciertos genes dependiendo del sexo del progenitor de origen, ya que ciertos genes tienen distinta impronta en el hombre y en la mujer.

En circunstancias normales, en el genoma humano, existe una fracción de genes que tienen «imprinting», donde sólo uno de los miembros del par es funcional: una de las copias (ya sea la materna o la paterna) se hereda en forma inactivada, dependiendo la función génica de la copia activada del gen heredado del otro progenitor.

Existen patologías que tienen su origen en la pérdida o alteración de estos mecanismos de «imprinting». Por ejemplo, en el cromosoma 15 existe la región 15q11-13 con «imprinting», donde la disomía uniparental paterna (ambos cromosomas 15 heredados del padre) produce el síndrome de Angelman y la disomía uniparental materna (ambos 15 maternos) origina el síndrome de Prader-Willi.



Las anomalías génicas se pueden diagnosticar utilizando técnicas moleculares (ejemplo: secuenciación Sanger o de última generación o NGS,

del inglés: *next generation sequencing*, PCR: reacción de polimerasa en cadena, MLPA).

Asesoramiento genético de defectos congénitos

El asesoramiento genético en relación al diagnóstico de defectos congénitos es un proceso médico que trata de responder las preguntas que se hacen los padres con un embarazo o un hijo con un defecto. Comprende acciones de comunicación, educación y discusión, para brindar información actualizada sobre el probable origen del defecto, el pronóstico y las consecuencias, las posibilidades terapéuticas para corregirlo o disminuir su impacto, y la probabilidad de recurrencia en la familia.

Esta consulta ayuda a tomar decisiones informadas en relación a la planificación familiar y a posibles estudios diagnósticos y/o tratamientos que se consideren más apropiados para el individuo y su familia, conforme con sus principios religiosos y éticos, así como también a actuar en consecuencia con la decisión tomada.

Existen determinadas situaciones relacionadas con los defectos congénitos, que pueden ser identificadas tanto en la etapa preconcepcional como en el período perinatal, y en las que el individuo, la pareja o su familia podrían beneficiarse con el asesoramiento genético y, eventualmente, con algún tipo de diagnóstico prenatal:

- Individuos con historia personal o familiar de enfermedad genética o malformación congénita.
- Individuos sanos portadores de enfermedades genéticas.
- Individuos interesados en obtener información o realizar estudios genéticos en relación a patologías que ocurren más

frecuentemente en determinados grupos étnicos: fibrosis quística, talasemia, etc.

- Individuos interesados en obtener información y prevención sobre el posible efecto teratogénico de determinada condición médica, o de la exposición durante el embarazo a medicamentos, alcohol, tabaco, drogas, radiación, agentes laborales e infecciones.
- Gestantes con estudios prenatales que indiquen alto riesgo para defectos congénitos y/o complicaciones.
- Gestantes interesadas en obtener información sobre posibles estudios genéticos durante el embarazo.
- Parejas con pérdida recurrente de embarazo o muerte intrauterina.
- Consanguinidad.
- Edad materna: si bien la curva de riesgo para trisomía 21 en relación con la edad materna se hace más pronunciada entre los 35 y 40 años, no se observa un aumento abrupto en la curva como para tomar una edad determinada como punto de corte biológico. En la actualidad, existe una tendencia a informar a todas las gestantes sobre los estudios prenatales disponibles, independientemente de la edad.

Para realizar un asesoramiento genético se debe incluir la historia clínica, el examen físico y, eventualmente, estudios complementarios.

En relación a un embarazo con un defecto, es importante que ambos progenitores concurren a la consulta e igualmente tratar de identificar en la familia factores de riesgo para otros defectos congénitos no relacionados con el motivo de la consulta.

Estrategia de evaluación genética del feto con malformaciones

Ante la detección prenatal de una malformación ecográfica, el objetivo inmediato es la búsqueda de un diagnóstico clínico/etiológico. A veces «el hallazgo» es el diagnóstico final, por ejemplo, una gastrosquisis. Pero frecuentemente «el hallazgo» es sólo el signo visible de una entidad más compleja, por ejemplo un onfalocele en una trisomía 18, o en uno de los innumerables síndromes genéticos que tienen al onfalocele entre sus manifestaciones.

De un correcto diagnóstico etiológico depende brindar información correcta sobre el pronóstico, la historia natural de la enfermedad, las posibilidades terapéuticas, y el asesoramiento genético familiar.

El diagnóstico clínico/etiológico es, entonces, el objetivo primario para el correcto manejo de cualquier anomalía del desarrollo.

Pasos en la evaluación genética del feto con malformaciones únicas o múltiples:

Historia clínica

La historia clínica es el primer paso en toda consulta de asesoramiento. Se debe recolectar la información relacionada con la historia personal y familiar de enfermedades, y los patrones consistentes con distintos mecanismos de herencia.

Se procede a la construcción del árbol genealógico con información sobre tres generaciones, que represente a la familia y permita observar fácilmente la relación con el/los familiares afectados (incluir más generaciones si se considera útil).

Se debe documentar la ascendencia o grupo étnico de los cuatro abuelos.

Se debe interrogar siempre sobre los siguientes antecedentes personales y familiares:

- Enfermedades genéticas
- Malformaciones congénitas
- Retraso madurativo
- Trastorno del espectro autista
- Pérdida recurrente del embarazo
- Muerte intrauterina, al nacimiento o en la infancia
- Infertilidad
- Insuficiencia ovárica primaria, amenorrea primaria

Los defectos aislados presentes sólo en familiares de segundo y tercer grado raramente confieren un aumento significativo de riesgo.

En relación a un embarazo con una malformación es importante recabar información sobre el embarazo mismo: edad materna, enfermedades maternas (diabetes mellitus, hipotiroidismo, epilepsia), fiebre, infecciones (citomegalovirus, toxoplasmosis, rubeola, etc), exposición prenatal a otros teratógenos (ácido retinoico, warfarina, ácido valproico, etc), estudios prenatales realizados y sus resultados.

Examen físico

En la etapa prenatal el examen físico consiste fundamentalmente en la ecografía detallada de la anatomía fetal

En un embarazo con sospecha o diagnóstico de una anomalía, es esencial realizar una ecografía detallada de la anatomía fetal por especialista con experiencia. En presencia de una anomalía estructural, se tratará de determinar el tipo de anomalía con la mayor exactitud posible y descartar malformaciones asociadas.

En ciertas situaciones, para lograr un diagnóstico más preciso, se recurrirá a otros estudios por imágenes (resonancia magnética, ecocardiograma fetal), a estudios de laboratorio (serologías maternas), y/o interconsultas con otros especialistas.

Muchas veces es necesaria la revisión de la bibliografía y bases de datos, consulta con otros miembros del equipo y reevaluación de la anatomía fetal.

Asesoramiento propiamente dicho

Una vez realizado el diagnóstico ecográfico se plantean las posibilidades etiológicas, mecanismos de herencia posibles, historia natural del defecto, y se informan las opciones y se ofrecen estudios genéticos disponibles. Los estudios genéticos tienen como objetivo confirmar o descartar el diagnóstico, o establecer la etiología genética del defecto.

En esta etapa, también, se informa y discute posibilidades de manejo y tratamiento, formas de prevención y riesgo de recurrencia.

Tanto la elaboración del diagnóstico como el asesoramiento luego del mismo pueden lograrse en un encuentro o, por el contrario, luego de varias consultas.

Se debe procurar el seguimiento a largo plazo, ofrecer espacio para responder dudas o preguntas, y en lo posible, entregar un informe escrito con lo que se ha asesorado.

Un concepto central en el asesoramiento de un defecto congénito es lograr el correcto diagnóstico: un diagnóstico preciso conlleva un asesoramiento apropiado y útil para el individuo y familia.

Estudios genéticos

En la última década se ha producido un avance revolucionario en las técnicas de diagnóstico molecular, lo que ha llevado a que en la actualidad se pueda realizar desde un estudio genético de una célula embrionaria antes de la implantación hasta el análisis del ADN fetal en la sangre materna.

Existen una serie de estudios genéticos que se pueden realizar en el contexto del diagnóstico de un defecto congénito. Para realizar cualquiera de estos estudios se debe obtener una muestra de un tejido con células nucleadas. En el recién nacido se utiliza, generalmente, sangre periférica.

Durante el embarazo las muestras se obtienen a través de un procedimiento invasivo, habitualmente en vellosidades coriónicas o en líquido amniótico.

En casos seleccionados, algunos diagnósticos pueden realizarse en ADN libre en sangre materna (variaciones patogénicas en genes dominantes).

Una vez obtenida la muestra se puede extraer ADN de inmediato para cualquier tipo de estudio molecular, o almacenarlo para estudios futuros, realizar FISH de las células en interfase, o cultivar la muestra para cariotipo u obtención de ADN.

La identificación de una malformación por ecografía o al nacimiento, o de un estudio de tamizaje de anomalías cromosómicas catalogado de «alto riesgo», son indicaciones comunes de cariotipo fetal o neonatal.

En cada caso el riesgo de anomalías de cromosomas va a depender de los antecedentes del embarazo (edad materna, estudios de tamizaje realizados), del tipo de anomalía observada, y si los hallazgos son aislados o múltiples.

La mayoría de las malformaciones congénitas, salvo excepciones, se asocian con riesgo aumentado de aneuploidías. Este riesgo se incrementa aún más con el número de defectos detectados. En líneas generales, las malformaciones aisladas se asocian con un riesgo de anomalías de cromosomas entre 5 y 10 %, mientras que en el caso de malformaciones múltiples el riesgo asciende al 20 % o mayor.

Es por esta razón, que, en general, el primer estudio genético que se ofrece en el contexto de defectos congénitos es el cariotipo convencional, aunque en algunos países el cariotipo ha sido reemplazado por el *array* citogenético como estudio de primera línea.

Por otro lado, el FISH o la QF-PCR se pueden utilizar para descartar en forma rápida las aneuploidías más comunes o hacerlo en forma dirigida en caso de sospecha de algún síndrome de microdelección-duplicación específico, por ejemplo microdelección del brazo largo del cromosoma 22 (síndrome de microdelección 22q11.2).

En segundo lugar, si el cariotipo es normal, el estudio que sigue en el contexto de malformaciones es el microarray para diagnóstico de CNV. En la actualidad, este estudio para la etapa prenatal tiene disponibilidad limitada en nuestro medio y alto costo.

Una vez descartadas las anomalías citogenéticas, muchas veces es necesaria la revisión de la bibliografía y bases de datos, consulta con otros miembros del equipo y reevaluación de la anatomía fetal o del recién nacido, para considerar diagnósticos diferenciales de patologías génicas o

multifactoriales. En este caso se podrá plantear, de acuerdo a lo que se considere adecuado, el estudio molecular de un gen o panel de genes, o del exoma completo.

Se solicitará la secuenciación de un sólo gen si la sospecha diagnóstica es clara o si se desea descartar una patología genética conocida en la familia (ejemplo: fibrosis quística o atrofia muscular espinal).

Si el cuadro clínico es claro pero la anomalía es causada por más de un gen se solicitará un panel de genes. Este estudio nos dará información de todos los genes conocidos, hasta el momento, que causan esa anomalía descrita.

Finalmente, en el contexto de sospecha de patología genética sin diagnóstico etiológico, a pesar de estudios previos, y cuando la caracterización clínica no es clara, existe la posibilidad de realizar la secuenciación del exoma completo (*Whole-exome sequencing* o WES).

El WES consiste en la secuenciación de, prácticamente, todo el exoma presente en una muestra de ADN, utilizando técnicas de secuenciación de última generación (*Next Generation Sequencing*). El exoma es la porción del ADN que codifica proteínas y que corresponde al 1 a 2 % del total del genoma, pero que contiene el 85 % de las variaciones patogénicas de enfermedades génicas conocidas. En diagnóstico postnatal se lo utiliza en la evaluación de individuos con enfermedades con alta sospecha de origen genético de la patología pero sin diagnóstico etiológico a pesar de haber realizado múltiples estudios (ejemplo: malformaciones, retraso madurativo, epilepsia, enfermedades metabólicas, enfermedades mitocondriales). En los estudios publicados hasta el momento, se han encontrado cambios en el exoma (mutaciones) que pudieran explicar la patología en el 25 % de los casos evaluados. En diagnóstico prenatal se investiga su utilidad en la evaluación de fetos con malformaciones con

citogenética normal (cariotipo, array), y datos preliminares demostraron resultados anormales en alrededor del 10 al 20 % de estos embarazos.

El exoma en la etapa prenatal se solicita principalmente ante malformaciones recurrentes sin etiología, o cuando los hallazgos no orientan hacia una etiología genética o grupo de enfermedades genéticas en particular. En los últimos años, en muchos lugares del mundo existe la tendencia a solicitar un exoma en el contexto de malformaciones únicas o múltiples con cariotipo y/o microarray normales. Esta estrategia intenta disminuir costos y tiempo de estudios escalonados (gen, panel, exoma), pero aumenta el diagnóstico de variantes de significado incierto.

Es posible que no pueda realizarse un estudio genético en el momento del diagnóstico de una malformación por diversos motivos, ya sea imposibilidad económica o afectiva. En estos casos, es de utilidad la recolección y almacenamiento de muestras para la realización de estudios futuros.

Comentarios finales

La genética humana clínica y molecular está ocupando un rol cada vez más central en medicina. Por lo tanto, parece muy importante que los especialistas involucrados en el proceso diagnóstico de defectos congénitos estén familiarizados con términos y nociones generales de la genética.

El progreso de las tecnologías genómicas ha contribuido significativamente al diagnóstico perinatal y a la comprensión del origen de los defectos congénitos. Se han incrementado tanto la cantidad de estudios perinatales disponibles como la complejidad de la información que brinda cada test.

En este contexto, la evaluación clínica, la orientación de la estrategia diagnóstica y la comunicación a los padres por parte del especialista en genética ocupa un lugar relevante dentro del equipo multidisciplinario perinatal.

Bibliografía

- ACOG Committee Opinion No. 691: Carrier Screening for Genetic Conditions. *Obstet Gynecol.* 2017;129(3):e41-e55. <<https://doi.org/10.1097/aog.0000000000001952>>
- ACOG Committee Opinion: Counseling About Genetic Testing and Communication of Genetic Test Results. *Obstet Gynecol.* 2017;129(4):e96-e101. <<https://doi.org/10.1097/aog.0000000000002020>>
- ACOG Committee Opinion: Microarrays and Next-Generation Sequencing Technology: The Use of Advanced Genetic Diagnostic Tools in Obstetrics and Gynecology. *Obstet Gynecol.* 2016;128(6):1462-1463. <[doi:10.1097/AOG.0000000000001814](https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001814)>
- ACOG Technology Assessment in Obstetrics and Gynecology No. 14 Summary: Modern Genetics in Obstetrics and Gynecology. *Obstet Gynecol.* 2018;132(3):807-808. <<https://doi.org/10.1097/aog.0000000000002832>>
- AHMAD N, TAYOUN A, SPINNER NB, REHM HL, GREEN RC, BIANCHI DW. Prenatal DNA Sequencing: Clinical, Counseling, and Diagnostic Laboratory Considerations. *Prenat Diagn.* 2018;38(1):26-32. <<https://doi.org/10.1002/pd.5038>>
- CASTLEMAN JS, WALL E, ALLEN S, WILLIAMS D, DOYLE S, KILBY MD. The prenatal exome - a door to prenatal diagnostics? *Expert Rev Mol Diagn.* 2021;21(5):465-474. <<https://doi.org/10.1080/14737159.2021.1920398>>
- GREGG AR, LINDHEIM SR. Reproductive genetics: bringing clarity to a foreign language. *Fertil Steril.* 2018;109(2):181-182. <<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.12.029>>
- HOSKOVEC JM, STEVENS BK. Genetic Counseling Overview for the Obstetrician-Gynecologist. *Obstet Gynecol Clin N Am.* 2018;45:1-12. <<https://doi.org/10.1016/j.ogc.2017.10.008>>

- IOANNIDES AS. Preconception and prenatal genetic counselling. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017;42:2-10. <<https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2017.04.003>>
- KERMORVANT-DUCHEMIN E, VILLE Y. Prenatal diagnosis of congenital malformations for the better and for the worse. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017;30(12):1402-1406. <<https://doi.org/10.1080/14767058.2016.1214707>>
- MASTROMORO G, GUADAGNOLO D, KHALEGHI HASHEMIAN N, MARCHIONNI E, TRAVERSA A, PIZZUTI A. Molecular Approaches in Fetal Malformations, Dynamic Anomalies and Soft Markers: Diagnostic Rates and Challenges-Systematic Review of the Literature and Meta-Analysis. *Diagnostics (Basel)* 2022;12(3):575. <<https://doi.org/10.3390/diagnostics12030575>>
- MCCLATCHEY T, LAY E, STRASSBERG M, VAN DEN VEYVER I. Missed opportunities: unidentified genetic risk factors in prenatal care. *Prenat Diagn.* 2018;38(1):75-79. <<https://doi.org/10.1002/pd.5048>>
- ONEDA B, RAUCH A. Microarrays in prenatal diagnosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017;42:53-63. <<https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2017.01.003>>
- PATCH C, MIDDLETON A. Genetic counselling in the era of genomic medicine. *Br Med Bull.* 2018;126(1):27-36. <<https://doi.org/10.1093/bmb/ldy008>>
- PETERS DG, YATSENKO SA, SURTI U, RAJKOVIC A. Recent advances of genomic testing in perinatal medicine. *Semin Perinatol.* 2015;39(1):44-54. <<https://doi.org/10.1053/j.semperi.2014.10.009>>
- PETERSEN BS, FREDRICH B, HOEPPNE MP, ELLINGHAUS D, FRANKE A. Opportunities and challenges of whole-genome and -exome sequencing. *BMC Genetics.* 2017;18(1):14. <<https://doi.org/10.1186/s12863-017-0479-5>>
- REGIER DS, FERREIRA CR, HART S, HARDLEY DW, MUENKE M. Medical genetics and genomic medicine in the United States. Part 2: Reproductive genetics, newborn screening, genetic counseling, training, and registries. *Mol Genet Genomic Med.* 2017;5(6):621-630. <<https://doi.org/10.1002/mgg3.343>>
- VAN DEN VEYVER I. Recent advances in prenatal genetic screening and testing. *F1000Res.* 2016;28;5:2591. <<https://doi.org/10.12688/f1000research.9215.1>>
- WAPNER R, LEVY B. The Impact of New Genomic Technologies in Reproductive Medicine. *Discov Med.* 2014;17(96):313-318.

WAPNER RJ, NORTON ME. An Introduction: Prenatal Screening, Diagnosis, and Treatment of Single Gene Disorders. *Clin Obstet Gynecol.* 2021;1;64(4):852-860. <[doi:10.1097/GRF.0000000000000660](https://doi.org/10.1097/GRF.0000000000000660)>

WILSON RD. Woman's Pre-Conception Evaluation: Genetic and Fetal Risk Considerations for Counselling and Informed Choice. *J Obstet Gynaecol Can.* 2018;40(7):935-949. <<https://doi.org/10.1016/j.jogc.2017.07.024>>

ZHONG A, DARREN B, LOISEAU B, BETTY HE LQ, CHANG T, HILL J, DIMARAS H. Ethical, social, and cultural issues related to clinical genetic testing and counseling in low- and middle-income countries: a systematic review. *Genet Med.* 2021;23(12):2270-2280. <<https://doi.org/10.1038/s41436-018-0090-9>>

