



# Revista Médica de Trujillo

Publicación oficial de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Trujillo - Perú

## Comunicación Breve

### ¿Cuándo sospechar una enfermedad genética?

When to suspect a genetic disease?

Carolina I. Galarreta-Aima

Médico Genetista y Pediatra. Valley Children's Hospital. Madera, California, EE UU

Correspondencia.

**Carolina I. Galarreta-Aima**

cig5d9@gmail.com

#### RESUMEN

Este artículo tiene objetivo introducir al lector al concepto e importancia de las enfermedades raras, que en conjunto pueden afectar de manera notable la salud de una población. Existen miles de pacientes con enfermedades raras no diagnosticadas. Este artículo está enfocado a profesionales de la salud que practican en regiones con limitado acceso a recursos diagnósticos en Genética. Es en esas circunstancias, es aún más importante desarrollar habilidades clínicas para diagnosticar este tipo de enfermedades.

#### SUMMARY

This article aims to introduce the reader to the concept and importance of rare diseases, which together can significantly affect the health of a population. There are thousands of patients with rare undiagnosed diseases. This review focuses on health professionals who practice in regions with limited access to diagnostic genetic tests. Under those circumstances, it is even more important to develop clinical skills to diagnose rare diseases.

Key words: genetic disease, rare disease

Recibido: 15/07/19

Aceptado: 31/07/19

## Introducción

Las enfermedades comunes como la diabetes o el asma tienen una etiología multifactorial incluyendo un componente genético, pero en esta revisión con el término “enfermedad genética” nos vamos a referir a enfermedades con una etiología genética específica, por ejemplo trastornos cromosómicos, enfermedades de herencia mendeliana o de herencia mitocondrial. Se calcula que existen > 7000 enfermedades raras, que son definidas como las que tienen una prevalencia menor a 1 en 2000 personas<sup>1,2</sup>. La mayoría de enfermedades raras son enfermedades genéticas. Es un concepto errado pensar que las enfermedades genéticas son irrelevantes porque nunca se observarán a lo largo de la carrera de un médico primario o de un especialista de otra área. Por el contrario, es muy probable encontrarse alguna vez con un paciente afectado por una enfermedad genética en cualquier rama de la Medicina. De hecho, una proporción importante de pacientes que pasan por “odiseas diagnósticas” resultan teniendo enfermedades genéticas. Y si bien es cierto que, actualmente, la gran mayoría de enfermedades genéticas no tienen cura; diagnosticarlas puede traer beneficios para el paciente, su familia y el sistema de salud.

## Sospecha de enfermedad genética

Diagnosticar una enfermedad genética puede aliviar la incertidumbre que sufre el paciente o su familia, que en muchos ha sido de prolongada duración. También puede guiar el manejo médico, sabiendo la etiología se puede interpretar mejor los síntomas que pueden ser parte de la historia natural de la enfermedad, o por el contrario se puede actuar a tiempo investigando síntomas ajenos. Otro beneficio de saber el diagnóstico de una enfermedad rara es la prevención. Sabiendo la historia natural de la enfermedad, se puede guiar al personal médico o, si es aplicable, al paciente acerca de las posibles complicaciones y como detectarlas a tiempo. Por ejemplo un paciente a quien se le

diagnostica síndrome de microdelección del cromosoma 22q11.2 está en riesgo de hipocalcemia en el periodo neonatal (que podría causar convulsiones); reconociendo este trastorno se puede mejorar el manejo médico.

Una consejería genética, hecha de manera apropiada por un personal de salud capacitado, puede aliviar en algunos casos el sentimiento de culpa que puede existir en los padres cuando se aclara la etiología de la enfermedad. Otro rol de la consejería genética es proveer guía acerca de la probabilidad de recurrencia en futuros embarazos.

Otra ventaja más de diagnosticar una enfermedad rara, aunque no exista una cura, es la posibilidad de orientar a la familia hacia recursos dirigidos a su condición. Por ejemplo, existen ahora innumerables recursos disponibles en internet y hasta en medios sociales para los pacientes con enfermedades raras, como es el caso de grupos de pacientes o fundaciones. Este tipo de recursos, es muchas veces valioso para pacientes interesados, por este medio se pueden enterar de nuevas investigaciones o información relevante a su condición. El rol de los pacientes y/o sus familiares como embajadores o “advocates” de su enfermedad es cada vez mas notable. Un ejemplo es la fundación para el síndrome de Barth

(<https://www.barthsyndrome.org/aboutbsf/>)

la cual fue creada por un grupo de familiares de pacientes y ahora es reconocida mundialmente por su rol en avanzar la investigación y el cuidado de los pacientes con esta enfermedad.

Existen varias circunstancias cuando debemos sospechar una enfermedad genética. Quizá la más obvia es cuando hay una historia familiar significativa. Existe una técnica para recolectar la historia familiar, que los genetistas utilizamos, llamada pedigree o árbol genealógico (Ejemplo simplificado hipotético se muestra en la Figura 1). El lector interesado en aprender más, puede revisar este capítulo del libro disponible en línea para información mas detallada de como elaborar un árbol

genealógico (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK132209/>)<sup>3</sup>. Una posible limitación es el tiempo disponible durante la visita médica para elaborar un pedigrí, pero con la práctica se puede llegar a recolectar la historia familiar completa y relevante de manera eficiente. Ciertos eventos, si están presentes, deben ser documentados y alertar la presencia de una condición genética; por ejemplo, la historia de múltiples abortos espontáneos, el antecedente de una muerte infantil temprana, la presencia de discapacidad intelectual en el algún miembro de la familia, la presencia de cáncer a una temprana edad, la presencia de consanguinidad entre los padres, etc.

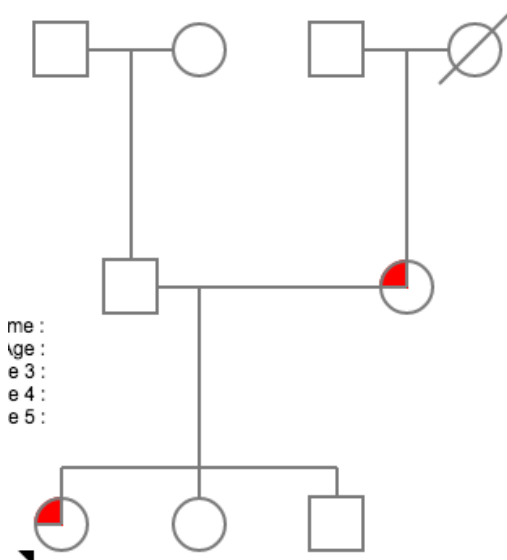


Figura 1: Árbol genealógico hipotético de una familia con una condición que afecta a dos miembros de la familia. La flecha señala a la paciente que se acerca a la consulta o caso índice.

Otra circunstancia notable que debe hacer sospechar una enfermedad genética es la presencia de más de una malformación congénita. El examen físico detallado, idealmente por un médico genetista entrenado en dismorfología, puede en varios casos ser vital para diagnosticar un desorden de esta

naturaleza. Se refiera al lector a recursos gratuitos disponibles en línea como el Atlas de Síndromes de Malformaciones en Poblaciones Diversas del Instituto de Salud Nacional de Estados Unidos (NIH)<sup>4</sup> y también a textos dedicados enteramente a patrones de malformación humana reconocibles<sup>5,6</sup>.

Otra alerta en la historia del paciente es la severidad de la condición o el inicio temprano de la enfermedad. Por ejemplo un paciente que desarrolla hipertensión arterial a los 10 años de edad sin factores de riesgo (como obesidad) debe alertarnos de la presencia de una enfermedad genética asociada. Una condición hipotética por ejemplo, sería la presencia de neurofibromatosis en ese paciente, una de las enfermedades “raras” más comunes, la cual puede diagnosticarse clínicamente y estar asociada a hipertensión arterial. Otro ejemplo sería desarrollar sordera o ceguera en un paciente joven, lo cual debe hacer sospechar la presencia de un trastorno genético como el síndrome de Usher.

Es también importante considerar una enfermedad rara cuando se evalúa a un paciente con retraso psicomotriz o con discapacidad intelectual<sup>7</sup>. Si bien esta condición es frecuente y no necesariamente específica para un desorden genético, se debe tener en cuenta esta posibilidad. Existen trastornos completamente tratables que pueden causar discapacidad intelectual como única o principal manifestación como es el caso de la fenilcetonuria, y otros errores innatos del metabolismo, así como el hipotiroidismo congénito. Es aquí donde quizá se ve reflejada mejor la importancia de estar al tanto de estas enfermedades. Tanto la fenilcetonuria como el hipotiroidismo congénito forman parte del tamizaje neonatal que existe de forma gratuita, obligatoria y universal en muchos países avanzados, incluso en Latinoamérica y algunas regiones del Perú<sup>8</sup>. Lamentablemente, aún no está implementado el tamizaje neonatal universal en muchas provincias del Perú, por lo tanto es aún más importante tener en cuenta estas condiciones al evaluar un paciente con

discapacidad intelectual. Existen, claro, limitaciones en lugares con recursos escasos, como por ejemplo, no tener acceso a un análisis de amino ácidos para diagnosticar fenilcetonuria. Sin embargo, en cuanto sea posible, se debe tener este diferencial en cuenta. Vivimos además en una época de desarrollo acelerado del campo de la genética médica, tanto así que ya no es iluso pensar que dentro de poco poblaciones con recursos limitados podrán acceder a test genéticos sofisticados. Incluso actualmente, por información transmitida por colegas genetistas peruanos, en el Perú ya se puede acceder a cierto tipo de análisis genéticos mas allá de un análisis de cariotipo, como por ejemplo a análisis de microarreglos o a paneles de secuenciamiento de un grupo de genes.

¿Qué hacer cuando se sospecha una enfermedad genética? Naturalmente dependerá de la condición en particular, una revisión exhaustiva del manejo diagnóstico y terapéutico de las enfermedades genéticas, más allá del alcance y objetivo de este artículo. Sin embargo, existen algunas medidas generales que se aplican a la mayoría de casos como citar al paciente a seguimiento e informarse mas acerca de la condición sospechada; o referir al paciente a un especialista entrenado. No siempre será necesaria la evaluación de un médico genetista pero en una proporción importante de casos es apropiado. Otra recomendación general es consultar bases de datos en línea como *Genereviews*<sup>9</sup> que contiene artículos estandarizados de revisión de determinadas enfermedades genéticas. Cabe

resaltar la existencia de un programa de residentado de Genética Médica en Lima, y también la presencia de la Sociedad de Genética del Perú.

## Referencias Bibliográficas

1. Orphanet website: About rare disease. Disponible en: [http://www.orpha.net/consor/cgibin/Education\\_AboutRareDiseases.php?](http://www.orpha.net/consor/cgibin/Education_AboutRareDiseases.php?)
2. EURORDIS. What is a rare disease? <http://www.eurordis.org/about-rare-diseases>.
3. Genetic Alliance; The New York-Mid-Atlantic Consortium for Genetic and Newborn Screening Services. Cómo entender la genética: Una guía para pacientes y profesionales médicos en la región de Nueva York y el Atlántico Medio. Washington (DC): Genetic Alliance; 2009 Jul 8. Capítulo 3, Reconstrucción del árbol genealógico y de los antecedentes familiares. Disponible online en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK132209/>
4. Atlas of Human Malformations Syndromes in Diverse Populations. Disponible en : <https://research.nhgri.nih.gov/atlas/>
5. Jones, K. L., Jones, M. C., Campo, M. d., & Smith, D. W. (2013). *Smith's recognizable patterns of human malformation* (Seventh edition.). Philadelphia, Pa.: Elsevier Saunders.
6. Eva Klein de Zigelboim, Bertha Gallardo Jugo, Miguel Chávez Pastor, Hugo H. Abarca Barriga. Atlas de Dismorfología Pediátrica. Fondo Editorial del Instituto Nacional del Niño. Lima, Peru.
7. Solomon BD, Muenke M. When to suspect a genetic syndrome. *Am Fam Physician*. 2012 Nov 1;86(9):826-33.
8. Galán-Rodas E, Dueñas M, Obando S, Saborio M. Tamizaje neonatal en el Perú: A dónde vamos?. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2013 Oct-Dec;30(4):724-5
9. Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2019. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11116/>