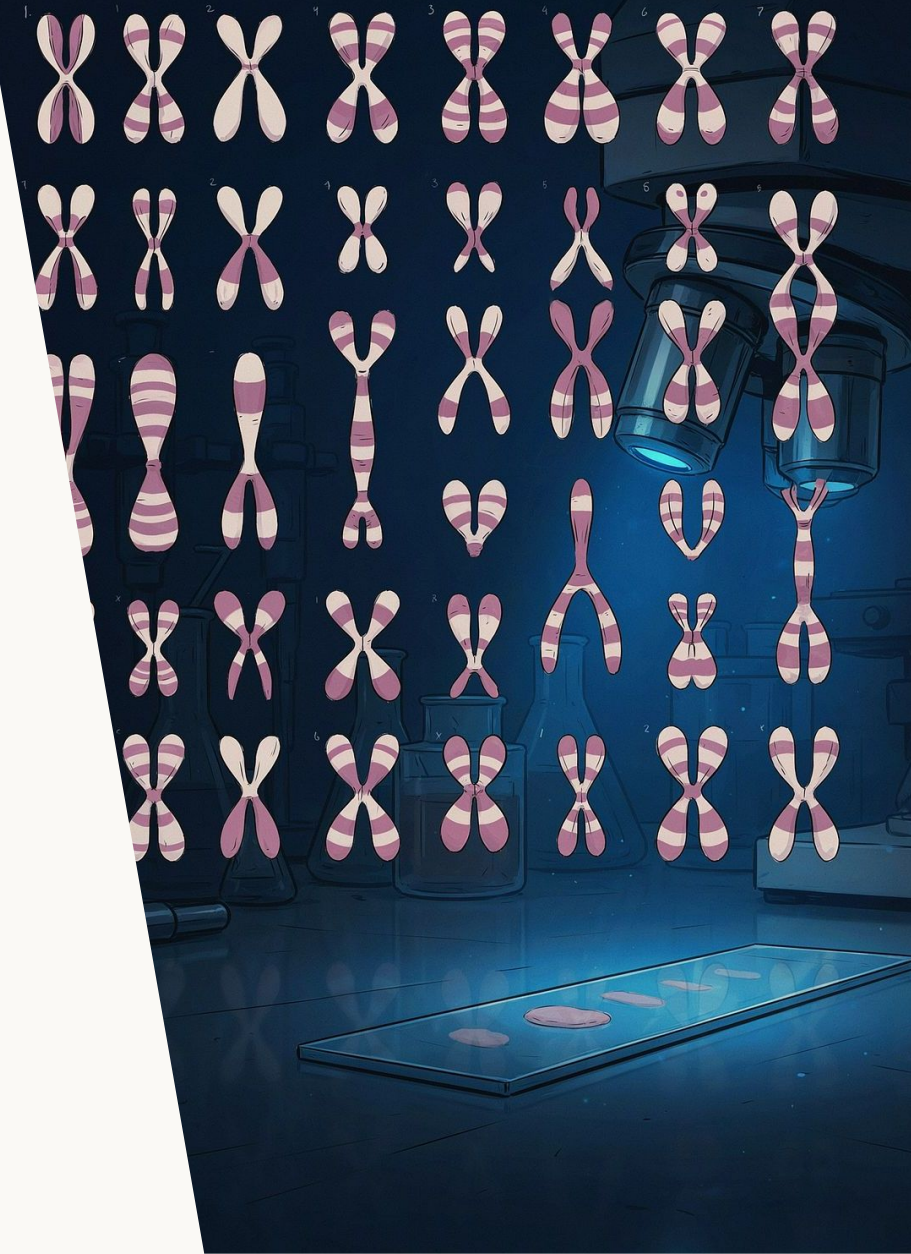


Del gen, al cromosoma, al paciente

Correlación clínico-genética, patrones de herencia y alteraciones cromosómicas

Natalia García Restrepo, MD. Universidad de Caldas. Especialista en Genética Médica. Pontificia Universidad Javeriana. Especialista en Bioética. Pontificia Universidad Javeriana. MSc Bioinformática y Biología Computacional. Universidad de Manizales. (C) PhD Bioética. Universidad El Bosque. Coordinadora de Investigaciones y Posgrados. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Manizales.



La genética comienza con el paciente

01

Fenotipo

Observación clínica detallada: rasgos, signos, síntomas — el punto de partida de todo razonamiento genético.

03

Patrón reconocible

Distribución del fenotipo en la familia — vertical, horizontal, ligada al sexo, materna exclusiva.

05

Prueba diagnóstica

Seleccionada según la hipótesis clínica, no de forma rutinaria — el laboratorio confirma o redefine la hipótesis.

02

Historia familiar

Pedigree de al menos tres generaciones: quién está afectado, cómo se relacionan, cómo se distribuye el fenotipo.

04

Hipótesis genética

Mecanismo probable: monogénico, cromosómico, multifactorial — construida antes de ordenar cualquier prueba.



¿Qué es una condición genética?



Un solo gen

Enfermedades monogénicas — ej. fibrosis quística, enfermedad de Huntington, distrofia muscular de Duchenne.



Varios genes

Condiciones poligénicas o multifactoriales — ej. diabetes tipo 2, cardiopatía isquémica, hipertensión esencial.



Número de cromosomas

Aneuploidías — ej. trisomía 21 (síndrome de Down), 45,X (síndrome de Turner), 47,XXY (Klinefelter).



Estructura cromosómica

Deleciones, duplicaciones, translocaciones, inversiones — el número puede ser normal pero la estructura alterada.



Interacción gen-ambiente

Variantes de susceptibilidad moduladas por factores externos — el genotipo establece el riesgo, el ambiente lo modula.

 **Concepto clave:** *Genético ≠ necesariamente hereditario.* Una variante puede surgir de novo, sin antecedentes familiares previos.

Cuatro conceptos que suelen confundirse

Concepto	Significado	Ejemplo clínico
Genético	Originado por una alteración del material genético	Trisomía 21 de novo
Hereditario	Puede transmitirse entre generaciones	NF1 heredada de un progenitor afectado
Congénito	Presente al nacimiento (cualquier causa)	Embriopatía por ácido valproico
Familiar	Mayor frecuencia dentro de una familia	Variante BRCA1 en varias generaciones

Aplicación clínica: los cuatro conceptos en casos reales

Trisomía 21 de novo

Genética y congénita: generalmente **NO hereditaria**. La variante cromosómica surge en la gametogénesis parental, no se transmitió de generaciones anteriores.

NF1 heredada de un progenitor

Genética, hereditaria y familiar. El progenitor afectado transmitió la variante en NF1: la condición aparece en múltiples generaciones.

Embriopatía por valproato

Congénita, pero NO genética. El agente teratogénico externo produce el daño : el material genético del feto es normal.

Variante BRCA1

Genética y hereditaria. La enfermedad puede aparecer en la adultez. No es congénita: el individuo nace con la variante pero la enfermedad se manifiesta después.

Simbología estándar

Símbolo	Significado
□ / ○	Masculino / femenino (no afectado)
■ / ●	Individuo afectado (símbolo relleno)
→ flecha	Probando — caso índice que motiva la consulta
/ sobre símbolo	Individuo fallecido
Punto central	Portador obligado (heterocigoto)
Doble línea horizontal	Unión consanguínea entre los progenitores

Estructura del pedigree

- **Línea horizontal** → unión entre pareja
- **Línea vertical descendente** → descendencia
- **Generaciones** → numeradas con romanos (I, II, III...) de arriba hacia abajo
- **Individuos** → numerados con arábigos de izquierda a derecha dentro de cada generación

📌 Un pedigree bien construido puede orientar el diagnóstico antes de cualquier prueba de laboratorio.

Antes de memorizar patrones

1 ¿Aparece la condición en todas las generaciones?

→ Sugiere **transmisión vertical** — patrón dominante (autosómico o ligado al X dominante). Si salta generaciones, pensar en recesivo o penetrancia incompleta.

2 ¿Afecta de manera similar a hombres y mujeres?

→ Si hay **predominio masculino claro**, pensar en herencia ligada al X recesivo. Si ambos sexos se afectan por igual, autosómico es más probable.

3 ¿Existe transmisión padre → hijo varón?

→ Si **SÍ**: descarta ligado al X recesivo (el padre transmite su Y al hijo, no su X). Si **NO**: lo sugiere fuertemente.

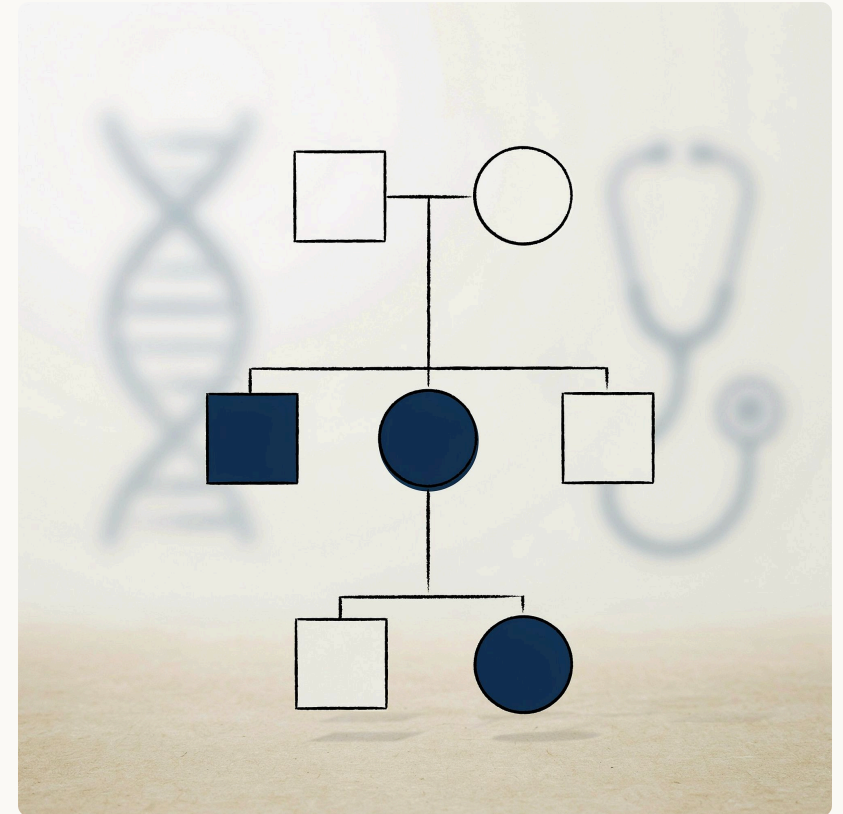
Herencia autosómica dominante: ¿cómo reconocerla?

Características diagnósticas

- **Transmisión vertical:** la condición aparece en varias generaciones consecutivas
- **Ambos sexos afectados** con frecuencia similar
- **Ambos progenitores pueden transmitirla** independientemente del sexo
- **Riesgo del 50 %** para la descendencia de un individuo heterocigoto afectado
- **Transmisión padre → hijo varón: posible** (clave para diferenciar de ligado al X)

Conceptos clínicos esenciales

- **Penetrancia:** proporción de individuos con la variante que expresan el fenotipo — puede ser incompleta
- **Expresividad variable:** el fenotipo puede diferir en gravedad entre individuos con la misma variante
- **Variante de novo:** surge por primera vez en el probando — sin antecedentes familiares previos — pero puede transmitirse a la siguiente generación



Caso clínico: Neurofibromatosis tipo 1

HERENCIA AUTOSÓMICA DOMINANTE

CASO ÍNDICE · 18 AÑOS

Presentación clínica

- Múltiples manchas café con leche (>6, diámetro >1.5 cm)
- Efélides axilares e inguinales (signo de Crowe)
- Neurofibromas cutáneos y subcutáneos
- Padre con fenotipo semejante, aunque más leve

Diagnóstico y mecanismo

- **Gen:** NF1 — cromosoma 17q11.2 (codifica neurofibromina, regulador de RAS)
- **Patrón:** Autosómico dominante
- **Penetrancia:** completa (>99 %)
- **Expresividad:** variable, incluso dentro de la misma familia
- **~50 % de casos:** variantes de novo (sin antecedente familiar)



Herencia autosómica recesiva: ¿cómo reconocerla?

Características diagnósticas

- **Padres habitualmente sanos** (portadores heterocigotos, sin fenotipo)
- **Hermanos afectados** — transmisión horizontal dentro de una generación
- **Hombres y mujeres afectados por igual**
- **Consanguinidad** aumenta la probabilidad de que ambos progenitores sean portadores del mismo alelo

Riesgo para dos progenitores portadores ($Aa \times Aa$)

25%

Afectado

Genotipo aa — expresa el fenotipo

50%

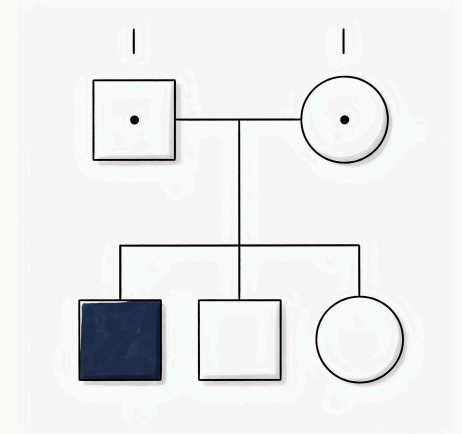
Portador sano

Genotipo Aa — no expresa el fenotipo

25%

No afectado

Genotipo AA — no portador



Caso clínico: Fibrosis quística

HERENCIA AUTOSÓMICA RECESIVA

CASO ÍNDICE · 3 AÑOS

Presentación clínica

- Infecciones respiratorias recurrentes (*Pseudomonas aeruginosa*)
- Insuficiencia pancreática exocrina (esteatorrea, desnutrición)
- Prueba de cloro en sudor: **78 mEq/L** (valor de referencia: <40 mEq/L)
- Padres clínicamente sanos, sin antecedentes respiratorios
- Una hermana mayor sana

Diagnóstico y mecanismo

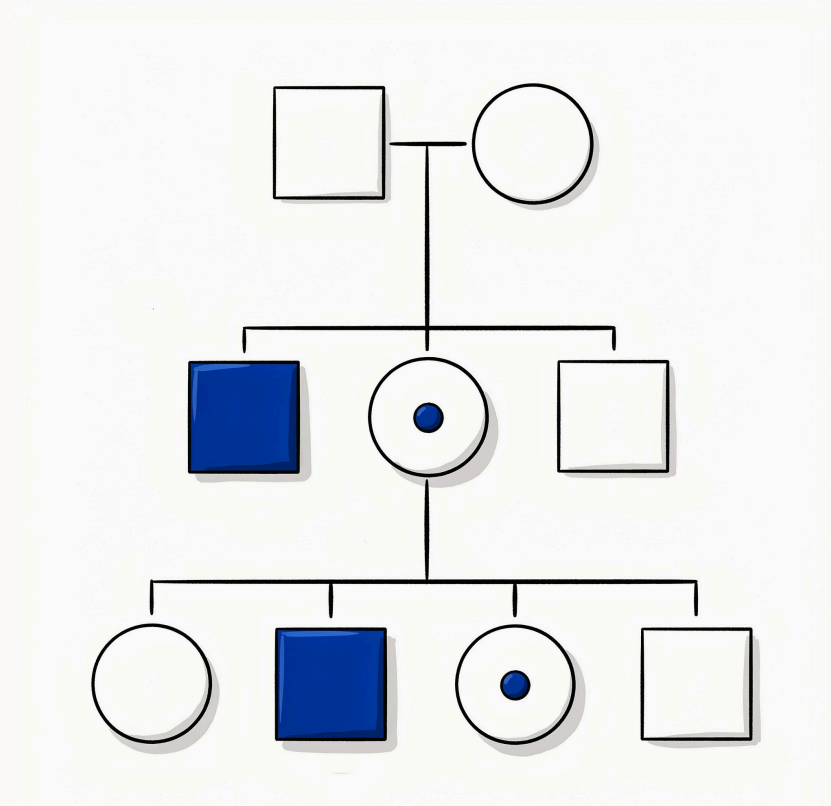
- **Gen:** CFTR — cromosoma 7q31.2 (canal de cloro en epitelio)
- **Variante más frecuente:** p.Phe508del (antes llamada $\Delta F508$)
- **Patrón:** Autosómico recesivo
- **Riesgo de recurrencia:** 25 % en cada embarazo de esta pareja

❓ ¿Por qué los padres están sanos si el niño tiene una condición genética grave?

Herencia recesiva ligada al X: ¿cómo reconocerla?

Características diagnósticas

- **Predominio de varones afectados** — los varones tienen un solo cromosoma X (hemicigotos)
- **Mujeres frecuentemente portadoras** — con dos cromosomas X, el alelo normal compensa
- **Ausencia de transmisión padre → hijo varón** (el padre transmite su Y al hijo, no su X)
- **Transmisión a través de mujeres portadoras** — la madre portadora transmite el alelo a hijos e hijas con probabilidad del 50 %
- Ocasionalmente, mujeres portadoras pueden tener manifestaciones leves (lionización sesgada)



Caso clínico: Distrofia muscular de Duchenne

HERENCIA RECESIVA LIGADA AL X

CASO ÍNDICE · 5 AÑOS

Presentación clínica

- Retraso en adquisición de marcha independiente (inicio a los 18 meses)
- Caídas frecuentes, dificultad para correr y subir escaleras
- **Signo de Gowers positivo** (se "trepas" sobre sí mismo para levantarse del suelo)
- Pseudohipertrofia de pantorrillas (reemplazo muscular por tejido fibroadiposo)
- CK sérica: **12.000 UI/L** (valor de referencia: <200 UI/L)
- **Tío materno fallecido a los 22 años por enfermedad muscular progresiva**



¿Qué dato del pedigree orienta hacia una condición ligada al X?

Herencia dominante ligada al X

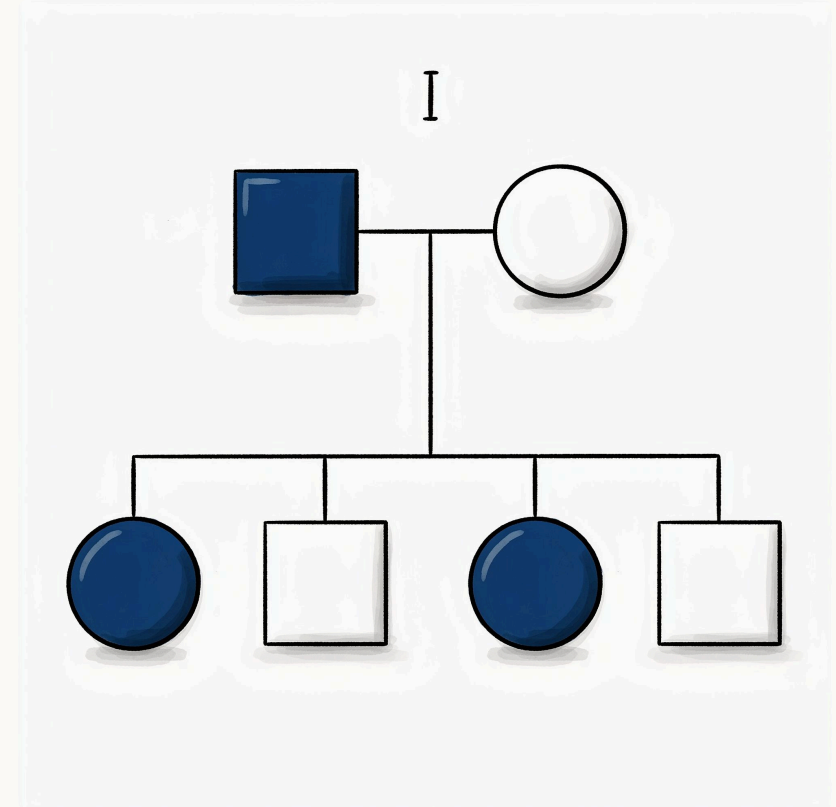
Características distintivas

Hombres y mujeres pueden estar afectados, aunque con frecuencia diferente

Padre afectado → transmite la variante a TODAS sus hijas (les da su X) y a NINGUNO de sus hijos varones (les da su Y)

Madre afectada → transmite a hijos e hijas con probabilidad del 50 %

En algunos trastornos, los varones hemicigotos tienen fenotipo más grave o letal



Comparación de patrones clásicos de herencia

Patrón	Pista clínica principal	Transmisión padre→hijo varón	Sexo predominante afectado
Autosómico dominante	Transmisión vertical, múltiples generaciones	Posible	Ambos por igual
Autosómico recesivo	Hermanos afectados, padres sanos	Posible	Ambos por igual
Ligado al X recesivo	Predominio masculino, línea materna	NO	Varones