

CAPÍTULO XII HERENCIA

Algunas enfermedades son genéticas en origen y por lo tanto son transmitidas en familias. La mayoría de las enfermedades de inmunodeficiencia son heredadas en alguno de los dos diferentes modos de herencia: recesivas ligadas al X o autosómicas recesivas. Los estudios de laboratorio pueden ser de ayuda para establecer el posible papel de los genes o cromosomas en una enfermedad de inmunodeficiencia primaria particular y el historial familiar puede ayudar a identificar un patrón específico de herencia.

HERENCIA

Una cantidad de nuestras características físicas y químicas se transmiten de padres a hijos. Ejemplos de esto incluyen el color de los ojos, el color del pelo, y los químicos que determinan el tipo sanguíneo. De la misma manera, muchas de las enfermedades de inmunodeficiencia primarias son heredadas, o transmitidas, en las familias. Los mensajes que determinan estas, y miles de otras características que convierten al individuo en único, son llamados genes. Estos genes se encuentran empacados en estructuras largas tipo cordón llamadas cromosomas. Cada célula del cuerpo contiene todos los cromosomas, y por lo tanto todos los genes, necesarios para la vida.

Cada una de nuestras células contiene 23 pares de cromosomas- y por lo tanto 23 juegos de pares de genes. Uno de cada par de cromosomas lo heredamos de nuestra madre mientras que el otro lo heredamos de nuestro padre. Ya que los genes se encuentran en estos cromosomas, también heredamos un gen (o mensaje) para cierta característica (tal como el color de los ojos) de nuestra madre y un gen para la misma característica de nuestro padre.

Durante la producción de óvulos y esperma, el número total de los 46 cromosomas de los progenitores (23 pares) se divide a la mitad. Un cromosoma de cada par, y sólo uno, es transmitido normalmente en cada óvulo o esperma. Cuando ocurre la fertilización del óvulo, los 23 cromosomas contenidos en el óvulo se combinan con los 23 cromosomas en el esperma para restaurar el número total a 46. De esta manera cada padre contribuye con la mitad de su información genética a cada hijo.

Todos los cromosomas excepto los cromosomas del sexo son llamados autosomas y se numeran del 1-22 de acuerdo a su tamaño. Un par adicional de cromosomas determina el sexo del individuo. Estos son llamados cromosomas del sexo y son de dos tipos, cromosomas X e Y. Tal como se muestra en la Figura 1, las mujeres tienen dos cromosomas X, y los hombres tienen cromosomas X e Y. Como resultado de tener dos cromosomas X, las mujeres sólo pueden producir óvulos que tienen un cromosoma X. En contraste, dado que los hombres tienen cromosomas tanto X como Y, la mitad del esperma producido contendrá un cromosoma X, y la otra mitad tendrá un cromosoma Y. El sexo del bebé es determinado, por lo tanto, por el tipo de esperma que fertilice al óvulo.

TIPOS DE HERENCIA: Algunas enfermedades son genéticas en su origen y por lo tanto transmitidas en familia. La mayoría de las enfermedades de inmunodeficiencia son heredadas en uno de dos diferentes modos de herencia: recesivas ligadas al X o autosómicas recesivas. Los estudios de laboratorio pueden ser de ayuda al establecer el posible papel de los genes o cromosomas en una enfermedad de inmunodeficiencia

primaria particular. Además, la información del historial familiar puede ayudar a identificar un patrón particular de herencia, del mismo modo que pueden hacerlo las comparaciones con otras familias con problemas similares.

Consulte el capítulo apropiado de su libro o consulte con su médico para saber si una enfermedad de inmunodeficiencia particular es genética, y de ser así, qué tipo de herencia esta involucrada.

Herencia Recesiva ligada al X

Un tipo de trastorno de un solo gen involucra a todos los genes localizados en el cromosoma X. Dado que las mujeres tienen dos cromosomas X, por lo general no tienen problemas cuando un gen en un cromosoma X no funciona de manera apropiada. Esto es porque tienen un segundo cromosoma X que usualmente contiene un gen normal y compensa por el gen anormal en el cromosoma X afectado. Sin embargo, los hombres tienen sólo un cromosoma X, el cual se aparea con su cromosoma Y que determina la masculinidad. El cromosoma Y no contiene mucha información genética activa. Por lo tanto, si existe un gen anormal en el cromosoma X, el cromosoma Y par no tiene un gen normal para compensar por el gen anormal en el cromosoma X afectado y el niño (hombre) tiene el trastorno. Este tipo especial de herencia es llamada recesiva ligada al X.

EJEMPLOS de Enfermedades de Inmunodeficiencia con herencia recesiva ligada al X:

- Agammaglobulinemia ligada al X
- Inmunodeficiencia Severa Combinada (una forma)
- Enfermedad Granulomatosa Crónica (una forma)
- Síndrome de Wiskott-Aldrich.

En esta forma de herencia, un historial familiar de varios hombres afectados puede ser encontrada. Esta enfermedad la transmiten las mujeres (madres) a los hombres (hijos). Mientras que los hombres son afectados por la enfermedad, las mujeres portadoras son generalmente asintomáticas y saludables aún cuando ellas poseen el gen para la enfermedad. El diagrama en la Figura 2 ilustra cómo es que este tipo de herencia opera en situación usual.

La agammaglobulinemia ligada al X se utiliza como ejemplo específico. Los padres en una situación como la que se muestra en la Figura 2, pueden tener 4 tipos diferentes de hijos, con respecto a la agammaglobulinemia ligada al X. El cromosoma X se grafica como una "X". Un cromosoma X que contiene el gen para la agammaglobulinemia se representa por un "AX". Un cromosoma X normal se representa como "XN". Un cromosoma Y se representa por un "YO".

La madre, quien es portadora, puede producir dos tipos de óvulos – uno que contenga un cromosoma X que lleve el gen de agammaglobulinemia (AX) y uno que contenga un cromosoma X normal "XN". El padre, que no se encuentra afectado, puede producir dos tipos de esperma – uno que contenga un cromosoma X normal "XN" y uno que contenga un cromosoma normal YO.

Si el óvulo que contiene el cromosoma X de agammaglobulinemia (AX) se combina con (o es fertilizado por) esperma que contenga el cromosoma normal X, entonces

se produce la hija que es portadora (AX/XN); el gen para la agammaglobulinemia es contrarrestado por el gen normal en el otro cromosoma X.

Si el óvulo que contiene cromosoma X de agammaglobulinemia (AX) se combina con el espermatozoides que contiene el cromosoma Y (YO), entonces se produce el hombre que será afectado por la agammaglobulinemia (AX/YO). En este caso no existe un gen en el cromosoma Y que corresponda al gen de la agammaglobulinemia y únicamente el gen de la agammaglobulinemia está activo en el niño.

Si el óvulo que contiene el cromosoma normal X (XN) se combina con espermatozoides que contiene el cromosoma normal X (XN) entonces se produce una mujer normal; en este caso la niña no es portadora del gen de la agammaglobulinemia.

Finalmente, si el óvulo que contiene el cromosoma normal X (XN) se combina con espermatozoides que contiene al cromosoma Y (YO), entonces resulta un hombre normal (XN/YO).

Las probabilidades de que un óvulo dado se combine con un espermatozoides dado son completamente aleatorias. De acuerdo con las leyes de probabilidad, la probabilidad de que cualquier embarazo de una mujer portadora resulte en cada uno de estos resultados es como sigue:

Mujer Portadora – probabilidad de 1 en cuatro o 25%

Hombre con agammaglobulinemia – probabilidad de 1 en 4 o 25%

Mujer normal – probabilidad de 1 en 4 o 25%

Hombre normal – probabilidad de 1 en 4 o 25%

Se debe saber que el resultado de un embarazo no está influenciado por el resultado de embarazos anteriores. Tal como al lanzar una moneda, el hecho de que salga “cara” en el primer volado no quiere decir que el siguiente volado saldrá “cruz”. De la misma manera si se tiene un hijo con agammaglobulinemia del primer embarazo no se puede garantizar que en el siguiente embarazo se tendrá un niño que no esté afectado; las probabilidades de tener un hijo con agammaglobulinemia siguen siendo de 1 en 4 (25%) en cada embarazo.

En algunas de las enfermedades de inmunodeficiencia primarias ligadas al X, las mujeres portadoras pueden ser identificadas por análisis clínicos; en otras enfermedades de inmunodeficiencia primarias ligadas al X, las mujeres portadoras solo pueden ser identificadas por el hecho de tener hijos que se encuentran afectados. Para saber si la detección del portador es posible en una situación específica se debe consultar con el médico o consejero genético.

Con el diagnóstico temprano y la terapia mejorada muchos hombres jóvenes con trastornos ligados al X, tales como la agammaglobulinemia, han alcanzado la vida adulta y han tenido hijos propios. La figura 3 ilustra el tipo de hijo que un hombre con agammaglobulinemia ligada al X pudiera tener si se casa con una mujer que no es portadora del gen de la agammaglobulinemia. Tal como puede ser observado en la Figura 3, todas las hijas de un hombre afectado serán portadoras y ninguno de los hijos se encontrará afectado.

Herencia Autosómica Recesiva

Si una enfermedad de inmunodeficiencia primaria solo puede ocurrir si dos genes anormales (uno de cada progenitor) están presentes en el paciente, entonces el trastorno es heredado como un trastorno autosómico recesivo. Si un individuo hereda solo un gen para

el trastorno; entonces él o ella son portadores del gen para el trastorno pero no tiene el trastorno como tal.

EJEMPLO de herencia autosómica recesiva:

- Inmunodeficiencia Severa Combinada (varias formas)
- Enfermedad Granulomatosa Crónica (varias formas)
- Ataxia Telangiectasia

En esta forma de herencia, los hombres y mujeres son afectados con igual frecuencia. Ambos padres son portadores del gen para la enfermedad aunque ellos se encuentren sanos. La Figura 4 ilustra cómo este tipo de herencia opera en situaciones usuales. Una forma de la enfermedad de inmunodeficiencia severa combinada (SCID por sus siglas en inglés) se usa como ejemplo específico. Tal como lo ilustra la Figura 4, estos padres, cada uno de los cuales es portador, puede tener tres tipos diferentes de hijos con respecto al SCID. El cromosoma que contiene el gen para el SCID se grafica como una línea vertical con las iniciales SCID junto a esta. El cromosoma normal se grafica como una línea vertical con la inicial "N" junto a esta. La madre puede producir dos tipos de óvulos – uno que contiene el cromosoma portador del gen SCID y uno que contenga un cromosoma portador de gen normal. De la misma manera el padre puede producir dos tipos de espermatozoides – un tipo que contenga el cromosoma portador del gen SCID y otro que contenga el cromosoma portador de gen normal. Si un óvulo que contiene el cromosoma SCID se combina con un espermatozoides que contiene el cromosoma SCID, entonces se produce un niño con SCID; en este caso el niño tiene dos genes para SCID y ningún gen normal que los contrarreste. Si un óvulo que contiene al cromosoma portador de SCID se combina con un espermatozoides que contiene un cromosoma normal entonces resulta un niño portador; en este caso el gen para el SCID es equilibrado por un gen normal y el niño se encuentra bien pero de cualquier manera es portador del gen SCID. De manera semejante, si un óvulo que contiene un cromosoma normal se combina con un espermatozoides que contiene el cromosoma portador del gen para SCID, se produce también un niño portador. Finalmente si un óvulo que contiene el cromosoma normal se combina con un espermatozoides que contiene el cromosoma normal, se produce un niño normal que no es ni portador ni tiene la enfermedad.

Las probabilidades para que un óvulo dado se combine con un espermatozoides dado son totalmente aleatorias. De acuerdo con las leyes de probabilidad la posibilidad de que cualquier embarazo de padres portadores resulta en cada una de las siguientes formas es como sigue:

Niño afectado – probabilidad de 1 en 4 o 25%

Niño portador – probabilidad de 2 en 4 o 50%

Niño normal – probabilidad de 1 en 4 o 25%

Se debe saber que el resultado de un embarazo no esta influenciado por los resultados de embarazos previos. Tal como al lanzar una moneda, el hecho de que salga "cara" en el primer volado no quiere decir que el siguiente volado saldrá "cruz". De la misma manera si se tiene un hijo con SCID del primer embarazo no se puede garantizar que en el siguiente embarazo se tendrá un niño que no esté afectado o que sea portador; las probabilidades de tener en hijo con SCID siguen siendo de 1 en 4 (25%) en cada embarazo.

PRUEBAS PARA PORTADORES

En muchos trastornos de inmunodeficiencia primarios, los padres portadores pueden ser identificados a través de pruebas de laboratorio. Se debe consultar con el médico o consejero genético para saber si la detección de portadores se encuentra disponible en una situación específica.

OPCIONES REPRODUCTIVAS

Después del nacimiento de un niño con un problema específico, muchas familias encaran decisiones complicadas acerca de embarazos futuros. El riesgo de reaparición y el peso del trastorno son dos factores importantes en estas decisiones. Por ejemplo, si un problema es poco probable de ocurrir de nuevo, la pareja puede proceder con otro embarazo aún cuando el problema del primer niño sea grave. O bien, si el riesgo de reaparición es alto pero existe un tratamiento eficaz, la pareja puede estar dispuesta a tratar de nuevo. Por otra parte, cuando tanto el riesgo como el peso son altos, las circunstancias pueden parecer no favorables para algunas familias. Estas decisiones son personales, sin embargo se puede obtener información importante al hablar con el pediatra, inmunólogo, obstetra y/o consejero genético.

Varias opciones se encuentran disponibles con respecto a la planeación familiar para familias que tienen miembros con alguna de las enfermedades de inmunodeficiencia primaria determinadas genéticamente (heredadas). En algunas situaciones las pruebas prenatales al feto en el útero pueden determinar si el niño estará afectado por la enfermedad de inmunodeficiencia primaria. Muestras de vellosidades coriónicas (CVS por sus siglas en inglés) o la amniocentesis pueden practicarse para obtener una muestra fetal para cromosomas, genes o pruebas bioquímicas. El CVS se programa usualmente a las 10-13 semanas de embarazo e involucra la obtención del útero de una pequeña muestra de la placenta en desarrollo. La amniocentesis se practica entre la semana 16-17 de embarazo e involucra el extraer líquido que rodea al feto. Ambos procedimientos tienen un pequeño riesgo de que se provoque un aborto que debe ser sopesado contra los beneficios de las pruebas.

Los estudios de cromosomas pueden ser practicados en células provenientes del CVS o amniocentesis. Además de determinar el número de cromosomas y su estructura, este estudio identificará el sexo del feto. Para condiciones ligadas al X, la identificación del sexo ayudará a determinar si el feto puede estar afectado por la enfermedad (en caso de ser hombre) o puede ser un portador posible (mujer).

La muestra fetal también puede ser usada para obtener ADN (ácido desoxirribonucleico) para pruebas de genes. Existen dos tipos principales de estudios de ADN: directos e indirectos. Para algunas enfermedades de inmunodeficiencia primarias, los cambios específicos en genes, o mutaciones, pueden ser identificados en individuos afectados. Si se conoce el cambio específico, o mutación, en el miembro de la familia afectado que presenta el trastorno, la mutación puede entonces ser investigada en la forma ADN de una muestra fetal obtenida durante un embarazo subsecuente. Esta forma directa de examinar el ADN por una mutación específica es la forma más exacta de pruebas de ADN. Si una mutación específica no ha sido identificada, un estudio de eslabonamiento

familiar puede ser posible para seguir la transmisión del gen con mutación en la familia. Las variaciones normales de ADN cerca del gen en cuestión, llamadas polimorfismos o marcadores, pueden ser identificadas en algunas familias. La herencia de estos marcadores cerca del gen en cuestión pueden entonces ser usados para determinar si el gen ha sido transmitido al feto.

Finalmente, para algunas afecciones, las medidas bioquímicas de una enzima particular o proteína en las células fetales pueden proporcionar un método alternativo de prueba para el trastorno. La ausencia o deficiencia severa de la enzima producida por la mutación del gen indicaría la presencia del trastorno.

En algunas situaciones, otras técnicas de pruebas prenatales pueden brindar información acerca del riesgo de un feto afectado. Una ecografía detallada en la semana 16-18 de embarazo puede frecuentemente identificar el sexo del feto. Esta información puede ser de ayuda para las familias que deben decidir si someterse a amniocentesis para un trastorno ligado al X. Para algunas familias, el muestreo de vellosidades coriónicas o células de líquido amniótico no dará la información apropiada acerca del estado del feto, pero las pruebas de sangre del feto sí. Este procedimiento se puede practicar después de la semana 18 del embarazo e involucra el insertar una aguja en el cordón umbilical del feto o la vena del hígado para así obtener una pequeña cantidad de sangre para ser analizada.

Si se identifica un feto afectado por medio de pruebas prenatales, la pareja podrá entonces decidir si quieren continuar con el embarazo.

Algunas parejas en riesgo de trastornos autosómicos recesivos eligen utilizar un donador de esperma por medio de un proceso llamado inseminación artificial. De forma alternativa, tanto en los trastornos autosómicos recesivos como los recesivos ligados al X, se pueden utilizar óvulos de algún donador. El riesgo de tener un niño afectado se reduce sustancialmente al usar un donador, ya que sería muy poco probable que él o ella fueran portadores de la misma afección. Finalmente para ciertas afecciones, puede ser posible realizar pruebas al embrión después de la fertilización in vitro (concepción fuera del útero). Este proceso, llamado diagnóstico preimplantación, permite que los embriones no afectados con la afección genética sean transferidos al útero de la mujer después de lo cual el niño es llevado como cualquier otro hasta el nacimiento. Aunque este tipo de procedimiento aún no esta disponible para las enfermedades de inmunodeficiencia primarias, podría estar disponible en un futuro.

Algunas parejas pueden elegir adoptar a un niño, ya que no desean intentar otro embarazo ellos mismos.

Aún cuando este proceso puede ser largo y frustrante, muchas parejas son exitosas en encontrar a un bebé o niño que se una a su familia. Finalmente, la opción de mantener el tamaño actual de la familia puede parecer lo mejor para algunas parejas. Ya sea por la posibilidad de tener otro niño afectado de forma similar es inaceptable o porque las demandas de la familia actual son altas, puede que no deseen expandir la familia.

La consideración cuidadosa de estas opciones es importante antes de poder tomar una decisión. Además, la consulta periódica con el personal médico puede ser de ayuda para mantenerse al corriente con los avances médicos recientes que pudieran potencialmente proporcionar mayor información para la familia.