

Índice

PRÓLOGO.....	11
1. CONCEPTOS BÁSICOS Y NOMENCLATURA GENÉTICA	13
1.1. Conceptos básicos y nomenclatura en genética clínica	13
1.1.1. <i>Conceptos relacionados con el consultante</i>	13
1.1.2. <i>Conceptos relacionados con la familia</i>	14
1.1.3. <i>Fenotipo, penetrancia y expresividad</i>	16
1.1.4. <i>Estado de portador y riesgos</i>	17
1.2. Conceptos básicos y nomenclatura en citogenética.....	18
1.2.1. <i>Cromosomas</i>	18
1.2.2. <i>Alteraciones numéricas y estructurales de los cromosomas</i>	20
1.2.3. <i>Recombinación, número haploide y diploidía y aneuploidía</i>	21
1.3. Conceptos básicos en mecanismos moleculares y nomenclatura en genética mendeliana.....	22
1.3.1. <i>Genoma y características del ADN</i>	22
1.3.2. <i>Cigotidad, mecanismos de herencia y haploinsuficiencia</i>	22
1.3.3. <i>Heterogeneidad genética, ligamiento y mapeo genético</i>	24
1.3.4. <i>Nucléotidos y estructura de un gen</i>	24
1.3.5. <i>Mutaciones</i>	27
1.4. Conceptos básicos y nomenclatura en epigenética y genética posmendeliana.....	28
1.4.1. <i>Mecanismos epigenéticos</i>	28
1.4.2. <i>Imprinting genómico y disomía uniparental</i>	29
1.4.3. <i>Expansión de tripletes</i>	29

2.	PEDIGRÍS Y ÁRBOLES GENEALÓGICOS.....	31
2.1.	Genealogías dibujadas.....	32
2.2.	Instrucciones para realizar una genealogía dibujada.....	32
2.3.	Genealogías tabuladas.....	37
2.4.	Genealogías computarizadas	38
3.	EXAMEN FÍSICO E HISTORIA CLÍNICA GENÉTICA.....	41
3.1.	Motivos de consulta.....	41
3.2.	Historia clínica genética	42
3.2.1.	<i>Antecedentes personales y familiares</i>	42
3.2.2.	<i>Construcción de la genealogía familiar o pedigrí</i>	44
3.3.	Evaluación y examen físico detallado.....	44
3.3.1.	<i>Antropometría completa</i>	45
3.3.2.	<i>Examen físico dismorfológico</i>	49
3.3.3.	<i>Fotoantropometría y fotografía médica</i>	50
3.3.4.	<i>Sistemas de codificación de signos y síntomas</i>	51
3.4.	Impresión diagnóstica y diagnóstico	52
4.	MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS DE LAS ENFERMEDADES GENÉTICAS.....	53
4.1.	Clasificación fisiopatológica de las malformaciones congénitas	54
4.1.1.	<i>Defecto o anomalía congénita</i>	54
4.1.2.	<i>Malformación congénita</i>	54
4.1.3.	<i>Disrupción</i>	55
4.1.4.	<i>Displasia</i>	55
4.1.5.	<i>Deformación</i>	55
4.2.	Mutaciones: tipos y consecuencias clínicas.....	55
4.3.	Técnicas moleculares de estudio de enfermedades genéticas	56
4.3.1.	<i>La técnica de reacción en cadena de la polimerasa</i>	56
4.3.2.	<i>Las técnicas de hibridación</i>	57
4.3.3.	<i>Mapeo de restricción</i>	57
4.3.4.	<i>Técnicas de hibridación in situ</i>	58
4.3.5.	<i>Secuenciación por el método de Sanger y la secuenciación automática</i>	58
4.3.6.	<i>Secuenciación genómica global o secuenciación masiva (next generation sequencing)</i>	59
4.3.7.	<i>Arrays de oligonucleótidos (array CGH) y arrays de SNP</i>	60
4.4.	Tipos de pruebas genéticas	61
4.4.1.	<i>Pruebas genéticas de diagnóstico</i>	61
4.4.2.	<i>Pruebas genéticas predictivas</i>	61

4.4.3.	<i>Pruebas genéticas de susceptibilidad</i>	62
4.4.4.	<i>Pruebas farmacogenéticas</i>	62
4.4.5.	<i>Pruebas genéticas poblacionales</i>	62
5.	BASES FISIOPATOLÓGICAS DE LA CITOGENÉTICA Y GENÉTICA MOLECULAR	65
5.1.	Meiosis y reproducción sexual.....	66
5.2.	Mecanismos de la meiosis.....	66
5.2.1.	<i>Meiosis I</i>	66
5.2.2.	<i>Meiosis II</i>	68
5.3.	Recombinación genética y variabilidad.....	69
5.4.	Mecanismos fisiopatológicos de las trisomías.....	69
5.5.	Mecanismos y reordenamientos intracromosómicos.....	70
5.5.1.	<i>Reordenamientos equilibrados</i>	71
5.5.2.	<i>Reordenamientos desequilibrados</i>	73
5.6.	Mecanismos moleculares de patología.....	75
5.6.1.	<i>Mecanismos moleculares de alto impacto</i>	75
5.6.2.	<i>Mecanismos moleculares de mediano impacto</i>	76
5.6.3.	<i>Mecanismos moleculares de bajo impacto</i>	76
5.6.4.	<i>Mecanismos moleculares de impacto modificador</i>	77
5.7.	Mecanismos epigenéticos de patología.....	78
5.7.1.	<i>Imprinting genómico</i>	78
5.7.2.	<i>Disomía uniparental</i>	79
6.	ASESORAMIENTO GENÉTICO	81
6.1.	Asesoramiento genético familiar y poblacional.....	81
6.2.	Recomendaciones generales para el asesoramiento genético.....	82
6.3.	Detección de portadores para el asesoramiento genético.....	83
6.4.	Estimación del riesgo de recurrencia.....	84
6.5.	Interpretación de los resultados en los portadores.....	85
6.6.	Comunicación a los familiares del diagnóstico de un paciente con malformaciones o enfermedades genéticas.....	86
7.	PARTICULARIDADES DEL DIAGNÓSTICO GENÉTICO CARDIOVASCULAR	89
7.1.	Características de las cardiopatías monogénicas.....	89
7.1.1.	<i>Heterogeneidad genética</i>	90
7.1.2.	<i>Penetrancia incompleta</i>	90
7.1.3.	<i>Variabilidad fenotípica</i>	91
7.1.4.	<i>Pleiotropía</i>	91

7.2.	Enfoque diagnóstico	91
7.2.1.	<i>Inicio del estudio</i>	91
7.2.2.	<i>Genotipado de ADN</i>	92
7.2.3.	<i>Genotipado de ARN y estudios de la transcripción</i>	92
7.2.4.	<i>Estudios de dosis génica</i>	92
7.2.5.	<i>Muestra de estudio</i>	93
7.3.	Escenario actual	93
7.3.1.	<i>Evidencia de la asociación</i>	94
7.3.2.	<i>Utilidad del estudio multigénico</i>	96
7.3.3.	<i>Decadencia del modelo monogénico</i>	97
7.4.	Interpretación del estudio	99
7.4.1.	<i>Mecanismo de patogénesis</i>	99
7.4.2.	<i>Clasificación de variantes</i>	100
7.4.3.	<i>Comunicación del resultado</i>	100
8.	ARRITMIAS HEREDITARIAS	103
8.1.	Síndrome de QT largo	103
8.2.	Síndrome de QT corto	109
8.3.	Taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica	110
8.4.	Síndrome de Brugada	113
8.5.	Defectos de la conducción cardíaca	116
8.6.	Muerte súbita cardíaca	120
9.	MIOCARDIOPATÍAS	123
9.1.	Miocardiopatía hipertrófica	124
9.2.	Miocardiopatía dilatada	128
9.3.	Miocardiopatía arritmogénica	134
9.4.	Miocardiopatía restrictiva	137
9.5.	Miocardiopatía no compactada	139
10.	TRASTORNOS DEL TEJIDO CONECTIVO	145
10.1.	Trastornos de las fibras elásticas	145
10.2.	Trastornos de las fibras de colágeno	153
11.	CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS	159
11.1.	Variantes del número de cromosomas	160
11.2.	Variantes de la dosis génica	161
11.3.	Variantes genéticas	166

11.3.1. <i>Transcripción génica</i>	169
11.3.2. <i>Señalización</i>	171
11.3.3. <i>Motilidad y contractilidad</i>	172
11.3.4. <i>Conformación de la cromatina</i>	174
 BIBLIOGRAFÍA	 177