

# *Asesoramiento Genético y Cálculo de Riesgo*

Dr. Luis Vernengo

Departamento de Genética

Facultad de Medicina



## ASESORAMIENTO GENÉTICO

- El asesoramiento genético es un proceso de comunicación relacionado con problemas humanos, que se generan con la presentación de una enfermedad hereditaria en una familia y/o su riesgo de recurrencia.

## ASESORAMIENTO GENÉTICO Y RIESGO DE RECURRENCIA


- Cuando se brinda un asesoramiento genético, es de fundamental importancia que la o las personas que realizan el asesoramiento ayuden al paciente y a su familia en los siguientes aspectos:
- 1). Comprender los hechos médicos relacionados con la enfermedad, inclusive el diagnóstico, la historia natural de la misma y la atención o tratamiento que se encuentra disponible, si es que lo hay.
- 2). Entender cuales son los mecanismos hereditarios por los cuales se produce el padecimiento y el riesgo de recurrencia que ésta tiene en familiares específicos.

## ASESORAMIENTO GENÉTICO Y RIESGO DE RECURRENCIA

- 3. Conocer cuales son las diversas opciones encaminadas a evitar la recurrencia.
- 4. Elegir el curso de acción que el o los consultantes consideren apropiados de acuerdo a los riesgos y a las metas de la familia, y actuar de acuerdo con esa decisión.
- 5. Realizar la mejor adaptación posible del o de los individuos afectados y determinar el riesgo de recurrencia que la enfermedad tiene para los otros miembros de la familia.




## ***Problemas frecuentes***

- Enf. monogénicas, confirmadas o sospechadas.
  - Enf. multifactoriales, confirmadas o sospechadas.
  - Alteraciones cromosómicas, diagnosticadas en el paciente o en un familiar.
  - Rasgo anormal o estado de portador identificado por programa de detección.
  - Diagnóstico prenatal por edad materna u otras causas.
- 




## ***Problemas frecuentes***

- Antecedentes familiares de RM u otras afecciones neurológicas.
  - Consanguinidad.
  - Fracaso de la reproducción: esterilidad, abortos espontáneos o muertes fetales repetidas.
  - Riesgos en uniones de individuos que padecen la misma invalidez: ceguera, sordera, enanismo...
  - Exposición a agentes teratógenos.
- 



## ***Enfermedades de alto costo***

- **Fracaso en la reproducción**
  - **Muerte prematura**
  - **Discapacidad social (RM, invalidez, etc)**
  - **Las monogénicas y cromosómicas, se presentan primariamente en la edad pediátrica;<10% de monogénicas aparecen después de la pubertad y 1% después del período reproductivo**
  - **Las multifactoriales son muy frecuentes.**
- 



## ***Etapas del Asesoramiento Genético***

### Preevaluación

**Motivo de canalización**

**Anamnesis**

**Obtención de información de historia familiar**

**Trazado de la genealogía**

**Examen**

**Exámenes de lab. (y de familiares si indicado)**

### Dg. clínico y manejo

**Paciente, c/s otros familiares**





## ***Historia Clínica***

### **Anamnesis**

#### **Antecedentes familiares**

RM/fracaso escolar, enf. neurol., psiq., otras, consanguinidad, endogamia

Nivel educacional, profesión, medio social de los padres

#### **Antecedentes personales**

Emb., parto, per. neonatal, desarrollo, crecim., enfermedades

### **Examen**

#### **Búsqueda de elementos de orientación diagnóstica**

Cutáneos, dismorfias, oculares, malf. múltiples, ex.neurológico


### **Exámenes paraclínicos**

Imagenológicos, moleculares, cromosómicos, metabólicos, otros



## ***Etapas del Asesoramiento Genético***

### Asesoramiento genético

- **Naturaleza y consecuencias de la enfermedad**
  - **Estimación de riesgo/s de recurrencia, basada en diagnóstico, genealogía, resultados**
  - **Información y discusión de diversas opciones que posibilitan modificación de consecuencias: (adopción, donante de esperma, de ovocitos)**
  - **Formas de prevención de recurrencia (dg. pre natal, preimplantacional, presintomático y asesoramiento)**
  - **Elección del curso de acción**
  - **Adaptación del paciente**
- 




## ***Etapas del Asesoramiento Genético***

### Seguimiento


**Pase a especialistas, equipo interdisciplinario, grupos de apoyo**

**Asesoramiento clínico continuo si está indicado**

**Apoyo continuado de asesoramiento genético si está indicado**



## ***Control a largo plazo***

- Archivo adecuado para asesorar en cualquier momento a un miembro de una familia.
  - Banco de ADN.
  - En sujetos portadores de traslocación cromosómica, con gonosomopatía, con estados de intersexualidad o con RM, se recomienda que el manejo del problema de fertilidad se inicie a edad más temprana, desde la adolescencia.
  - Confirmación en edad adulta del dg.de heterocigiosidad en hermanos de pacientes con enf.AR o lig.XR y/o asesoramiento a futuros conyuges.
- 

## DETERMINACIÓN DE RIESGO DE RECURRENCIA

### ARREGLOS

- Se llaman arreglos de  $m$  elementos tomados de  $n$  en  $n$  a los grupos que puedan formarse con  $m$  elementos tomándolos de  $n$  en  $n$  de modo que dicho grupo difiera entre si en el orden de colocación de sus elementos o por lo menos en un elemento

- $A_n^m = m! / (m-n)!$

- ¿De cuántas maneras se pueden sentar 4 personas en 6 sillas?

- $A(6,4) = 6! / (6-4)! = 6 \times 5 \times 4 \times 3 \times 2! / 2! = 360$

## DETERMINACIÓN DE RIESGO DE RECURRENCIA

### PERMUTACIONES

- Se llaman permutaciones de  $m$  elementos a los grupos que puedan formarse con ese  $m$  elementos de modo que dicho grupo difiera entre si por lo menos en un elemento

- Con 5 jugadores ¿De cuántas maneras se pueden disponer un equipo de basquetbol?

- $P = 5! = 1 \times 2 \times 3 \times 4 \times 5 = 120$

## DETERMINACIÓN DE RIESGO DE RECURRENCIA

### COMBINACIONES

- Se llaman combinaciones de  $m$  elementos tomados de  $n$  en  $n$  a los grupos que puedan formarse con  $m$  elementos tomándolos de  $n$  en  $n$  de modo que dichos grupos difieran entre sí por lo menos en un elemento

- $C_n^m = \frac{m!}{(m-n)! n!}$

- Con 10 doctores ¿cuántas guardias de diferentes de 4 médicos pueden formarse y ,en cuántas entrará un mismo doctor?

## DETERMINACIÓN DE RIESGO DE RECURRENCIA

- $C_n^m = \frac{m!}{(m-n)! n!}$

- $C_4^{10} = \frac{10!}{(10-4)! 4!}$

- $C_4^{10} = \frac{10!}{6! 4!}$

- $C_4^{10} = \frac{10 \times 9 \times 8 \times 7 \times 6!}{6! 4!}$

- $C_4^{10} = \frac{10 \times 9 \times 8 \times 7}{4 \times 3 \times 2}$

- $C_4^{10} = 210$

- Se podrán formar 210 guardias

## DETERMINACIÓN DE RIESGO DE RECURRENCIA

•  $C^{10-1}_{4-1} = C^9_3 = 9! / 6! 3!$

•  $C^9_3 = 9 \times 8 \times 7 \times 6! / 6! 3!$

•  $C^9_3 = 9 \times 8 \times 7 / 3 \times 2$

•  $C^9_3 = 84$

• Un mismo doctor entrará 84 veces

## DETERMINACIÓN DE RIESGO DE RECURRENCIA

### TEORÍA DE PROBABILIDAD

#### Herencia Autosómica Dominante

	A	a		A	a
a	Aa	aa	A	AA	Aa
a	Aa	aa		Aa	aa
	A	a		A	A
A	AA	Aa	a	Aa	Aa
A	AA	Aa		Aa	Aa

## DETERMINACIÓN DE RIESGO DE RECURRENCIA

### TEORÍA DE PROBABILIDAD

**Herencia Autosómica Recesiva**

	A	a
A	AA	Aa
a	Aa	aa

	A	a
a	Aa	aa
a	Aa	aa

	A	A
a	Aa	Aa
a	Aa	Aa

## DETERMINACIÓN DE RIESGO DE RECURRENCIA

$$(p + q)^2 = p^2 + 2pq + q^2$$

$$p = q = 1/2$$

$$p^2 = \text{families of 2 boys} = 1/4$$

$$2pq = \text{families of 1 boy and 1 girl} = 1/2$$

$$q^2 = \text{families of 2 girls} = 1/4$$

## DETERMINACIÓN DE RIESGO DE RECURRENCIA

$$(p + q)^3 = p^3 + 3p^2q + 3pq^2 + q^3$$

$$p^3 = \text{families of 3 boys} = (1/2)^3 = 1/8$$

$$3p^2q = \text{families of 2 boys, 1 girl} = 3(1/2)^2(1/2) = 3/8$$

$$3pq^2 = \text{families of 1 boy, 2 girls} = 3(1/2)(1/2)^2 = 3/8$$

$$q^3 = \text{families of 3 girls} = (1/2)^3 = 1/8$$

## DETERMINACIÓN DE RIESGO DE RECURRENCIA

- NIÑO NIÑO NIÑO  
NIÑO NIÑO NIÑA  
NIÑO NIÑA NIÑO  
NIÑO NIÑA NIÑA  
NIÑA NIÑO NIÑO  
NIÑA NIÑO NIÑA  
NIÑA NIÑA NIÑO  
NIÑA NIÑA NIÑA

## DETERMINACIÓN DE RIESGO DE RECURRENCIA

### ● BINOMIO DE NEWTON

$$● (p+q)^n = \sum_{n=0}^m C^m_n p^{m-n} q^n$$

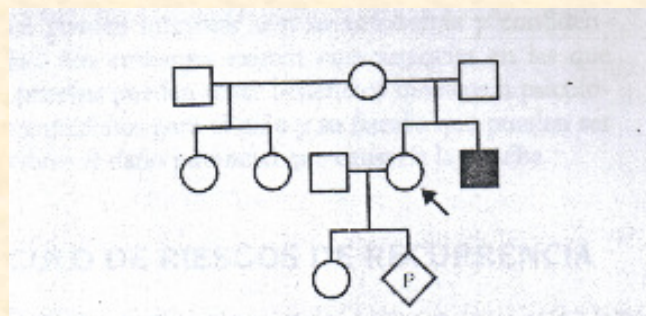
- El temblor esencial es una enfermedad AD. En una familia de 4 hijos ¿cuál es la probabilidad que 2 estén afectados y 2 sean sanos?

$$● C^4_2 (1/2)^2 (1/2)^2$$

+=

## DETERMINACIÓN DE RIESGO DE RECURRENCIA

- Paciente que consulta para determinar el retraso del desarrollo del hermano. ¿Qué asesoramiento le daría usted?





## DETERMINACIÓN DE RIESGO DE RECURRENCIA

### PROBABILIDADES COMBINADAS.

Se dice que dos o mas eventos son independientes, cuando la presencia o ausencia de alguno de ellos no altera las probabilidades de que se presente cualquiera de los otros.


Cuando dos eventos independientes suceden con las probabilidades P y Q respectivamente, entonces la probabilidad de presentación de ambos es  $P \times Q$ . Es decir, la probabilidad combinada es el producto de las probabilidades de los eventos independientes.



## DETERMINACIÓN DE RIESGO DE RECURRENCIA

### EJEMPLO:

Si lanzamos una moneda al aire,  $p = \frac{1}{2}$  es la probabilidad de que salga cara, y  $q = \frac{1}{2}$  la probabilidad de que salga número. En dos lanzamientos, la probabilidad de que salga cara dos veces es  $p \times p = \frac{1}{2} \times \frac{1}{2} = \frac{1}{4}$



## DETERMINACIÓN DE RIESGO DE RECURRENCIA

- Eventos mutuamente excluyentes, son aquellos en el que el acontecimiento de uno de ellos excluye la presencia de los demás, indicando que se debe hacer la suma de las probabilidades.

### EJEMPLO:

En dos lanzamientos de una moneda, hay dos maneras de obtener una cara y un número.

## DETERMINACIÓN DE RIESGO DE RECURRENCIA

### EJEMPLO:

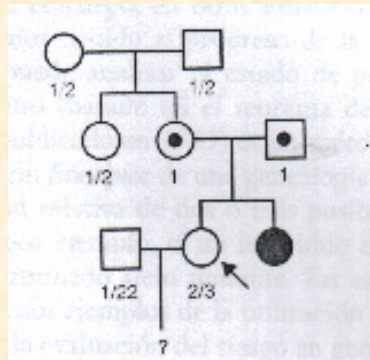
En dos lanzamientos de una moneda, hay dos maneras de obtener una cara y un número.

	Primer lanzamiento	Segundo lanzamiento	Probabilidad
Primer alternativa	Cara (p)	Número (q)	pq
Segunda alternativa	Número (q)	Cara (p)	qp
Probabilidad combinada			2pq

$p=q= \frac{1}{2}$  de aquí la probabilidad combinada es igual  $2 \times \frac{1}{2} \times \frac{1}{2} = \frac{1}{2}$

## DETERMINACIÓN DE RIESGO DE RECURRENCIA

- Estimación de riesgos mendelianos en asesoramiento genético. La hermana de la consultante tiene un trastorno autosómico recesivo. ¿Cuál es el riesgo de tener un hijo afectado?



## DETERMINACIÓN DE RIESGO DE RECURRENCIA

### TEOREMA DE BAYES.

- La probabilidad a priori de que un evento se ocurra es:  $P(C)$
- La probabilidad a priori de que un evento no ocurra es:  $P(NC)$
- La probabilidad de que ocurra O si C ocurre es igual a  $P(O|C)$
- La probabilidad condicional de una observación O si C no ocurre es igual a  $P(O|NC)$ , entonces la probabilidad conjunta de que un evento C dado que se observó O es igual

$$\frac{P(C) \times P(O|C)}{[P(C) \times P(O|C)] + [P(NC) \times P(O|NC)]}$$

## DETERMINACIÓN DE RIESGO DE RECURRENCIA

	OCURRE EL EVENTO C	NO OCURRE EL EVENTO C
Probabilidad a priori	$P(C)$	$P(NC)$
Probabilidad condicional	$P(O C)$	$P(O NC)$
Probabilidad conjunta	$P(C) \times P(O C)$	$P(NC) \times P(O NC)$

## DETERMINACIÓN DE RIESGO DE RECURRENCIA

- La probabilidad posterior que un evento C ocurra es igual

$$\frac{P(C) \times P(O|C)}{[P(C) \times P(O|C)] + [P(NC) \times P(O|NC)]}$$

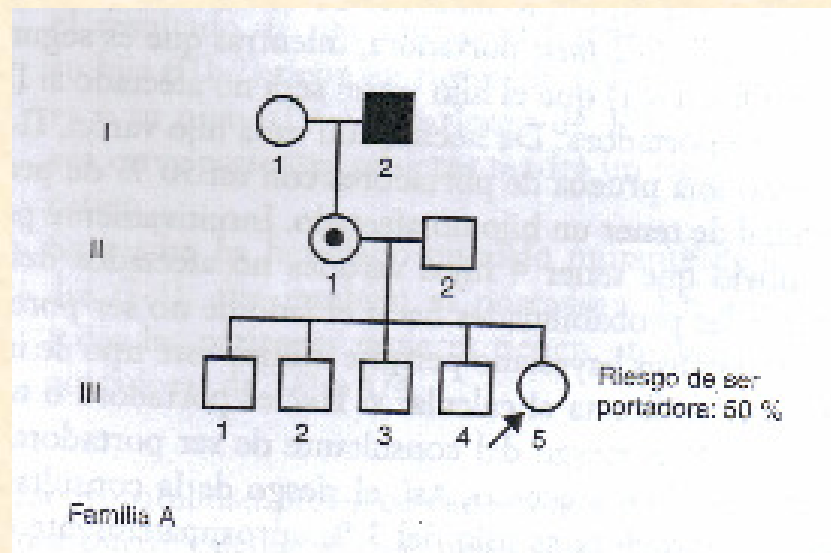
$$[P(C) \times P(O|C)] + [P(NC) \times P(O|NC)]$$

- La probabilidad posterior que un evento C no ocurra es igual

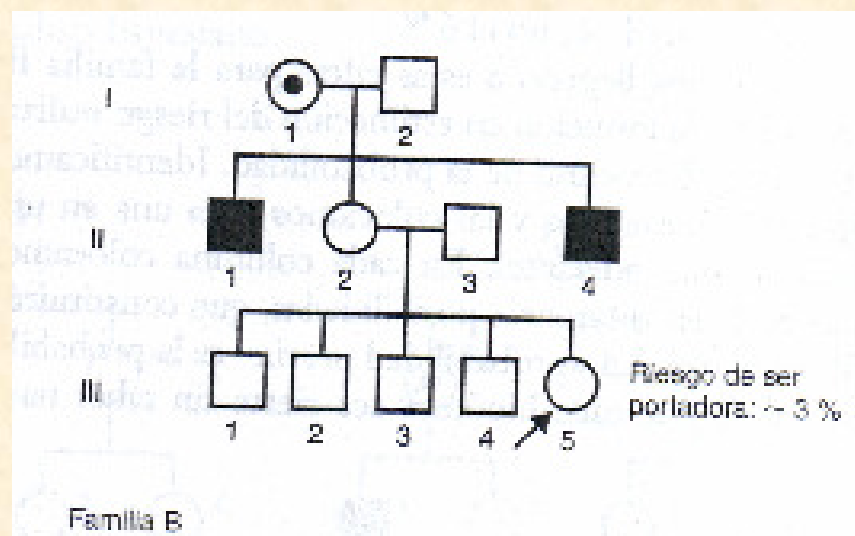
$$\frac{P(NC) \times P(O|NC)}{[P(C) \times P(O|C)] + [P(NC) \times P(O|NC)]}$$

$$[P(C) \times P(O|C)] + [P(NC) \times P(O|NC)]$$

## DETERMINACIÓN DE RIESGO DE RECURRENCIA



## DETERMINACIÓN DE RIESGO DE RECURRENCIA



## DETERMINACIÓN DE RIESGO DE RECURRENCIA

	LA CONSULTANTE ES PORTADORA	LA CONSULTANTE NO ES PORTADORA
Probabilidad a priori	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$
Probabilidad condicional	$\frac{1}{2} \times \frac{1}{2} \times \frac{1}{2} = \frac{1}{8}$	1
Probabilidad conjunta	$\frac{1}{16}$	$\frac{1}{2}$

## DETERMINACIÓN DE RIESGO DE RECURRENCIA

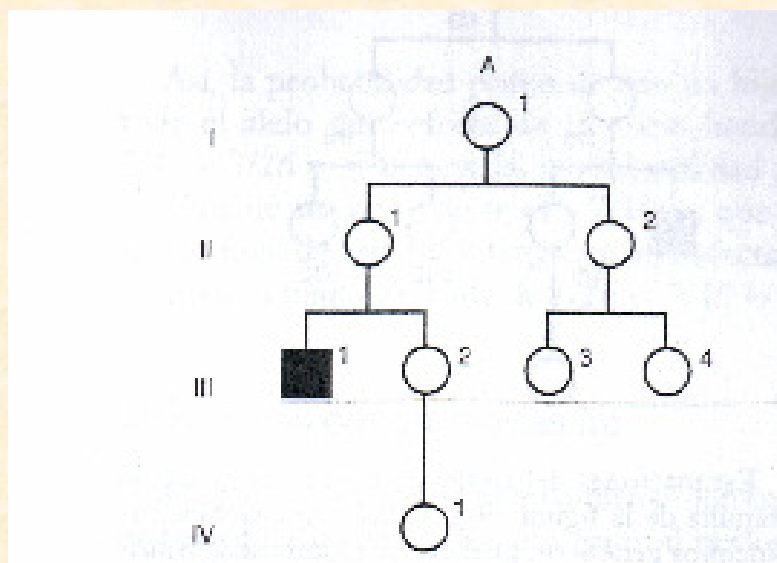
- La probabilidad posterior que la consultante sea portadora es igual  $\frac{1}{16} / (\frac{1}{16} + \frac{1}{2}) = \frac{1}{9}$

La probabilidad que la consultante no sea portadora es igual  $\frac{1}{2} / (\frac{1}{16} + \frac{1}{2}) = \frac{8}{9}$

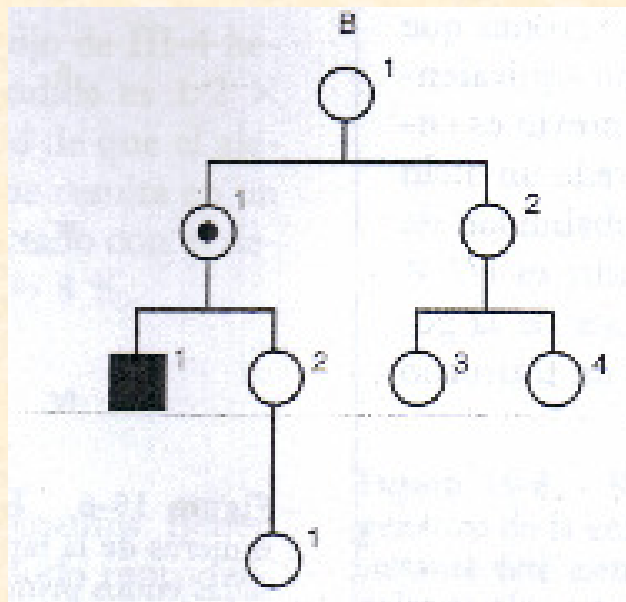
## DETERMINACIÓN DE RIESGO DE RECURRENCIA

	Hipótesis 1 <i>II-2 es portadora</i>	Hipótesis 2 <i>II-2 NO es portadora</i>
Probabilidad previa	1/2	1/2
Probabilidad condicional	$(1/2)^4 = 1/16$	1
Probabilidad conjunta	$1/2 \times 1/16 = 1/32$	$1/2 \times 1 = 1/2$
Probabilidad posterior	$\frac{1/32}{1/32 + 1/2} = 1/17$	$\frac{1/2}{1/32 + 1/2} = 16/17$

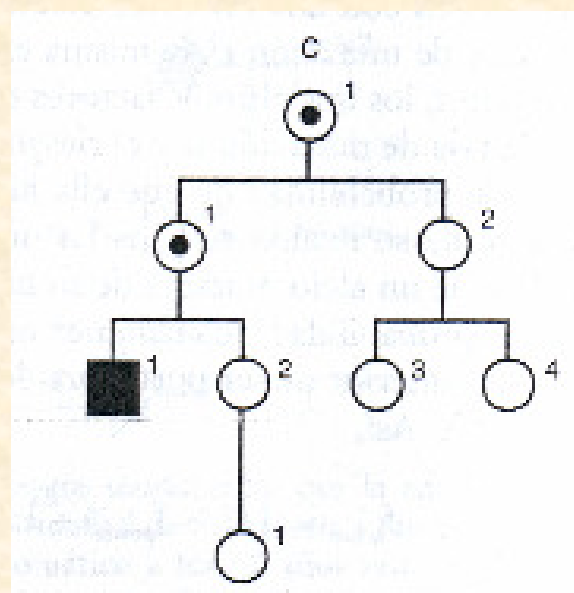
## DETERMINACIÓN DE RIESGO DE RECURRENCIA



## DETERMINACIÓN DE RIESGO DE RECURRENCIA



## DETERMINACIÓN DE RIESGO DE RECURRENCIA



## DETERMINACIÓN DE RIESGO DE RECURRENCIA

### Cálculos bayesianos para madres de casos aislados de trastornos letales ligados al X

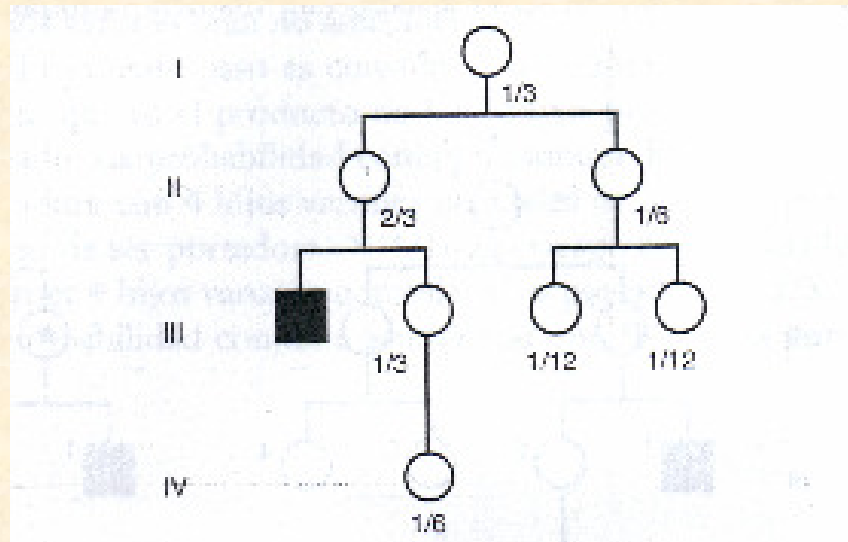
	Hipótesis 1 <i>II-2 es portadora</i>	Hipótesis 2 <i>II-2 NO es portadora</i>
Probabilidad previa	$4\mu$	$1 - 4\mu \approx 1$
Probabilidad condicional	$1/2$	$\mu$
Probabilidad conjunta	$4\mu \times 1/2 = 2\mu$	$1 \times \mu$
Probabilidad posterior	$\frac{2\mu}{2\mu + \mu} = 2/3$	$\frac{\mu}{2\mu + \mu} = 1/3$

## DETERMINACIÓN DE RIESGO DE RECURRENCIA

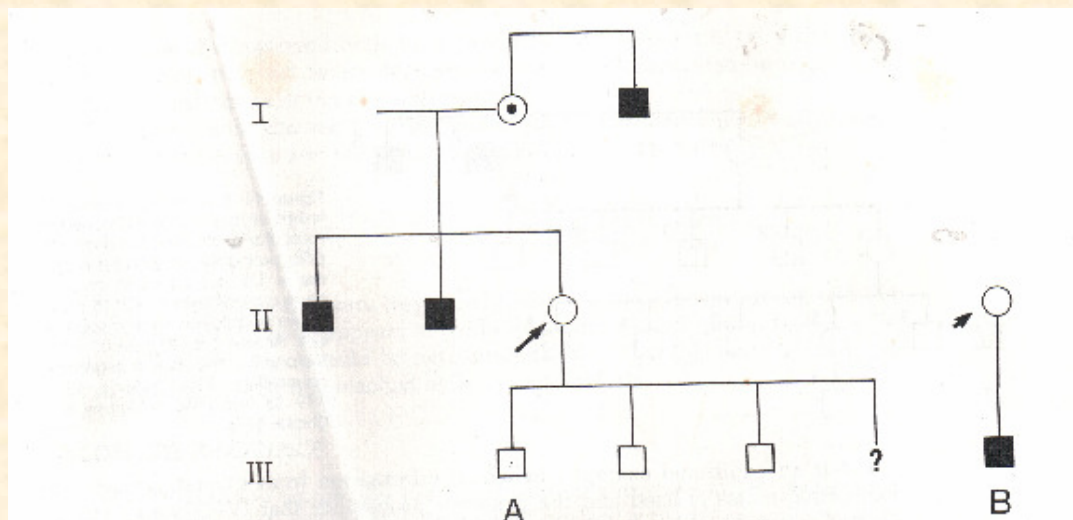
### Cálculos bayesianos para abuelas de casos aislados de trastornos letales ligados al X

	Hipótesis 1 <i>II-2 es portadora</i>	Hipótesis 2 <i>II-2 NO es portadora</i>
Probabilidad previa	$4\mu$	$1 - 4\mu \approx 1$
Probabilidad condicional	$1/4$	$2\mu$
Probabilidad conjunta	$4\mu \times 1/4 = \mu$	$1 \times 2\mu$
Probabilidad posterior	$\frac{\mu}{2\mu + \mu} = 1/3$	$\frac{2\mu}{2\mu + \mu} = 2/3$

## DETERMINACIÓN DE RIESGO DE RECURRENCIA



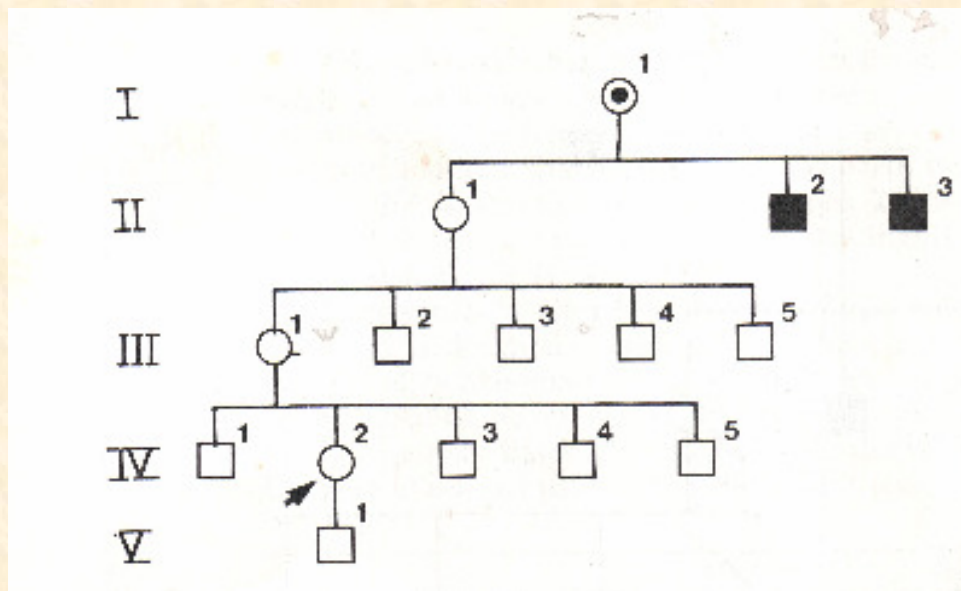
## DETERMINACIÓN DE RIESGO DE RECURRENCIA



## DETERMINACIÓN DE RIESGO DE RECURRENCIA

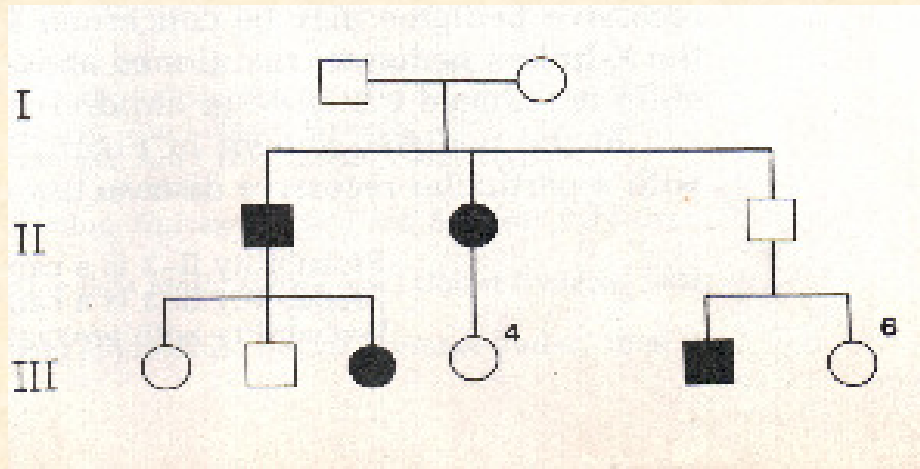
	II-3 a Carrier	II-3 Not a Carrier
Prior probability	$1/2$	$1/2$
Conditional probability	$1/8$	1
Joint probability	$1/16$	$1/2$
Posterior probability	$1/9$	$8/9$

## DETERMINACIÓN DE RIESGO DE RECURRENCIA



## DETERMINACIÓN DE RIESGO DE RECURRENCIA

### PENETRANCIA INCOMPLETA



## DETERMINACIÓN DE RIESGO DE RECURRENCIA

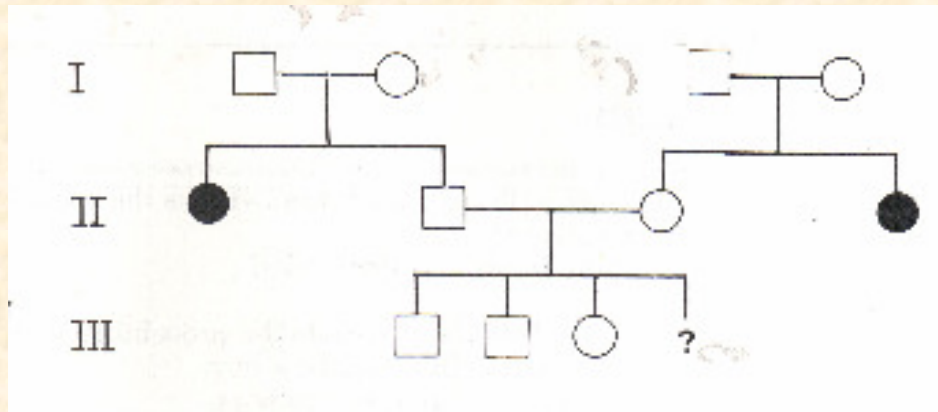
### PENETRANCIA INCOMPLETA

	Heterozygous	Normal
Probability of III-4's genotype	1/2	1/2
Conditional probability of her normal phenotype	6/10	1
Joint probability	3/10	5/10
Posterior probability	3/8	
Probability of III-4's child's genotype	3/16	13/16
Conditional probability child's phenotype will be abnormal	4/10	~0
Joint probability	12/160 = 0.075	~0

Thus, the chance that III-4 will have a child with the split-hand deformity is 7.5 percent.

## DETERMINACIÓN DE RIESGO DE RECURRENCIA

### AUTOSÓMICO RECESIVO



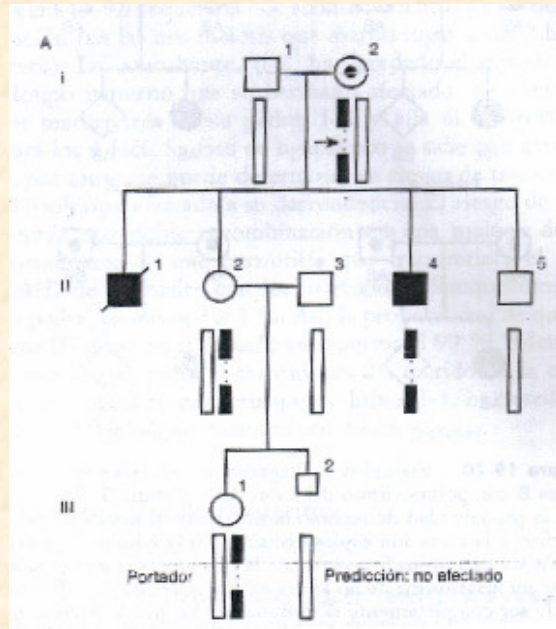
## DETERMINACIÓN DE RIESGO DE RECURRENCIA

### AUTOSÓMICO RECESIVO

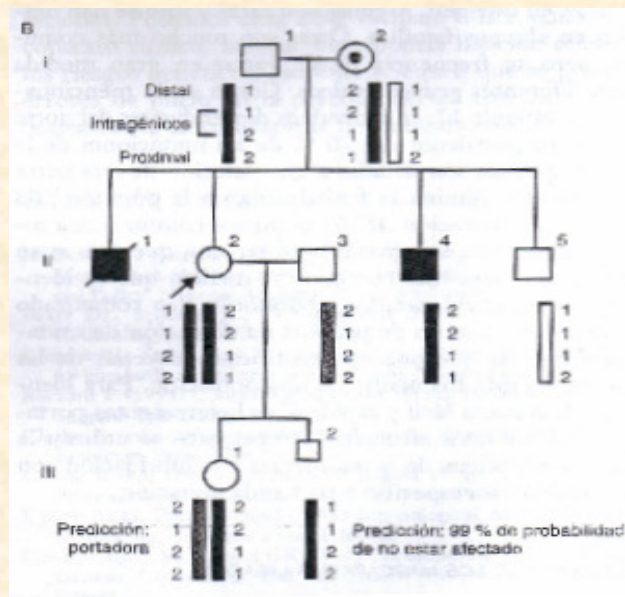
Probability II-2 is a carrier =  $2/3$   
 Probability II-3 is a carrier =  $2/3$   
 Probability both are carriers =  $2/3 \times 2/3 = 4/9$

	Both Carriers	Not Both Carriers
Prior risk for parents	$4/9$	$5/9$
Conditional probability (3 normal children)	$(3/4)^3$	1
Joint probability	$3/16 = 0.19$	$5/9 = 0.56$
Relative probability	$\frac{0.19}{0.75} = 0.25$	$\frac{0.56}{0.75} = 0.75$

## DETERMINACIÓN DE RIESGO DE RECURRENCIA

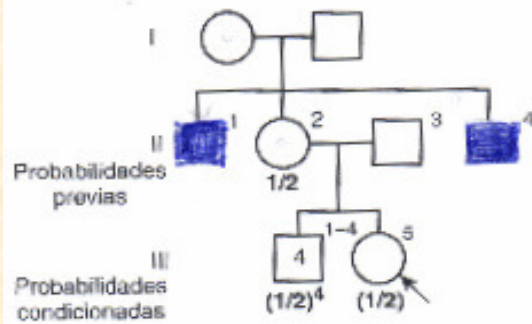


## DETERMINACIÓN DE RIESGO DE RECURRENCIA



## DETERMINACIÓN DE RIESGO DE RECURRENCIA

A. II-2 es portadora, pero la consultante no heredó el alelo mutante

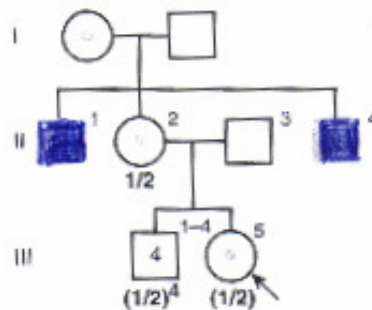


Probabilidades conjuntas  $1/2 \times (1/2)^4 \times 1/2 = 1/64$

Probabilidades posteriores  $\frac{1/64}{1/64 + 1/64 + 1/2} = 1/34$

## DETERMINACIÓN DE RIESGO DE RECURRENCIA

B. II-2 es portadora, y la consultante heredó el alelo mutante

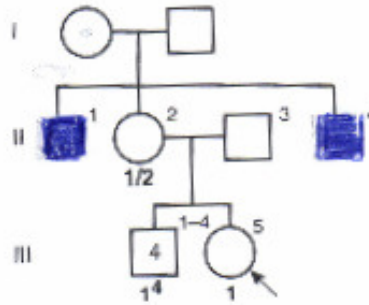


$1/2 \times (1/2)^4 \times 1/2 = 1/64$

$\frac{1/64}{1/64 + 1/64 + 1/2} = 1/34$

## DETERMINACIÓN DE RIESGO DE RECURRENCIA

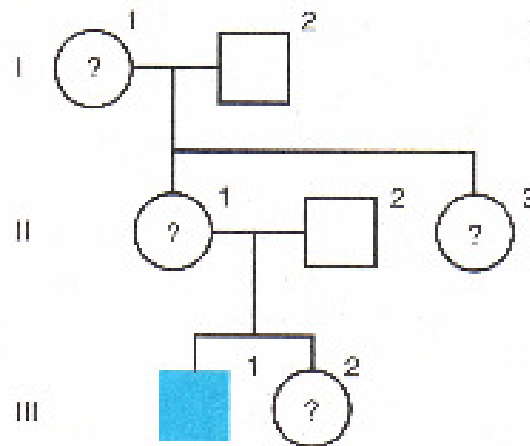
C. II-2 no es portadora, de manera que la consultante no puede presentar el alelo mutante por vía hereditaria



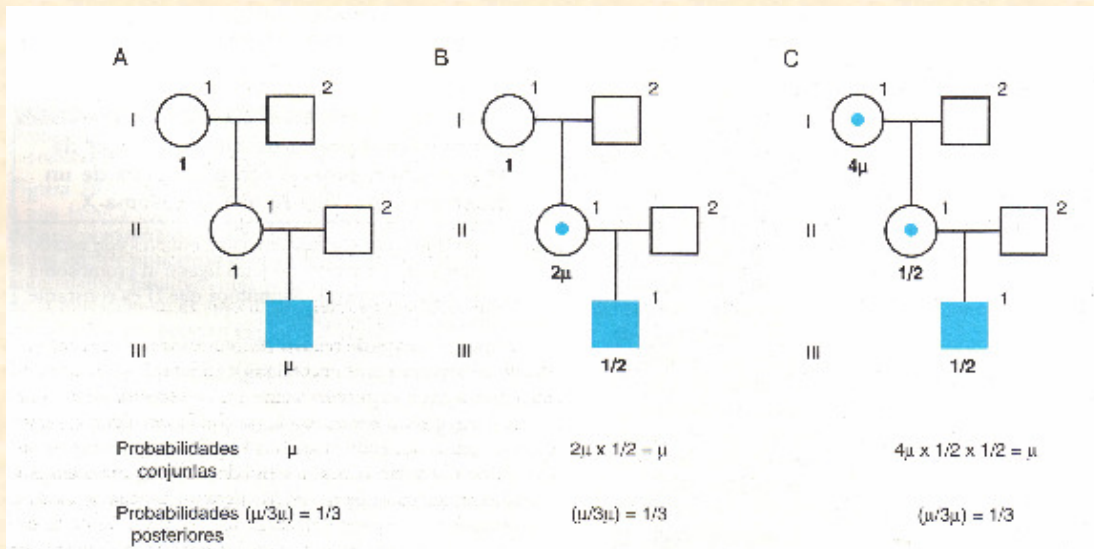
$$1/2 \times 1/4 \times 1 = 1/8$$

$$\frac{1/8}{1/64 + 1/64 + 1/8} = 16/17$$

## DETERMINACIÓN DE RIESGO DE RECURRENCIA



## DETERMINACIÓN DE RIESGO DE RECURRENCIA



## DETERMINACIÓN DE RIESGO DE RECURRENCIA


### CONSANGUINIDAD

- Se define el **coeficiente de parentesco (R)** de dos individuos A y B, como la probabilidad que un gen tomado al azar del individuo A, sea idéntico por descendencia a un gen del mismo locus tomado al azar, del individuo B. Este coeficiente mide la relación de parentesco que hay entre los individuos y representa el porcentaje de alelos en todos los loci que dos miembros de una familia comparten.



## DETERMINACIÓN DE RIESGO DE RECURRENCIA

### CONSANGUINIDAD

- Se define el **coeficiente de consanguinidad (F)** como la probabilidad que dos genes, que un individuo tiene en un locus dado, sean idénticos por descendencia. Es también la proporción de loci en los que una persona es homocigota por descendencia.
- 



## DETERMINACIÓN DE RIESGO DE RECURRENCIA

### CONSANGUINIDAD

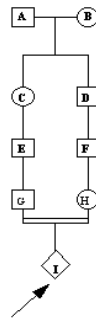
$\sum_{i=1}^t x_i = r$  rutas. De donde sale que:

$$F = 1/2 (2^{-m_1} + 2^{-m_2} + \dots + 2^{-m_r}) = 1/2 \sum_{i=1}^r 2^{-m_i} = 1/2 \sum_{i=1}^r (1/2)^{m_i} \quad (1)$$

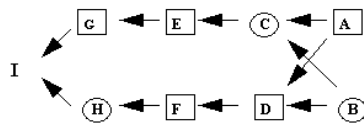
$$F = \frac{1}{2} R \Rightarrow R = 2 F \quad (2)$$


# DETERMINACIÓN DE RIESGO DE RECURRENCIA

## CONSANGUINIDAD



Transformamos el árbol genealógico a un diagrama tipo flecha para poder analizarlo mejor.



# DETERMINACIÓN DE RIESGO DE RECURRENCIA

## CONSANGUINIDAD

Los caminos entre G y H son dos:

$$G \rightarrow E \rightarrow C \rightarrow A \rightarrow D \rightarrow F \rightarrow H$$

$$G \rightarrow E \rightarrow C \rightarrow B \rightarrow D \rightarrow F \rightarrow H$$

$$F = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^r 2^{-m}$$

$$F = \frac{1}{2} \sum_1^2 2^{-6} = \frac{1}{2} [(1/2)^6 + (1/2)^6] = \frac{1}{2} (1/64 + 1/64) = 1/64$$

$$R = 2 F$$