

DIAGNÓSTICO GENÉTICO PARA ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS. UN IMPORTANTE DESAFÍO PARA CHILE

GENETIC TESTING FOR NEURODEGENERATIVE DISEASES: A GREAT CHALLENGE FOR THE MEDICINE IN CHILE

DR. MARCELO MIRANDA C. (1), LEONOR BUSTAMANTE C. MD, PhD (2)

(1) Unidad de Parkinson, Trastornos del Movimiento y Demencias, Departamento Neurología. Clínica Las Condes. Chile

(2) Instituto de Ciencias Biomédicas, Programa de Genética Humana, Departamento de Psiquiatría y Salud Mental Norte. Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

Email: marcelo.miranda@clinicalascondes.cl

RESUMEN

En esta revisión se analizan las características hereditarias de las principales condiciones neurodegenerativas (demencias tipo Alzheimer y frontotemporal, enfermedad de Parkinson y otros cuadros como la enfermedad de Huntington). Se hace énfasis en la necesidad de contar con exámenes genéticos de confirmación diagnóstica en estos cuadros, lo que constituye una falencia en nuestro medio. Disponer de estos recursos diagnósticos permite una mejor aproximación al paciente, estableciendo un diagnóstico más certero, un pronóstico con más base y una asesoría genética adecuada. La implementación de una terapia efectiva para cada cuadro, estará basada en un futuro próximo en un diagnóstico más preciso de la condición del paciente y para esto los estudios genéticos son una herramienta muy importante de la que dispone el clínico, además de estudios de imágenes y de laboratorio con otros marcadores humores.

Palabras clave: Demencia, Parkinson, enfermedades neurodegenerativas, genética.

SUMMARY

In the present article we review the inheritance of relevant neurodegenerative disorders (Alzheimer's disease, fronto-temporal dementia, Parkinson's

disease and Huntington's disease). We highlight the relevance of molecular diagnosis technologies, which are currently unavailable in our country. These resources allow providing better patient care with a more reliable diagnosis and prognosis, as well as an opportunity for genetic counseling. In the near future, therapies will be focused on specific disease mechanisms, and therefore accurate diagnosis will be essential.

Key words: Dementia, Parkinson disease, neurodegenerative disease, genetics.

CONSIDERACIONES GENERALES

La mayoría de los casos de demencias, incluyendo la enfermedad de Alzheimer (EA) y la demencia fronto-temporal (DFT), así como de síndromes parkinsonianos se presentan en personas sin antecedentes familiares, es decir, son casos esporádicos, cuya causa es multifactorial y poligénica. Por otra parte, los pacientes que tienen antecedentes en familiares de primer grado, o que debutan con síntomas en edades tempranas corresponden a una forma de presentación de cuadros neurodegenerativos que orienta hacia un síndrome de causa genética.

Otros trastornos neurodegenerativos que tienen una herencia monogénica son la enfermedad de Huntington (EH),

ataxias cerebelosas autosómico dominantes y recesivas, otros coreas como neuroacantocitosis y neuroferritinopatías, entre muchos otros cuadros neurológicos.

En los cuadros de inicio temprano, el deterioro cognitivo puede ser el síntoma cardinal o asociarse a otras manifestaciones clínicas prominentes, tales como trastornos del movimiento, manifestaciones psiquiátricas, ataxia, enfermedad de motoneurona o migraña. De cualquier forma, debido al menor índice de sospecha en individuos jóvenes, existe una mayor probabilidad de atribuir erróneamente las manifestaciones a un trastorno mental, retrasando el diagnóstico.

Las manifestaciones clínicas de estas enfermedades se superponen, por lo que la anamnesis, examen físico y exámenes de apoyo no bastan para establecer el diagnóstico definitivo. Ello requeriría la identificación de mutaciones causales en el afectado o portador. El diagnóstico molecular en etapas tempranas o presintomáticas tiene muchas aplicaciones relevantes (1).

Si bien no existen intervenciones que permitan prevenir la aparición de una de estas enfermedades o curarlas, el diagnóstico preciso favorece una mejor planificación de los cuidados que el afectado requerirá. Esto es de gran relevancia para la calidad de vida de las familias.

Por otra parte, existe una tendencia creciente entre familiares de pacientes con enfermedades neurodegenerativas a interesarse por identificar su estatus de portadores. Ello les permitiría tomar decisiones reproductivas, implementar medidas que permitan retrasar la aparición de los síntomas y establecer un diagnóstico precoz. Se ha establecido que contar con el diagnóstico de una enfermedad neurodegenerativa heredable tiene beneficios emocionales al reducir la ansiedad asociada a la incertidumbre y al proveer información necesaria para la toma de decisiones (2).

Los ensayos clínicos para fármacos que pudieran beneficiar a los pacientes requieren la evaluación del efecto en una muestra de pacientes con una misma condición, ya que los mecanismos fisiopatológicos del deterioro son diferentes entre ellas. Actualmente están en evaluación terapias gen-específicas por lo que el diagnóstico preciso cobrará cada vez más importancia práctica (3). La identificación de portadores es relevante para el desarrollo de ensayos clínicos en etapas en las que el daño celular propio de las enfermedades aun no está instalado. Por ejemplo, en el último año se inició la administración de potenciales modificadores de la expresión de la huntingtina mutante (proteína alterada en EH) en individuos portadores asintomáticos de la mutación

y quienes tarde o temprano desarrollarían la -hasta ahora letal- enfermedad.

A nivel de investigación básica, los hallazgos en pacientes con formas familiares de estas enfermedades han contribuido a expandir el conocimiento de los mecanismos involucrados en las formas esporádicas. Es el caso de la identificación del rol de synucleína y LRRK2 en la enfermedad de Parkinson (EP).

En la actualidad, se encuentran disponibles en el mercado exámenes para identificar mutaciones causales de las patologías de interés. Ellos se basan en técnicas de secuenciación de última generación que pueden enfocarse en el análisis de un gen (por ejemplo, para el diagnóstico de EH), en un grupo de genes asociados a una misma enfermedad (por ejemplo, EA, DFT), o a un grupo amplio de enfermedades (por ejemplo, panel de demencias por medio de secuenciación de última generación). La secuenciación masiva, con cobertura de exoma completo o genoma completo, suele no estar indicada debido a que la mayoría de los casos son explicados por algunas de las mutaciones cubiertas por los paneles disponibles, y por el alto número de hallazgos inespecíficos que pueden surgir de este tipo de estudios (1). El tipo de examen a solicitar depende del tipo de síntomas del paciente y eventuales familiares afectados y del número de genes conocidos para los diagnósticos presuntivos.

En Chile en la actualidad el diagnóstico molecular de algunas enfermedades monogénicas se realiza para casos individuales. Si bien las condiciones estudiadas con mayor interés son los trastornos del desarrollo (4), también se han reportado algunos casos de enfermedades neurodegenerativas en que se ha confirmado la sospecha diagnóstica (5-9). Sin embargo, la disponibilidad de centros y profesionales para efectuar la asesoría genética, así como para realizar las técnicas de biología molecular, el análisis bioinformático y la interpretación de los resultados, está lejos de cumplir las necesidades de la población chilena (10). El contar con estos servicios en nuestro medio mejoraría la atención ofrecida a los pacientes y familias de nuestro país. Es esperable que, al menos en una etapa inicial, los costos de las técnicas de biología molecular sean mayores que en el extranjero debido a que dichas técnicas han sido optimizadas para grandes cantidades de muestras. Sin embargo, habría una ventaja clara en cuanto a los riesgos de pérdida de trazabilidad de la muestra o de brechas en la confidencialidad de los datos. Estos estudios no están cubiertos por las aseguradoras de salud, y para enfrentar esta brecha en el acceso a los servicios es imprescindible que sean realizados en nuestro país.

Más fundamental aún, desarrollar localmente estas herramientas permitiría efectuar el proceso diagnóstico en

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3829946>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3829946>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)