

# Estudios genéticos en pacientes asintomáticos a demanda de la familia

## Family demand for genetic testing in asymptomatic minors

Ignacio Díez López, Grupo De Trabajo De Etica - SEEP\*

*Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario de Álava, OSI ARABA. Vitoria-Gasteiz, Álava*

\*Grupo Formado por:

Ignacio Díez López<sup>1</sup>, Ana Dolores Alcalde de Alvare<sup>2</sup>, María Alija Merillas<sup>3</sup>, Lidia Castro Feijóo<sup>4</sup>, María Chueca Guindulain<sup>5</sup>, M<sup>a</sup> del Carmen De Mingo Alemany<sup>6</sup>, María de los Ángeles Donoso Sanz<sup>7</sup>, Gertrudis Martí Aromir<sup>8</sup>, Isolina Riaño Galán<sup>9</sup>.

<sup>1</sup> Servicio de Pediatría, Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario de Álava, OSI ARABA, Álava

<sup>2</sup> Servicio de Pediatría. Hospital Infanta Sofía, Madrid

<sup>3</sup> Servicio de Pediatría, CUN, Madrid

<sup>4</sup> Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, A Coruña

<sup>5</sup> Endocrinología Pediátrica, Complejo Hospitalario de Navarra, Navarra

<sup>6</sup> Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia

<sup>7</sup> Servicio de Pediatría, Universitario del Henares, Madrid

<sup>8</sup> Servicio de Pediatría, Endocrinología Pediátrica, Fundació Hospital de Nens de Barcelona, Barcelona

<sup>9</sup> Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Central de Asturias, Asturias

### Resumen

La solicitud de estudios y consejo genético en el día a día de las consultas de Endocrinología Pediátrica, es una demanda cada vez más frecuente. Algunas veces, estos estudios son solicitados por pacientes con determinados síntomas, pero también pueden ser solicitados por o para familiares asintomáticos de pacientes afectos. A continuación, presentamos

dos casos clínicos en los que se solicita un estudio genético predictivo de enfermedad monogénica, sobre los que reflexionamos desde el punto de vista ético, aplicando un esquema modificado de deliberación según el modelo propuesto por Diego Gracia. Nuestro objetivo es el de servir de ejemplo, para ayudar a los Pediatras con dedicación a la endocrinología a la toma de decisiones con respecto a este tipo de estudios genéticos.

*Palabras clave: Estudio genético, Ética*

### Correspondencia:

Ignacio Díez López  
Endocrinología Pediátrica  
Hospital Universitario de Álava, OSI ARABA  
Jose Atxotegui sn., 01010, Vitoria-Gasteiz, Álava, Tel:  
619845144  
E-mail: ignacio.diezlopez@osakidetza.eus  
E-mail: idlcorreo@hotmail.com

### Abstract

Nowadays, requests for genetic studies and counselling in our pediatric endocrinology daily practice are continuously increasing. Sometimes these studies are requested from patients with certain symptoms, but they might be requested from the asymp-

tomatic relatives of an affected patient as well. We report two clinical cases in which the request for a monogenic predictive analysis was made, and we make a reflection from the ethical point of view, using a modified deliberation scheme according to the model proposed by Diego Gracia, with the aim to be used as an example of help for pediatric endocrinologists in their decision-making processes about requesting genetic studies.

*Key words:* Genetic testing, Ethics

Es cada vez más frecuente la solicitud de estudios genéticos en el día a día de las consultas de Endocrinología Pediátrica en nuestro medio. En ocasiones estos estudios pueden dirigirse a pacientes con síntomas de una enfermedad, pero en otras ocasiones pueden solicitarse por o para los familiares asintomáticos de un paciente afecto.

En este sentido el consejo de Europa <sup>(1)</sup> distingue entre:

- Análisis genéticos diagnósticos, en los que el propósito es diagnosticar una enfermedad en una persona que presenta los síntomas de la misma.
- Tests genéticos predictivos, los cuales se realizan en individuos que todavía no presentan síntomas de la enfermedad. Están dirigidos a la detección de cambios genéticos que sugieren un riesgo de desarrollar la enfermedad más adelante.
- Por último, estarían los análisis farmacogenéticos, que se realizan para conocer la sensibilidad de un individuo a una terapia concreta.

El análisis predictivo puede ser monogénico (mendeliano), en los que se estudia la presencia de una mutación de un gen específico que determina el padecimiento de la enfermedad. Estos suelen ser los casos que se presentan en la consulta médica, donde se solicita el estudio genético para un paciente asintomático con un familiar afectado. La finalidad de este tipo de estudios es predecir la aparición de una enfermedad a los efectos de adoptar medidas de diagnóstico y tratamiento precoz.

Los análisis predictivos también pueden ser poligénicos, en los que se analizan diferentes genes que podrían indicar un riesgo especial y superior a la media de padecer una enfermedad entre las que están la enfermedad de Alzheimer, determinados procesos onco-hematológicos, enfermedades cardiovasculares y la diabetes mellitus. Este tipo de estudios no se solicitan en el marco de la consulta

médica, y se realizan sin que existan antecedentes familiares ni signos o síntomas de una enfermedad. Se estudian diferentes genes que permitirán predecir enfermedades multifactoriales. En este contexto se sitúan los tests genéticos predictivos que se ofrecen directamente al consumidor <sup>(2)</sup>.

A continuación, presentamos dos casos clínicos en los que se realiza la solicitud de un análisis predictivo monogénico, y realizamos una reflexión desde el punto de vista ético utilizando un esquema modificado de deliberación según el modelo propuesto por Diego Gracia <sup>(3)</sup>.

### Caso clínico 1

Lactante varón, asintomático, hijo de padre afecto de enfermedad de Steinert e hipercolesterolemia monogénica heterocigota por afectación del gen del receptor del LDL. Su pediatra de atención primaria remite al lactante a las consultas de neuropediatría y endocrinología pediátrica para realizar estudio genético de ambas enfermedades. En el momento de la evaluación, el lactante no presenta ninguna característica fenotípica ni sintomática de enfermedad de Steinert. El pediatra de atención primaria plantea que un estudio genético negativo evitaría un seguimiento clínico innecesario por parte de neuropediatría y endocrinología.

### Caso clínico 2

Escolar asintomático, hijo de padre afecto de hipercolesterolemia grave HMG-CoA. El pediatra de atención primaria lo remite a consulta de Endocrinología pediátrica para realizar estudio genético de la enfermedad; en la solicitud no constan ni siquiera los niveles de colesterol-LDL del paciente al que remite.

### Discusión y Conclusiones

Discutimos a continuación de forma pormenorizada la forma de proceder en estos casos:

#### 1. Análisis de los hechos <sup>(4-5)</sup>

La distrofia miotónica (DM), también conocida como distrofia tipo Steinert es una enfermedad de herencia autosómica dominante, multisistémica crónica, de progresión lenta y de heredabilidad altamente variable que se puede manifestar en cualquier momento de la vida desde el nacimiento a la vejez; tanto en hombres como en mujeres. Se caracteriza por una reducción de la masa muscular (distrofia muscular), cataratas posteriores subcap-

sulares iridiscentes (opacidad del cristalino) defectos en la conducción del impulso cardíaco, cambios endocrinos y miotonía. La edad de aparición, que es variable, desciende con las sucesivas generaciones. Es decir, la enfermedad aparece a una edad cada vez menor, fenómeno denominado anticipación.

Aunque no es objeto de estos autores ni de este trabajo realizar una descripción pormenorizada de las alteraciones endocrinas de esta enfermedad <sup>(6)</sup>, destacaríamos que estos pacientes hay que vigilar: aparición de hipotiroidismo a lo largo de la enfermedad, atrofia testicular con hipogonadismo hipergonadotropo, alteraciones del metabolismo de la glucosa, llegando a desarrollar diabetes mellitus e hiperparatiroidismo <sup>(7-9)</sup>.

Así mismo es reseñable las cataratas: casi todos los pacientes desarrollan en el tiempo, algunos de forma tan precoz como en el periodo neonatal <sup>(10)</sup>.

La Hipercolesterolemia Familiar (abreviada HF), es una enfermedad genética caracterizada por niveles altos de colesterol (hipercolesterolemia) en la sangre, específicamente, altos niveles de lipoproteína de baja densidad. La versión heterocigota de la HF es un desorden genético común, heredado de forma autosómica dominante con una frecuencia de ocurrencia de 1500 personas en la mayoría de los países. La versión homocigota es poco probable y muy rara de encontrar ya que ocurre 1 vez por cada millón de personas. Muchas de las personas afectadas por esta enfermedad poseen mutaciones en el gen *LDLR* que codifica para el receptor de la lipoproteína de baja densidad, encargado de reconocer al colesterol de baja densidad, favoreciendo su retirada del flujo sanguíneo, o bien, en el gen que codifica para la apolipoproteína B (ApoB), causando el mal funcionamiento de esta proteína encargada también de movilizar al colesterol cuando éste se une al receptor de la lipoproteína de baja densidad.

## 2. Reflexión ética

En primer lugar, debemos tener en consideración que el tratamiento de las enfermedades relacionadas en los casos clínicos expuestos (enfermedad de Steinert e hipercolesterolemia) es sintomático, no existe tratamiento curativo ni preventivo en el momento actual para estas enfermedades.

Un atributo importante de una prueba genética es su utilidad clínica, es decir, en qué manera el resultado incide en la salud y bienestar de las personas. Esto incluye posibilitar intervenciones de prevenir, mejorar o curar la enfermedad. La información que brinda también puede servir en la planificación re-

productiva para evitar hijos afectados, reducir la ansiedad por la incertidumbre y evitar controles médicos innecesarios <sup>(11)</sup>. Aunque es posible que un estudio genético negativo pudiese ahorrar un seguimiento clínico innecesario.

No obstante, la información genética puede ocasionar daños psicológicos, estigmatización, discriminación en seguros de salud y en el empleo <sup>(11)</sup>.

Por otro lado, se trata de pacientes menores de edad que no pueden otorgar consentimiento informado, si no que éste lo entregan los padres o tutores legales en representación del menor. En el caso de menores de edad existe consenso de que las pruebas genéticas predictivas para enfermedades de comienzo tardío no deberían realizarse, excepto cuando la información sea necesaria para instaurar un método de prevención o tratamiento de eficacia comprobada <sup>(11)</sup>.

Debemos tener en cuenta también, las recomendaciones internacionales y nacionales sobre cuándo se debe hacer perfil lipídico a familiares de pacientes afectados de hipercolesterolemia familiar. Este panel recomienda que el diagnóstico se debe realizar a partir de los 2 años, especialmente cuando uno de los progenitores ya está diagnosticado, y a ser posible antes de los 8 años <sup>(12)</sup>.

## 3. Valoración de ambos casos desde una perspectiva bioética

### a. No maleficencia:

Sólo se debe proponer el consejo genético cuando esté médicamente indicado, no produzca daño psicológico, no altere sustancialmente las relaciones familiares, ni ponga en peligro la situación laboral o de seguros médicos.

### b. Justicia:

Todos los ciudadanos en el ámbito de nuestro actual sistema nacional de salud deben tener acceso a los estudios genéticos necesarios, sin discriminación asistencial, territorial, económica, social, racial o étnica ni religiosa.

### c. Autonomía:

El sometimiento al consejo genético debe ser libre, voluntario y sin coacción. En este caso, dado que hablamos de un menor, el consentimiento lo otorgarían sus padres o tutores legales, por representación, no ellos.

d. Beneficencia:

El estudio genético sólo debe ofrecerse cuando se estima que los beneficios del mismo sobrepasan los riesgos, y que la información de sus resultados mejorará el bienestar del individuo.

#### 4. Conflicto

De la reflexión ética previa, se desprende que los valores en conflicto a tener en cuenta son:

1. Derecho a no conocer del menor
2. Necesidad de otros (padres, neuropediatra) de conocer
3. Actuar de acuerdo a la Lex Artis
4. Satisfacer inquietudes personales

Resulta útil señalar cuales serían los cursos extremos de acción posibles:

- No hacer el test
- Hacer el test

Entre los posibles cursos intermedios de acción, cabe destacar los siguientes:

- Abordaje conjunto de los servicios implicados (Genética, Pediatría de atención primaria, Endocrino pediátrico y Neuropediatría).
- Reforzar la información a los padres en colaboración con Neuropediatría, incluyendo la explicación de que se realizará el test en caso de que aparezcan síntomas.
- Apoyo psicológico, acompañamiento emocional a los padres.

#### 5. Recomendación

Teniendo en cuenta esos posibles cursos de acción, el curso recomendado que consideramos más prudente es el siguiente:

En cuanto al diagnóstico de DM, se recomienda que el caso sea valorado conjuntamente por todos los servicios implicados (Genética, Pediatría de atención primaria y Neuropediatría) quienes estiman más adecuado no hacer el test, con el fin de salvaguardar el derecho del menor a no conocer el riesgo de padecer una enfermedad que no tiene tratamiento preventivo. Ello no aumenta el riesgo de

*infra diagnosticar* la enfermedad en caso de que aparezca. Conscientes de la inquietud y preocupación de los padres que desean saber si su hijo puede padecer la enfermedad en el futuro o bien es un niño sano, y por ello, es importante ofrecer una información colegiada además del apoyo emocional y psicológico que requieran para hacer frente a su preocupación. Es fundamental hacerles ver que sin duda se realizará la prueba genética pertinente en caso de que aparezcan síntomas sugestivos de la enfermedad.

En cuanto al diagnóstico de HF, se recomienda realizar un control de perfil lipídico pasada la lactancia, y posponer la decisión del estudio genético en función de los resultados.

En resumen, no se puede recomendar un estudio genético a un menor asintomático o carente de una sospecha clínica que pueda justificar el estudio, alegando solamente el “querer saber”, “descartar patología por los antecedentes familiares” o el deseo de los padres a saber por propia angustia familiar<sup>(13)</sup>.

Si esta prueba se realizase y se demostrase presencia de una predisposición genética a desarrollar una patología, este hecho podría violar el “derecho a no saber del menor”<sup>(14)</sup>, ya que esta enfermedad podría manifestarse o no a lo largo de la vida, y menos aun antes de que cumplierse 18 años. En este caso la decisión por representación de los padres NO tiene efecto. A partir de esta edad una persona puede libremente decidir que realizan estudios genéticos a demanda (otro caso es que estén financiados o no) aunque esté asintomático.

Por último, debemos tener en cuenta la consideración de que una de las excepciones a no recomendar estudios genéticos sistematizados en niños asintomáticos, son los niños con antecedentes familiares de neoplasia endocrina múltiple (MEN II) y carcinoma medular familiar de tiroides (CMFT)<sup>(15)</sup>. La importancia de la detección temprana de alteraciones en el proto-oncogén RET<sup>(16)</sup>, reside en el carácter dominante de la transmisión de la mutación y la prevalencia de carcinoma in situ, asintomático, en la mayoría de los casos, aun en edades tempranas. Esto hace aconsejable, por el riesgo vital, el estudio genético en niños asintomáticos. En estos niños existe la posibilidad de prevenir el desarrollo del cáncer medular de tiroides altamente agresivo.

#### Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses en relación con este artículo.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

(<https://www.seep.es>). Publicado por Pulso ediciones, S.L. (<https://www.pulso.com>)

Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Referencias Bibliográficas

1. Consejo de Europa, Análisis genéticos por motivos de salud, 2012, p 6. Available at: <https://www.coe.int/en/web/bioethics/home>.
2. Institute of Medicine and National Research Council of the National Academies, Direct-to-consumer genetic testing, The National Academy Press, Washington, DC, 2011, p.19.
3. Gracia D. Teoría y práctica de la deliberación moral. En: Lydia Feito, Diego Gracia, Miguel Sánchez (editores). Bioética: el estado de la cuestión. Triacastela; Madrid, 2011, pp. 110-52.
4. Burke W. Genetic Testing. *N Engl J Med* 2002; 347:1867-1875.
5. Federico de Montalvo Jääskeläinen. La capacidad del menor en el ámbito del tratamiento médico: problemas de autonomía e intimidad. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2016;7(2):6-11. doi: <https://doi.org/10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2016.Nov.383>.
6. Dahlqvist JR, Ørngreen MC, Witting N, Vissing J. Endocrine function over time in patients with myotonic dystrophy type 1. *European Journal of Neurology* 2014; 22(1):116-122. doi: <http://doi.org/10.1111/ene.12542>.
7. Orngreen MC, Arlien-Soborg P, Duno M, Hertz JM, Vissing J. Endocrine function in 97 patients with myotonic dystrophy type 1. *J Neurol* 2012; 259: 912-20.
8. Harper PS. Endocrine and other systemic abnormalities in myotonic dystrophy. In: Bromage M, ed. *Myotonic Dystrophy*. New York: Harcourt Publishers, 2009.
9. Matsumura T, Iwahashi H, Funahashi T, et al. A crosssectional study for glucose intolerance of myotonic dystrophy. *J Neurol Sci* 2009; 276: 60-6.
10. González de Dios J, Martínez Frías ML, Egües Jimeno J, Gairi Tahull JM, Gómez Sabrido F. Estudio epidemiológico de la distrofia miotónica congénita de Steinert: Características dismórficas. *An Esp Ped* 1999;51 (4):389-96.
11. Enhancing the Oversight of Genetic tests. Recommendations of the Secretary's Advisory Committee on Genetic Testing, 2000. <https://www4.od.nih.gov/oba/sacgt.htm>.
12. Mata P, Alonso R, Ruiz A, Gonzalez-Jaunety JR. Diagnóstico y tratamiento de la hipercolesterolemia familiar en España: documento de consenso. *Rev Sermer* 2015; 41 (1):24-33.
13. Fenwick A, Plantinga M, Dheensa S, Lucassen A. Predictive genetic testing of children for adult-onset conditions: negotiating requests with parents. *J Genet Counsel* 2017; 26: 244-50.
14. Borry P, Shabani M, Howard HC. Is there a right time to know? The right not to know and genetic testing in children. *J Law Med Ethics*. 2014;42(1):19-27.
15. Villamayor R, Bartucci A, Muñoz MT, Pozo J, Argente J. Mutación en gen RET: tiroidectomía profiláctica y valoración postoperatoria. *An Pediatr (Barc)*. 2016; 85(5):266-72.
16. <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/RET>, Accessed September 2019.