



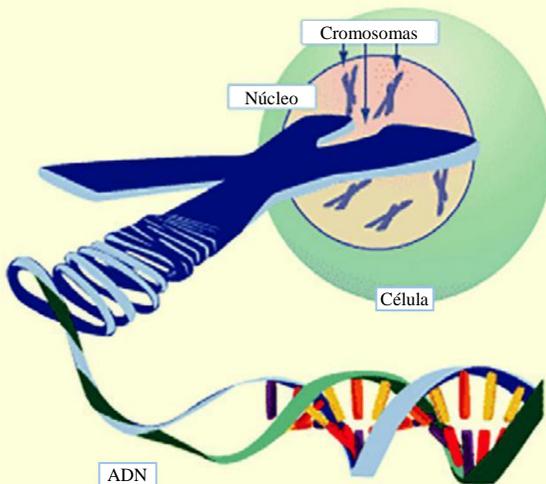
## Panorama genético de la hipofosfatasa

Soft  Bones  
Finding the Key to HPP

# Un trasfondo en genética

Las células son los bloques básicos con los que se construyen todos los organismos vivos. Nuestro cuerpo está compuesto por billones de células. Cada una de ellas contiene ácido desoxirribonucleico (ADN), el material hereditario. El ADN está almacenado en cromosomas y contiene instrucciones genéticas que le dicen a la célula qué hacer y cómo desarrollarse. Los seres humanos tienen 23 pares de cromosomas (46 en total) y cada par se etiqueta con su propio número o letra para los cromosomas sexuales X e Y. Cada conjunto de cromosomas proviene de cada uno de nuestros padres.

## » Componentes de una célula



Lisa Ormerod.<sup>1</sup>

Los genes se encuentran en los cromosomas y determinan nuestras características físicas. Están formados por ADN y producen moléculas llamadas proteínas, los componentes básicos de todas las estructuras del cuerpo.

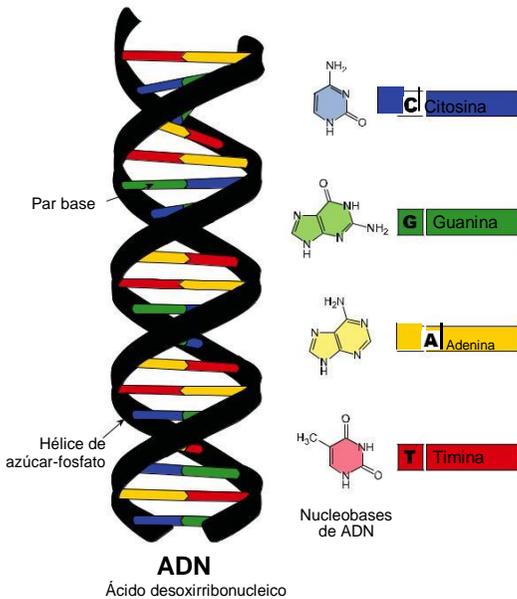


# Un trasfondo en genética (continuación)

En el cuerpo humano, cada gen contiene un código que actúa como un plano para la célula. Las células utilizan este plano para producir cierta proteína que es necesaria para mantener a nuestro cuerpo sano. Todas las personas tiene dos copias de cada gen, una heredada de cada padre.

Los genes están compuestos por combinaciones de ácidos nucleicos: adenina (A), timina (T), citosina (C) y guanina (G). El plano genético determina cómo se unen estas letras y forman la estructura del ADN llamada doble hélice, la cual se asemeja a una escalera retorcida. El orden, o secuencia, de estos ácidos nucleicos determina qué instrucciones biológicas están contenidas en una hebra de ADN, de manera similar a cómo las letras del alfabeto forman palabras.

## » Ácidos nucleicos

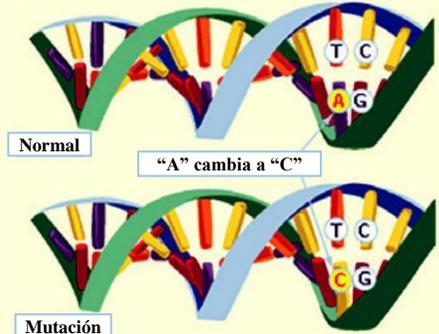


Adaptado de: *Estructuras químicas de nucleobases por Roland 1952.*

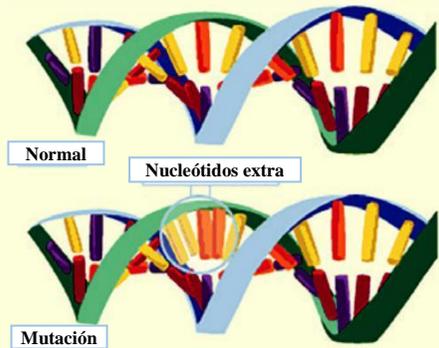


## » Mutaciones del ADN

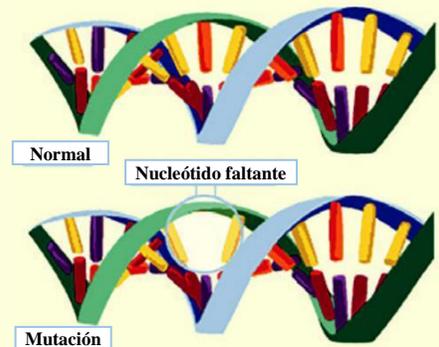
A veces hay errores o cambios en el patrón de letras dentro de la secuencia de ADN. Estos errores se conocen como mutaciones, las cuales pueden afectar a un solo gen o a varios. Las mutaciones puntuales son cambios en una sola letra del ADN. También puede haber inserciones o eliminaciones más grandes en el gen que afectan a toda la cadena. Algunos de estos cambios pueden causar un mal funcionamiento del gen, lo cual puede afectar la proteína que produce. Los trastornos genéticos son causados de manera parcial o total por un cambio en la secuencia del ADN.



Mutación puntual



Mutación por inserción



Mutación por eliminación



# Fundamento genético de la hipofosfatasa

La hipofosfatasa (HF) es un trastorno hereditario causado por una o más mutaciones en un gen llamado fosfatasa alcalina, isoenzima no específica de tejido (FANET). FANET le indica a la célula que produzca una proteína llamada fosfatasa alcalina no específica de tejido (FA). La FA es fundamental para el desarrollo saludable de dientes y huesos.

Hasta el momento, se han descubierto unos 300 tipos de mutaciones en FANET que impiden que el gen funcione correctamente. Estas mutaciones impiden que los huesos y los dientes puedan absorber calcio y otros minerales importantes. La mineralización es crítica para la formación de huesos y dientes fuertes y rígidos. Además, en el cuerpo se acumula un inhibidor químico llamado pirofosfato inorgánico (PPi) que causa una calcificación defectuosa de los huesos. El trastorno debilita y ablanda los huesos, lo que los hace más propensos a fracturarse. La gravedad del trastorno varía mucho de un paciente a otro. Los cambios óseos son similares al raquitismo en bebés y niños y a la osteomalacia en adultos.

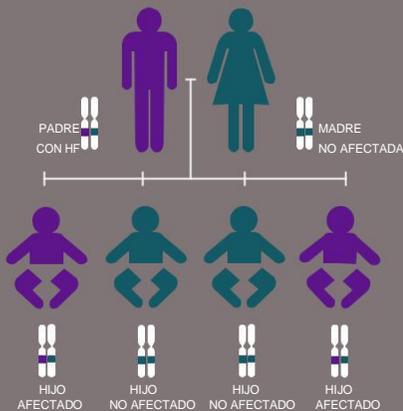
La HF sigue un patrón de herencia autosómica dominante y autosómica recesiva. La herencia autosómica dominante implica que una persona tiene una copia funcional de FANET y otra copia no funcional. Un individuo con la forma dominante de HF puede transmitir a su descendencia una de estas dos copias. Esto significa que cada hijo tiene un 50 % de probabilidad de tener un nivel bajo de FA.

No todas las personas que tienen un bajo nivel de FA desarrollan HF. Tanto los adultos como los niños con la forma leve de HF tienden a heredar de manera autosómica dominante. La HF odontológica, que solo afecta los dientes, suele ser autosómica dominante.

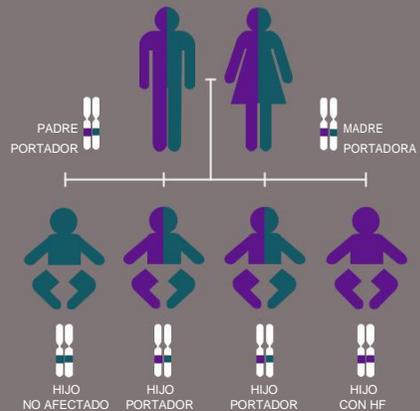
La herencia autosómica recesiva significa que una persona tiene dos copias no funcionales de FANET. Lo más probable es que cada padre le haya transmitido una copia no funcional. Por lo general, los padres tienen niveles bajos de FA y síntomas leves de HF sin identificar. Son considerados portadores de HF. Un portador tiene un gen con una mutación, pero puede no tener síntomas obvios de la enfermedad. Sin embargo, puede transmitir el gen alterado a sus hijos. Si dos portadores tienen un hijo juntos, cada uno de ellos tiene un 25 % de probabilidades de heredar la HF en un patrón recesivo. Los casos más graves de HF perinatal y del lactante se heredan de manera autosómica recesiva. Lo mismo sucede con algunos casos más leves de HF infantojuvenil y del adulto.

## » Herencia autosómica

### HERENCIA AUTOSÓMICA DOMINANTE



### HERENCIA AUTOSÓMICA RECESIVA

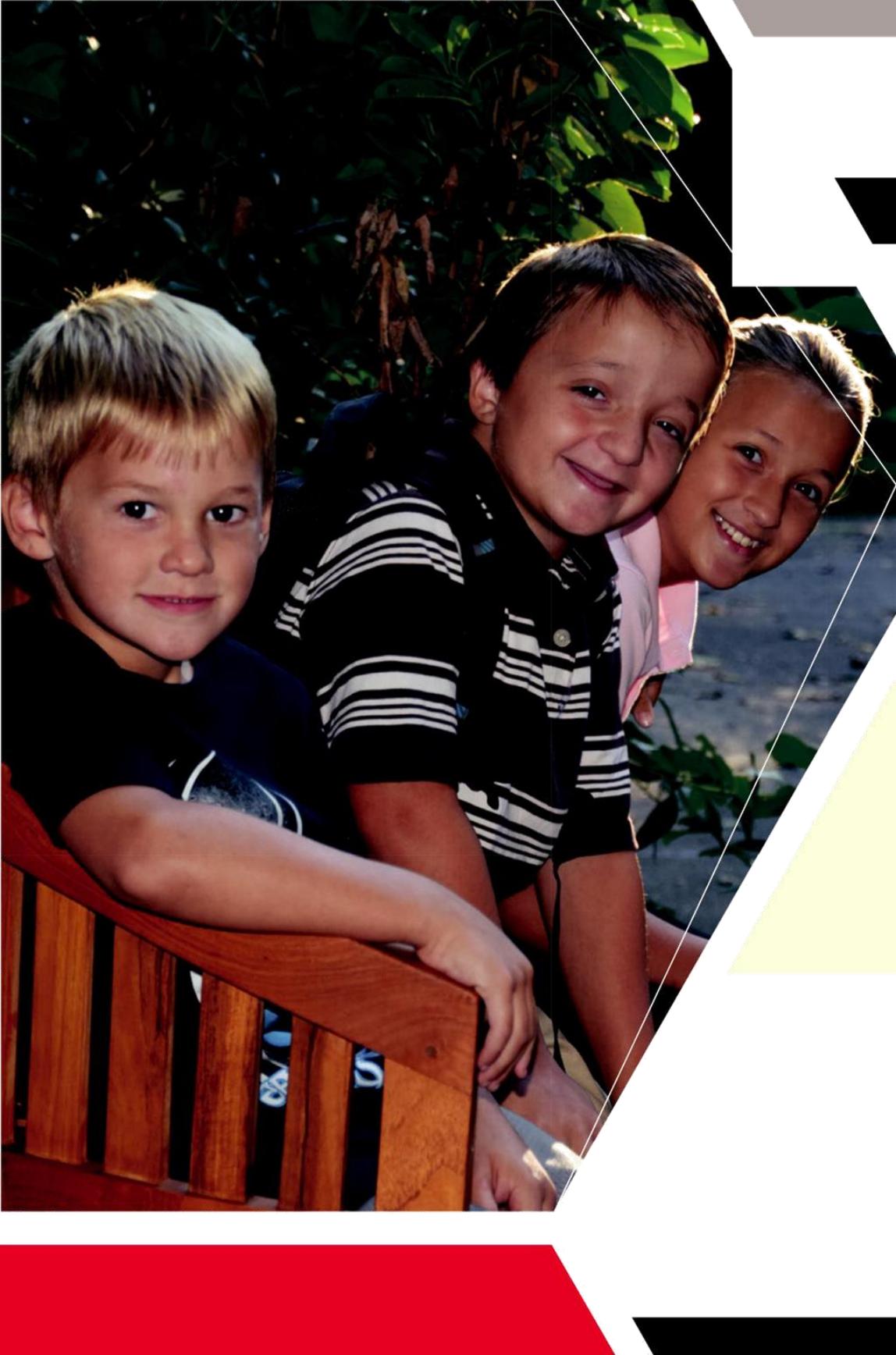


#### LEYENDA



#### LEYENDA

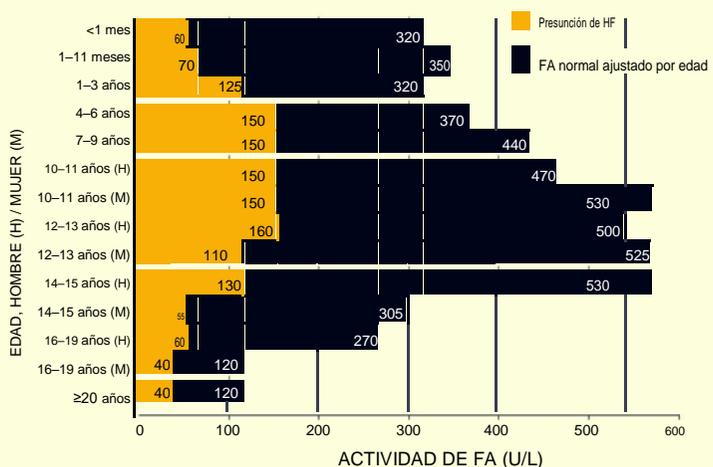




# Diagnóstico de hipofosfatasia

La hipofosfatasia generalmente se diagnostica midiendo los niveles de FA en la sangre. Los médicos usan una herramienta ajustada por edad y sexo para determinar el intervalo normal de niveles de FA en la sangre. Un nivel bajo suele ser suficiente para confirmar un diagnóstico de HF.

## » INTERVALOS DE REFERENCIA PARA FA AJUSTADOS POR EDAD Y SEXO



Directorio de pruebas en línea de ARUP Laboratories, consultado el 31 de marzo del 2014 en [www.aruplab.com](http://www.aruplab.com). Utilizado con permiso.

Nota: Los niveles de referencia varían un poco según el laboratorio y la metodología de prueba.

Si bien la FA baja es el sello distintivo de la HF, no es el único indicador de niveles bajos de proteínas. Por lo tanto, es importante confirmar un diagnóstico a través de medidas adicionales, como niveles anormales de vitamina B6.

Los médicos buscan otros síntomas al diagnosticar HF, incluyendo la pérdida prematura de los dientes de leche, debilidad muscular y deformidad ósea. Estos indicios y síntomas no confirman por sí solos la HF, pero cuando se manifiestan junto a niveles bajos de FA sérica, se puede hacer un diagnóstico de confianza.

# Examen genético para HF

## *¿Debería solicitar exámenes genéticos para HF?*

Antes de someterse a un examen genético, es importante que entienda cómo se realiza y cuáles son sus posibles beneficios, riesgos y limitaciones. Antes de realizar un examen, el laboratorio requerirá su consentimiento informado, es decir, su entendimiento de los riesgos y beneficios. Un genetista clínico o un asesor genético especializado en HF pueden ayudar a explicar cómo se realiza el examen y qué significan los resultados.

## *Beneficios*

Se pueden realizar exámenes genéticos durante el embarazo para confirmar el diagnóstico de HF. Estos exámenes también pueden ayudar a aquellas familias que tienen un hijo con HF a comprender el riesgo hereditario para sus futuros hijos. En raras circunstancias, cuando los indicios y síntomas no implican claramente HF, los exámenes genéticos pueden ser muy útiles. Durante el embarazo pueden ayudar a las parejas a planificar mejor para cuando nazca el bebé y aliviar la incertidumbre sobre un trastorno genético. Un resultado negativo puede traerles mayor tranquilidad. Al contar con los resultados de los exámenes, los padres pueden tomar decisiones con más fundamentos.

## *Riesgos*

Los posibles riesgos de los exámenes genéticos incluyen consecuencias emocionales y sociales. Las personas a veces pueden sentirse enojadas, deprimidas, ansiosas o culpables por los resultados. Es aconsejable hablar con un especialista o un asesor genético para recibir ayuda a fin de lidiar eficazmente con algunos de estos problemas.

## *Limitaciones*

Si bien los exámenes genéticos pueden determinar la existencia de una mutación en FANET y su tipo, no hay evidencia de que una mutación pueda predecir la gravedad de la enfermedad o cómo progresará. Además, es posible que un único examen no sea capaz de identificar todas las mutaciones posibles de otros genes.



# Examen genético

## para HF (continuación)

### Oportunidades

A medida que los científicos aprenden más sobre las mutaciones asociadas con la HF, se puede mejorar la gestión clínica de las personas con el trastorno y el desarrollo de nuevas terapias.

### Tipos de resultados

Hasta la fecha, FANET es el único gen conocido asociado con la HF. Hay tres tipos diferentes de resultados: positivo, negativo y variante de importancia desconocida.

Un resultado positivo del examen significa que el genetista ha encontrado un cambio en el gen FANET que causa la HF. Un resultado negativo significa que no se encontró un cambio. En este caso, no existe un fundamento genético para los problemas de salud del paciente. Una variante de importancia desconocida, generalmente descrita como “tal vez”, significa que se encontró un cambio en el gen, pero se desconoce el significado de tal cambio.

Hay dos escenarios que pueden explicar una variante de importancia desconocida: un cambio en FANET puede no causar HF en un individuo en particular; o un cambio en FANET es solo una variante natural en la población y no necesariamente hace que una persona desarrolle indicios y síntomas de HF. Este tipo de resultado es menos común. Los resultados suelen ser positivos o negativos.





# Acceso a exámenes genéticos

La mayoría de los laboratorios que realizan pruebas de detección de HF no ofrecen análisis directamente a los interesados. Solo un médico puede solicitar un examen genético. El costo de estos exámenes puede variar según el laboratorio y el tipo de análisis. Pregúntele a su médico o asesor genético cuál es el examen que más le conviene. En promedio, un solo examen genético para la mutación de HF generalmente cuesta entre 800 y 1500 dólares. Cuando se sabe que existe la mutación específica, el costo es considerablemente menor: alrededor de 200 y 300 dólares.

Algunos proveedores de seguros médicos cubren el costo de los exámenes genéticos para HF. Antes de hacer planes para realizarse el examen, comuníquese con su compañía de seguros para saber si cubre este procedimiento y tenga a mano la siguiente información:

- › El nombre del examen
- › El nombre del laboratorio
- › Los códigos CPT (terminología procedimental actual)

Llame al laboratorio para obtener toda esta información. También pregúntele a su proveedor sobre los gastos fuera de la red. Algunas aseguradoras solo cubren una parte del costo en este caso.

Para realizar un examen genético, generalmente se toma una muestra de ADN mediante una extracción de sangre o un hisopado bucal (aunque este método no es tan común). Luego, la muestra se envía a un laboratorio para ser analizada.

Los resultados generalmente están disponibles en 2 a 4 semanas. Luego, es importante hacer una consulta con un médico para analizar los resultados y lo que significan para usted y su familia.

# Consulta con un asesor genético

La asesoría genética es el proceso de ayudar a las personas a comprender y hacer frente a los aspectos médicos, psicológicos y genéticos de una enfermedad. Consultar con un asesor genético le ayudará a tomar decisiones importantes y fundamentadas sobre los exámenes genéticos, y también le explicará los resultados y las consecuencias de estos exámenes. Un asesor genético puede ayudarle a comprender qué significa una mutación de FANET y cómo se hereda la HF.

Recursos para encontrar un asesor genético:

## **Consejo Estadounidense de Asesoramiento Genético**

[www.abgc.net](http://www.abgc.net)

## **Sociedad Nacional de Asesores Genéticos**

<http://nsgc.org>

### **Atribuciones de las imágenes:**

1. Aetna® Intellihealth. <http://www.intelihealth.com/article/dna-genes-and-chromosomes>.
2. Difference\_DNA\_RNA-DE.svg, Roland 1952. <http://commons.wikimedia.org/wiki/User:Sponk/gallery>. Creative Commons Attribution-Share Alike 3.0.
3. Christoph Bock (Max Planck Institute for Informatics). [http://commons.wikimedia.org/wiki/File:DNA\\_methylation.jpg](http://commons.wikimedia.org/wiki/File:DNA_methylation.jpg). Creative Commons Attribution-Share Alike 3.0.

Para obtener más información sobre genética:

**Genetics Home Reference**

<http://ghr.nlm.nih.gov/handbook>

**Diagnóstico de enfermedades poco comunes (e-book)**

<http://www.raregenomics.org/e-books/>

**GeneEd Web (para niños)**

<https://geneed.nlm.nih.gov/>







La Fundación Soft Bones se formó en el 2009 para brindar información y establecer una comunidad que instruya, capacite y conecte a quienes viven con hipofosfatasa, sus familias y los responsables de su cuidado.

La Fundación también promueve la investigación de esta rara enfermedad ósea a través de la concientización y de actividades destinadas a recaudar fondos.

Si desea más información, póngase en contacto con Soft Bones Foundation.

(866) 827-9937 – Línea gratuita

(973) 453-3093 – Línea directa

[www.SoftBones.org](http://www.SoftBones.org)

## Contribuciones

Agradecemos a las siguientes personas por su contribución:

Dr. Steven Mumm

Dr. Mark E. Nunes

Dra. Elizabeth Smith

Kaytlena Stillman

*Esta publicación es distribuida por Soft Bones Inc.,  
The U.S. Hypophosphatasia Foundation.*

© Soft Bones Inc. 2017. Todos los derechos reservados.