

Indice

15	Prefacio
17	I. Genética fundamental Por D. KLEIN
17	A. Herencia mendeliana
17	1. Introducción
17	2. Mitosis
18	3. Meiosis
18	a) Primera división meiótica (reductora)
19	b) Segunda división meiótica (igualadora)
20	4. Transmisión autosómica dominante
20	a) Tipos de uniones
22	5. Transmisión autosómica recesiva
23	a) Las diferentes posibilidades de cruzamiento en el modo recesivo de la herencia
29	b) Consanguinidad
33	c) Ley de Hardy-Weinberg
34	d) Métodos de corrección estadísticos
43	6. Penetración, expresividad, especificidad
43	a) Variabilidad de la penetración
44	b) Variabilidad de la expresividad
44	c) Variabilidad de la especificidad
44	7. Pleiotropismo (polifenia)
50	8. Herencia ligada al sexo
58	a) Herencia recesiva ligada al cromosoma X
64	b) Herencia dominante e intermedia ligada al cromosoma X
65	c) Teoría de Mary Lyon
67	d) Herencia ligada al cromosoma Y
67	e) Sistema sanguíneo Xg
69	B. Biosíntesis de las proteínas
69	1. Código genético
76	2. Regulación de la actividad de los genes

79 II. Las anomalías cromosómicas en clínica

Por D. KLEIN

81 A. Anomalías de los cromosomas autosómicos

- 81 1. Trisomía 21 (mongolismo, síndrome de Langdon-Down)
- 83 a) Trisomía 21 libre
- 84 b) Trisomía 21 por translocación
- 86 c) Otras translocaciones que afectan al cromosoma 21
(grupo G)
- 87 d) Mosaicismo
- 88 e) Mongolismo y leucemia
- 88 f) Mongolismo y fecundidad
- 89 g) Gemelos con mongolismo
- 89 2. Trisomía 13 (trisomía D; síndrome de Patau)
- 92 3. Trisomía 18 (trisomía E; síndrome de Edwards)
- 94 4. Pérdida del brazo corto del cromosoma 5 (5p-; síndrome
del grito del gato)
- 98 5. Pérdida de un brazo corto del cromosoma 4 (4p-)
- 98 6. Pérdida de un brazo largo del cromosoma 4 (4q-)
- 98 7. Pérdida de un brazo largo del cromosoma 13 (13q-)
- 99 8. Pérdida de un brazo corto del cromosoma 18 (18p-)
- 99 9. Pérdida de un brazo largo del cromosoma 18 (18q-)
- 99 10. Cromosoma 18 en anillo (síndrome 18r)
- 100 11. Trisomía 22 parcial, trisomía 22q-, coloboma del iris
e imperforación anal (síndrome de los ojos de gato)

100 B. Anomalías de los cromosomas sexuales

- 100 1. Síndrome de Klinefelter (XXY)
- 103 a) Mosaicismo
- 104 2. Síndromes con poli-X e Y (XXXY, XXXXY)
- 107 3. Síndrome 48,XXYY
- 107 4. Síndrome de Turner (XO; disgenesia gonádica)
- 110 a) Variaciones fenotípicas del síndrome de Turner
- 112 b) Diagnóstico diferencial del síndrome de Turner
- 118 5. Disgenesia gonádica pura (46,XX o 46,XY)
- 118 6. Síndrome XYY
- 120 7. Trisomía X (47,XXX) o síndrome triplo-X
- 121 8. Tetra- y pentasomías del cromosoma X
- 123 9. Los hombres XX (y el síndrome de Klinefelter con
fórmula 46,XX)
- 123 10. Triploidías (69,XXX o XXY o XYY)
- 124 11. Feminización testicular (cariotipo 46,XY)
- 124 a) Aspectos clínicos
- 125 b) Genética

127	C. Otras anomalías cromosómicas
127	1. Tendencia familiar a la no disyunción
129	2. Afecciones genéticas con tendencia a rupturas cromosómicas
129	a) La anemia de Fanconi (pancitopenia)
129	b) El síndrome de Bloom
129	c) El síndrome de Louis-Bar (ataxia-telangiectasia)
130	D. Anomalías cromosómicas en el origen de abortos espontáneos
133	III. Hemoglobinopatías y afecciones emparentadas
	Por D. KLEIN
133	A. Hemoglobinas normales y anormales
133	1. Estructura de la hemoglobina normal
136	2. Hemoglobinopatías principales
136	a) Anemia de células falciformes (drepanocitosis)
142	b) Hemoglobinopatía C
142	c) La Hb D _{Punjab}
142	d) Hemoglobinopatía E
143	3. Las talasemias
143	a) Talasemia β
146	b) Talasemia α
148	4. Hemoglobinopatías diversas
148	a) Hemoglobina Lepore
149	b) Persistencia hereditaria de la Hb fetal (Hb F)
149	c) Metahemoglobinopatías (Hb M)
150	d) Policitemias
150	e) Anemias
150	f) Hemoglobinas inestables
151	B. Deficiencia en glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (G-6-PD)
151	1. Aspectos clínicos
152	2. Aspectos genéticos
154	a) Grado de actividad enzimática
154	b) Movilidad electroforética
155	c) Otras variantes de la G-6-PD
157	d) G-6-PD y la hipótesis de Lyon-Beutler
158	IV. El daltonismo (discromatopsia congénita)
	Por D. KLEIN
158	A. Introducción

159	B. Aspectos genéticos
164	C. El daltonismo y el mapa del cromosoma X
169	V. El factor Rhesus Por D. KLEIN
169	A. Historia
170	B. Aspectos genéticos
174	C. Tratamiento
175	VI. Gemelos Por D. KLEIN
177	A. Diagnóstico diferencial entre gemelos monocigóticos (MC) y dicigóticos (DC)
177	1. Estudio de las membranas embrionarias
177	2. Método polisintomático
178	B. Ejemplo de identificación de dos gemelos MC tras un intercambio de niños en una maternidad
180	C. Método diferencial de Weinberg
184	D. Frecuencia de los nacimientos múltiples
185	E. Gemelos y medio ambiente
185	F. Malformaciones en los gemelos
186	G. Diferencias de cariotipo en los gemelos monocigóticos (MC heterocariotas)
187	H. Epidemiología gemelar
191	I. Gemelos y criminalidad
193	VII. Consultas genéticas Por D. KLEIN
193	A. Herencia dominante
194	B. Herencia recesiva
195	C. Herencia ligada al sexo
196	D. Malformaciones congénitas de herencia mal definida
199	E. Riesgo empírico en diversas malformaciones congénitas del sistema nervioso central
199	1. Anencefalia y espina bífida
200	2. Hidrocefalia
201	3. Microcefalia

201	F. Las epilepsias
204	G. Oligofrenia y otros trastornos psíquicos
205	H. Genética de la diabetes
206	I. Eficacia del consejo genético
211	VIII. Las mutaciones Por D. KLEIN
211	A. Introducción
211	B. Mutaciones inducidas por rayos ionizantes
212	C. Dosis de irradiación y frecuencia de las mutaciones
214	D. Fuentes naturales y artificiales de irradiación
217	E. Efectos deletereos de las radiaciones en el hombre
222	F. Profilaxis de las radiaciones ionizantes
222	G. Tasa de mutaciones espontáneas en el hombre
226	IX. Farmacogenética Por D. KLEIN
226	A. Introducción
227	B. Acatalasemia
228	C. Variantes hereditarias de la pseudocolinesterasa
230	D. Polimorfismo genético del metabolismo de la isoniacida (hidracida del ácido isonicotínico, INH)
231	E. Porfirias
231	F. Sensibilidad gustativa a la feniltiocarbamida (FTC, feniltiourea)
233	G. Resistencia a los anticoagulantes
233	H. Conclusiones
234	X. Genética de poblaciones humanas Por P. DODINVAI.
234	A. La ley de Hardy-Weinberg
236	B. Modificaciones de la frecuencia génica
237	1. Modificaciones cualitativas (mutaciones)
238	2. Modificaciones cuantitativas
238	a) La deriva génica (<i>genetic drift</i>)

- 239 b) La consanguinidad
 240 c) Las migraciones
 240 C. Efectos de la mutación y de la selección
 240 1. Equilibrio estable: las mutaciones equilibran la selección
 244 2. Equilibrio estable con ventaja selectiva
 de los heterocigóticos
 246 D. Efectos de los medios actuales de selección artificial
 sobre la frecuencia de los genes patológicos
- 251 XI. La herencia multifactorial
 Por P. DODINVAL
- 251 A. Nociones de distribución «normal» o «gaussiana».
 Correlaciones familiares
 258 B. Etiología de las malformaciones congénitas comunes
 y de ciertas afecciones frecuentes en el hombre
- 262 XII. Los polimorfismos de la sangre humana
 Por P. DODINVAL
- 266 A. Los sistemas ABO, secretor, Lewis y H,h
 266 1. El sistema ABO
 267 2. El sistema secretor (Sese)
 268 3. El sistema Lewis
 268 4. El sistema H,h
 269 5. Síntesis de las observaciones
 271 6. Bioquímica de las sustancias del grupo sanguíneo ABH
 274 B. El sistema leucocítico HLA (grupos leucocíticos)
 274 1. Descripción y utilización práctica
 de los grupos HLA serológicamente detectables (SD)
 276 2. El locus HLA-D (aún denominado MLC)
 y los antígenos LD («linfocitodependiente»)
 278 3. Asociaciones entre HLA y enfermedades
- 280 XIII. Trastornos hereditarios del metabolismo
 De A a H, por D. KLEIN
 De I a L, por P. DODINVAL
- 280 A. Errores congénitos del metabolismo de los aminoácidos
 280 1. Fenilcetonuria
 280 a) Aspectos clínicos y bioquímicos

281	b) Estudio genético
283	c) Tratamiento
284	d) Pruebas de detección
286	e) El embarazo en las fenilcetonúricas
286	2. Alcaptonuria
287	3. Tirosinemia (tirosinosis)
287	a) Tirosinosis
287	b) Tirosinemia hereditaria
288	c) Tirosinemia, tipo II
288	d) Tirosinemia neonatal transitoria
289	e) Tirosinemia con intolerancia a la fructosa
289	4. Leucinosis o enfermedad del almíbar de arce
290	5. Hiperглиcinemias
290	a) Hiperглиcinemias con acidocetosis
290	b) Hiperглиcinemia sin acidocetosis
291	6. Cistinuria
292	7. Homocistinuria
294	8. Trastornos del ciclo de la urea (hiperamoniemias)
294	a) Aciduria argininosuccínica
295	b) Citrulinuria
295	c) Hiperamoniemias por deficiencia en carbamiltfosfo- sintetasa (CFS) (tipo I) o en ornitina-carbamiltransfe- rasa (OCT) (tipo II)
295	d) Hiperargininemia
295	e) Ornitinemia
296	f) Hiperlisinemia
296	9. Histidinemia
296	10. Hiperprolinemias I y II e hidroxiprolinemia
297	11. Enfermedad de Hartnup
298	12. Raquitismo vitaminorresistente hipofosfatémico
299	13. Cistinosis
300	14. Síndrome óculo-cerebro-renal de Lowe
301	15. Imidazol-aminoaciduria asociada a una degeneración cerebro-retiniana
301	B. Errores congénitos del metabolismo de los hidratos de carbono
301	1. Glucogenosis
302	a) Tipo I: glucogenosis heptatorrenal (enfermedad de von Gierke)
302	b) Tipo II: glucogenosis generalizada (enfermedad de Pompe)
304	c) Tipo III: glucogenosis heptomuscular (deficiencia del sistema desramificador)

- 304 d) Tipo IV: glucogenosis hepática con cirrosis
(amilopectinosis)
- 304 e) Tipo V: glucogenosis muscular (enfermedad de
McArdle)
- 305 f) Tipo VI: glucogenosis hepática (glucogenosis con
deficiencia en fosforilasa hepática)
- 305 2. Galactosemia
- 308 3. Diabetes renal (glucosuria renal)
- 308 4. Fructosuria benigna hereditaria
- 309 5. Intolerancia hereditaria a la fructosa
- 310 6. Intolerancia hereditaria a la sacarosa
- 310 7. Intolerancia hereditaria a la lactosa
- 311 C. Trastornos hereditarios de la síntesis
de las hormonas tiroideas
- 313 1. Defecto de la captación y concentración de yoduros
- 313 2. Defecto de la transformación de los yoduros en yodo orgánico
- 313 a) Síndrome de Pendred
(bocio familiar con sordera congénita)
- 313 3. Defecto de la condensación de yodotirosinas
en yodotironinas
- 313 4. Defecto de la liberación de yodotironinas
- 314 5. Defecto de la desyodación de las yodotirosinas
- 315 6. Anomalías diversas
- 315 D. Trastornos hereditarios de la síntesis
de las hormonas suprarrenales
- 317 1. Síndrome adrenogenital
- 317 a) Síndrome adrenogenital puro
- 317 b) Síndrome adrenogenital con pérdida de sal
- 318 2. Forma con hipertensión del síndrome adrenogenital
(deficiencia de 11- β -hidroxilasa)
- 318 3. Deficiencia de 3- β -deshidrogenasa
- 319 4. Hiperplasia lipoide de las suprarrenales
(deficiencia de 20, 22-desmolasa)
- 319 E. Enfermedad de Wilson (degeneración hepatolenticular)
- 321 F. Porfirias
- 322 1. Porfiria congénita eritropoyética
- 323 2. Protoporfiria eritropoyética
- 323 3. Porfiria aguda intermitente (porfiria de tipo sueco)
- 324 4. Porfiria cutánea tardía (porfiria crónica)
- 324 5. Porfiria variegata
- 325 6. Coproporfiria hereditaria

327	G. Esfingolipidosis
330	1. Idiocias amauróticas
330	a) Idiocia amaurótica infantil o enfermedad de Tay-Sachs
333	b) Idiocia amaurótica infantil, tipo II
334	c) Gangliosidosis juvenil GM ₂ , tipo III
334	d) Deficiencias enzimáticas en las gangliosidosis GM ₂
335	e) Detección de los afectados homocigóticos y heterocigóticos por dosificación de la hexosaminidasa sérica
336	f) Diagnóstico prenatal de la enfermedad de Tay-Sachs
336	g) Gangliosidosis generalizada (gangliosidosis GM ₁ , tipo I)
338	h) Gangliosidosis juvenil GM ₁ (tipo II de la gangliosidosis GM ₁)
338	2. Enfermedad de Niemann-Pick (esfingomielinosis, histiocitosis lipídica)
340	3. Enfermedad de Gaucher (glucocerebrosideosis)
341	4. Leucodistrofia metacromática (sulfatidosis)
342	5. Enfermedad de Krabbe (leucodistrofia con células globoides; esclerosis cerebral difusa infantil aguda)
343	6. Enfermedad de Fabry (angiokeratoma corporis diffusum universal; ceramida-trihexosidosis)
346	H. Otros trastornos del metabolismo de los lípidos
346	1. Idiocias amauróticas juveniles y adultas
346	a) Enfermedad de Batten-Vogt-Spielmeyer («idiocia amaurótica juvenil»; ceroide-lipofuscinosis neuronal)
347	b) Forma de Jansky-Bielschowsky («idiocia amaurótica infantil tardía»)
347	c) Forma adulta
347	2. Enfermedad de Refsum (heredopatía atáctica polineurítica)
348	3. A-β-lipoproteinemia (acantocitosis, enfermedad de Bassen-Kornzweig)
349	4. Enfermedad de Tangier (ausencia congénita de α-lipoproteínas)
349	5. Enfermedad de Wolman (sobrecarga generalizada de ésteres de colesterol con calcificación de la glándula suprarrenal)
350	6. Lipogranulomatosis diseminada
350	I. Mucoviscidosis (enfermedad fibroquística del páncreas)
350	1. Manifestaciones clínicas
352	2. Detección en masa

353	3. Patogenia
354	4. Tratamiento
354	5. Estudio genético
355	J. Síndrome de Lesch-Nyhan
356	1. Manifestaciones clínicas
357	2. Estudio bioquímico
359	3. Estudio genético
363	4. Detección de los afectados
363	5. Tratamiento
363	6. Variantes enzimáticas
363	a) Deficiencia parcial de HGPRT
364	b) Deficiencia de APRT
364	K. Mucopolisacaridosis y mucolipidosis
365	1. Mucopolisacaridosis
366	a) Nociones bioquímicas
368	b) Clasificación de las mucopolisacaridosis
369	c) Descubrimiento de los «factores correctores» y de las deficiencias enzimáticas
369	d) Enfermedad de Hurler
373	e) Otras formas clínicas de mucopolisacaridosis
376	f) Alelismo múltiple en las mucopolisacaridosis
377	g) Frecuencia de las mucopolisacaridosis
377	2. Mucolipidosis (y glucoproteinosis)
381	L. Hiperlipidemias de origen genético
381	1. Introducción
381	a) Definición de las lipoproteínas circulantes
383	b) Aspectos del metabolismo lipoproteico
384	c) Fenotipos de las hiperlipoproteinemias
385	2. Las hiperlipidemias genéticas
386	a) Hipercolesterolemia familiar
392	b) Hiperlipoproteinemia de tipo 4
392	c) Hiperlipidemia mixta familiar
393	3. Hiperlipoproteinemias secundarias
394	4. Criterios de diagnóstico de las hiperlipidemias genéticas
395	5. Prevención

396 XIV. Bibliografía