

DIAGNÓSTICO GENÉTICO EN MENORES: EL CASO DE LA ENFERMEDAD DE HUNTINGTON¹

Burguera Ameave, L.

Profesora Ayudante Doctora

Universidad Nacional de Educación a Distancia (UNED)

*A todas las “princesas” que
nos contemplan desde un lugar remoto*

SUMARIO: I. Introducción. II. La enfermedad de Huntington. 2.1. Historia y evolución. 2.2. Manifestaciones clínicas. III. El diagnóstico genético en menores: peculiaridades y supuestos. 3.1. La Enfermedad de Huntington en su variante juvenil (EHJ). 3.2. Diagnóstico genético en menores. IV. Implicaciones socio-sanitarias del diagnóstico. 4.1. Respecto del menor. 4.2. El diagnóstico genético presintomático: ¿una cuestión de salud pública? V. Conclusiones. VI. Bibliografía.

RESUMEN

La enfermedad de Huntington (EH) es un trastorno neurodegenerativo de herencia autosómica dominante que suele presentar los primeros síntomas sobre los 35- 40 años de edad. Esta enfermedad es el resultado de una expansión inestable de repeticiones de un trinucleótido CAG (citosina-adenina-guanina) en el primer exón de un gen denominado IT15, situado en el brazo corto del cromosoma 4. El número de repeticiones CAG del gen IT15 presenta una correlación inversa con la edad de comienzo de los síntomas de la EH, de manera que las expansiones de mayor tamaño se asocian a una edad de inicio de los síntomas más temprana. Las formas juveniles aunque poco frecuentes, se asocian con expansiones mayores (superiores a las 60 repeticiones) frente a la forma adulta (entre

los 40 y los 55 CAG). Este número muy elevado de repeticiones incide en los rasgos evolutivos y clínicos diferenciados de la enfermedad respecto de las formas clásicas (en adultos) así como en la esperanza de vida de los pacientes por lo que se precisa un diagnóstico genético claro que, por realizarse en menores, debe observar ciertas cautelas. Ante la ausencia de unas pautas claramente reglamentadas, se han adoptado unas recomendaciones establecidas por la comunidad científica y las asociaciones de pacientes sin valor jurídico alguno. En esta comunicación se plantean y analizan los dilemas que pueden derivarse del diagnóstico genético de la EH en menores, así como del diagnóstico genético presintomático y sus implicaciones en relación con la salud pública.

¹ Esta comunicación es un trabajo preparatorio que se inserta dentro de la labor desarrollada en el Proyecto de Investigación de I+D+I del Ministerio de Economía y Competitividad DER2013-47232-R, titulado “Minoría de edad, vulnerabilidad e investigación biomédica (Minor-inBio)”.

PALABRAS CLAVE

Diagnóstico genético, Huntington, menores y salud pública.

I. INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Huntington es un trastorno neurodegenerativo de herencia autosómica dominante que suele presentar los primeros síntomas sobre los 35- 40 años de edad. Esta enfermedad es el resultado de una expansión inestable de repeticiones de un trinucleótido CAG (citosina-adenina-guanina) en el primer exón de un gen denominado IT15, situado en el brazo corto del cromosoma 4.

Siendo una enfermedad neurodegenerativa es importante destacar que no solo produce una degradación física y mental sino que en muchos casos tiene graves repercusiones familiares, laborales, económicas y sociales.

Estas circunstancias hacen que fijemos especialmente la atención en un colectivo que, aunque con una incidencia rara (1-10% de los casos), muestra una especial vulnerabilidad. En primer lugar, por su falta de madurez para conocer y aceptar la propia evolución de la enfermedad, en segundo lugar, porque sus manifestaciones clínicas son diferentes y más graves que las desarrolladas por los adultos, en tercer lugar, porque la progresión de la enfermedad es más veloz incidiendo de forma negativa en su esperanza de vida que suele ser más corta, y por último, porque todo ello comporta un sustancial cambio en sus expectativas vitales y en su propio desarrollo y formación.

Es evidente que lo anteriormente descrito se observa a partir de un diagnóstico de la EH claro pero lo que queremos plantearnos en esta comunicación son los dilemas ético-jurídicos de un momento previo: la aceptación o no de la realización de un diagnóstico genético en menores.

Este dilema resulta de sumo interés por cuanto nos encontramos ante una enfermedad hereditaria paradigmática que comporta un aumento de probabilidades de padecerla a medida que el gen se transmite de padres a hijos (aumentando el número de repeticiones CAG del gen y por tanto, incrementándose la posibilidad de que una persona presente síntomas a una edad más temprana). Esta particularidad abre el campo de análisis a la introducción de los diagnósticos genéticos presintomáticos cuyas implicaciones, tanto para el paciente como para la salud pública, se analizarán al final de este trabajo.

II. LA ENFERMEDAD DE HUNTINGTON

2.1 Historia y evolución

La enfermedad de Huntington es un trastorno neurodegenerativo de herencia autosómica dominante que fue inicialmente descrito por George Huntington en 1872, con la publicación de la existencia de un cuadro de corea hereditaria, tendencia a la locura y suicidio en sujetos de diversas familias asentadas en East Hampton (Long Island, Nueva York).

Como Muñoz García afirma, se hizo necesario el esfuerzo colaborativo de diversos grupos de la comunidad científica internacional para que se lograra identificar el locus responsable de la enfermedad en el cromosoma 4p16.3. Este hallazgo que tuvo lugar en 1983, algo más de cien años después de la descripción original de George Huntington, no se completó hasta diez años más tarde cuando se logró aislar al gen, que se denominó IT15, y que es donde se asienta la mutación².

Esta enfermedad ha sido descrita en prácticamente todas las áreas geográficas, de forma que no existe un efecto fundador único aunque fue especialmente significativa su presencia en Maracaibo (Venezuela). Esta circunstancia permitió que, en la década de los sesenta del pasado siglo, el médico Américo Negrette contribuyera al conocimiento de la evolución natural de esta enfermedad en estado puro, sin contaminaciones farmacológicas.

A partir de entonces, se ha estimado que la progresión o evolución de la enfermedad, aunque puede presentar variaciones significativas en función de sus formas clínicas (juveniles o adultas), se divide en tres fases clínicas o estadios, concediéndosele a cada uno de ellos aproximadamente unos 5 años, lo que completaría el curso medio (hasta la muerte) de unos 15 años³.

Es precisamente un pronóstico vital medio no excesivamente largo, establecido en torno a unos

2 MUÑOZ GARCÍA, E., "Enfermedad de Huntington", en TOLOSA SARRÓ, E., *Trastornos del movimiento*, Ars Medica, Barcelona, 2006, p.2.

3 LÓPEZ DEL VAL, L.J., SANTOS LASAOSA, S., "Epidemiología, distribución geográfica e historia natural de la Enfermedad de Huntington", en LÓPEZ DEL VAL, L.J., BURGUERA HERNÁNDEZ, J.A., *Enfermedad de Huntington. Un clásico renovado*, Edita: Línea de Comunicación, Madrid, 2003, p.23.

15-20 años⁴ (la muerte suele deberse generalmente a complicaciones infecciosas o traumatismos), lo que ocasiona que se den, con frecuencia, gran parte de los trastornos psiquiátricos que, a continuación, detallaremos.

Junto a esta circunstancia es también importante destacar que nos encontramos ante una enfermedad neurodegenerativa no curable que ofrece diferentes tratamientos para cada una de sus manifestaciones clínicas (en muchos casos de forma combinada y coordinada desde distintas especialidades médicas dados sus matices sintomáticos variables) pero que no ha logrado tampoco traducir los resultados de su investigación en un tratamiento efectivo capaz de impedir su comienzo o retrasar su progreso.

2.2 Manifestaciones clínicas

a) Trastornos motores:

Son diversos (corea, distonía, parkinsonismo, tics, mioclonías, trastorno de la marcha, trastornos oculomotores, disartria y disfagia) y contribuyen de forma prominente a la discapacidad física que presentan los pacientes. De todos ellos es, sin duda, la corea el trastorno más frecuente pues se calcula que aproximadamente el 90% de los pacientes presentan sus síntomas. Consiste en movimientos irregulares, bruscos, no predecibles, sin propósito y duración breve que pueden cambiar de una zona corporal a otra sin una secuencia definida. Suele iniciarse de forma sutil en los dedos de las manos, hombros, cuello y musculatura facial. Y aunque al principio el paciente trata de controlarlos, conforme evoluciona la enfermedad resulta muy difícil (aunque en estadios avanzados puede incluso desaparecer al ser sustituida por posturas distónicas o un estado rígido-acinético)⁵. Estos trastornos suelen tratarse con neurolépticos, depletos dopaminérgicos, etc.

b) Trastornos psiquiátricos

Son muy prevalentes (se calcula que entre un 50 y 98% de los pacientes los padecen) y suelen agruparse en tres categorías: los trastornos afectivos y de conducta, la depresión y los trastornos psicóticos.

⁴ Como curiosidad señalar que la EH no tuvo hasta el año 1968 un código internacional específico de defunción (ICD 331.0: Corea hereditaria) lo que dificultaba su registro y la elaboración de estadísticas.

⁵ MUÑOZ GARCÍA, E., *op. cit.* p.6

Respecto de la primera, es frecuente encontrar manifestaciones de irritabilidad, impulsividad, agresividad, apatía, desinhibición social y sexual, abuso de sustancias tóxicas e incluso conductas delictivas. Pero sin duda, un síntoma reactivo al diagnóstico de la enfermedad que resulta muy preocupante es la tasa de depresiones (30-40%) algunas de las cuales pueden desembocar en suicidios. De las cifras de suicidio (5,7-13%)⁶, quizá lo más llamativo es que en un porcentaje alto se dieron en sujetos en riesgo de padecer la enfermedad pero aún no diagnosticados. Por último señalar que los trastornos psicóticos de tipo esquizofreniforme suelen ser menos prevalentes (3-5%)⁷, y en general, un buen soporte psicológico y tratamientos farmacológicos a base de ansiolíticos, antidepresivos y neurolépticos suelen controlar estos síntomas.

c) Deterioro cognitivo

Como destaca Muñoz García, los pacientes de EH suelen presentar “un deterioro cognitivo de tipo subcortical en mayor o menor grado que evoluciona hacia un cuadro de demencia al que se acaban añadiendo elementos de disfunción cortical”⁸. Dependiendo del estadio de la enfermedad nos podemos encontrar con síntomas como déficit en las funciones ejecutivas frontales (que dificultan la planificación, flexibilidad mental, capacidad de abstracción, etc.), alteración de la memoria (sobre todo a corto plazo), trastornos de atención y capacidad de concentración, funciones visuoespaciales y visuoperceptivas, trastornos del lenguaje e incluso apraxia de imitación o ideomotora. Se suele emplear distintas herramientas de estimulación cognitiva para tratar de ralentizar el progreso de estos síntomas.

d) Especial cautela con las fenocopias de la enfermedad

Como señalan los Drs. Solís, Boscá y Burguera, el 1% de casos sospechosos de padecer la enfermedad de Huntington (con una combinación de

⁶ ARBELO GONZÁLEZ, J.M., MALO DE MOLINA, M.R., BETANCOR, O.L., “Manifestaciones no motoras”, en SOLÍS PÉREZ, P., BOSCA BLASCO, M., y BURGUERA HERNÁNDEZ, J.A., “Diagnóstico presintomático y consejo genético”, en LÓPEZ DEL VAL, J. y BURGUERA HERNÁNDEZ, J.A., *Enfermedad de Huntington. Claves y respuestas para un desafío singular*, Médica Panamericana, 2010, Madrid, p. 34.

⁷ MUÑOZ GARCÍA, E., *op. cit.* p.9.

⁸ *Ibidem.*

síntomas como corea progresiva, deterioro cognitivo, alteraciones psiquiátricas e historia familiar) resultan negativos cuando se hace el estudio molecular para la expansión CAG en el gen IT 15. Estos síndromes se conocen como fenocopias de la enfermedad de Huntington. En la actualidad, y según estos médicos, se han descrito una serie de patologías que pueden ser en algún momento confundidas con el Huntington o ser auténticas fenocopias del mismo⁹:

- La enfermedad de Huntington-like-1 (HDL 1), enfermedad priónica familiar causada por una mutación en el gen PRNP.
- La HDL2, causada por una expansión CAG/CTG en el gen que codifica la junctofilina-3.
- Las ataxias espinocerebelosas (SCA), fundamentalmente, la SCA-17 (es la causa más frecuente de fenocopia EH, también conocida como HDL4), también pueden plantear el diagnóstico diferencial los SCA-1, SCA-3 y la atrofia dentatorubralidoluisiana (DPRLA).
- La ataxia de Friedreich
- La coreoacantocitosis
- Las enfermedades por acúmulo de hierro cerebral, como la neurodegeneración asociada a pantotenatocinasa (PKAN).

III. EL DIAGNÓSTICO GENÉTICO EN MENORES: PECULIARIDADES Y SUPUESTOS

3.1 La Enfermedad de Huntington en su variante juvenil (EHJ)

Es significativo advertir que cuando Huntington, en su clásico trabajo de 1872, describió por primera vez esta enfermedad no contempló la variante juvenil.

9 Lo que permitiría llegar a un diagnóstico en el 2-3% de las fenocopias. En SOLÍS PÉREZ, P., BOSCA BLASCO, M., y BURGUERA HERNÁNDEZ, J.A., "Diagnóstico presintomático y consejo genético", en LÓPEZ DEL VAL, J. y BURGUERA HERNÁNDEZ, J.A., *op.cit.*, p.129. En el mismo sentido ver: WILD E.J., TABRIZI, S.J., *Huntington's disease phenocopy syndromes*. *Curr Opin Neurol* 2007; 20(6):681-7, WILD, E.J., MUDANOHWO, E.E., SWEENWY M.G., SCHNEIDER, S.A., BECK J., BHATIA K.P., ROSSOR M.N., DAVIS M.B., TABRIZI S.J., *Huntington's disease phenocopies are clinically and genetically heterogeneous*. *Mov Disord* 2008; 23(5):716-20.

Sin embargo, Lyon (1863) fue el primero en describir y analizar el caso de dos niños que presentaban síntomas de Corea¹⁰. Por su parte, Westphal (1883) observó en un paciente joven los primeros síntomas de lo que será una de las primordiales manifestaciones de esta enfermedad en edad temprana: la rigidez¹¹.

A partir de entonces, son muchos los estudios que se han realizado en torno a esta variante (EHJ) de la que se estima que tiene una incidencia aproximada de entre el 5-10% del total de los casos. Aunque es rara y menor su frecuencia, resulta de interés su estudio por tres motivos: en primer lugar, porque suele tener rasgos evolutivos y clínicos diferentes a las formas clásicas (en adultos), por ejemplo, no suelen presentar síntomas de corea pero sí pueden cursar rigidez y acinesia; en segundo lugar, por las implicaciones ético-jurídicas de los sujetos implicados: los menores; en tercer lugar, porque la esperanza de vida en los pacientes jóvenes es significativa menor¹² respecto de la de los adultos por lo que se precisa un conocimiento y diagnóstico claro con cierta premura.

De hecho, en muchos casos, uno de los primeros problemas a los que se enfrentan los médicos es la dificultad de detectar los primeros síntomas e incluso aunque existan ciertas sospechas, que éstos pueden resultar ambiguos y no dar resultados concluyentes. A este respecto hay dos importantes preguntas que cabe hacerse:

1. ¿Cómo se origina la EHL?

A juicio de Ramos Arroyo, el número de repeticiones CAG del gen IT15 presenta una correlación inversa con la edad de comienzo de los síntomas de la EH, de manera que las expansiones de mayor tamaño se asocian a una edad de inicio de los síntomas más temprana aunque el tamaño de la expansión no permite predecir con exactitud la edad de comienzo de la enfermedad a nivel individual. Las formas juveniles

10 LYON, J.W., *Chronic hereditary chorea*, *Am Med Times* 7 1863: 289-290.

11 WESTPHAL, C., *Über eine dem Bilde der Cerebrospinalen Grauen Degeneration ähnliche Erkrankung des zentralen Nervensystems ohne anatomischen Befund, nebst einigen Bemerkungen über paradoxe Kontraktion*. *Arch Psychiatr Nervenkr* 14, 1883: 87-96; 767-773.

12 En 1979 Hayden publicó su tesis doctoral en la que comparaba la esperanza de vida de los pacientes adultos con esta enfermedad respecto de la de los jóvenes y frente a una duración media en adultos de 14,65 años, los jóvenes tenían una esperanza de vida de tan sólo 9 años. En HAYDEN, M.R., *Huntington's Chorea in South Africa*, PhD thesis, University of Cape Town, 1979.

se asocian con expansiones mayores (superiores a las 60 repeticiones) frente a la forma adulta (entre los 40 y los 55 CAG). De ahí que, en términos generales, se estime que el tamaño de la secuencia CAG condicione aproximadamente un 50-70% de la variabilidad en la edad de comienzo de la enfermedad (estando asociado el porcentaje restante a otros genes modificadores y factores ambientales). A mi juicio, es especialmente relevante señalar respecto de esta variante, el denominado fenómeno de anticipación que hace mención al incremento de la gravedad o a la disminución de la edad de presentación de los síntomas en generaciones sucesivas. Siguiendo a esta autora, “en la EH, la anticipación se produce más frecuentemente por transmisión del alelo mutado a través de la vía paterna, como consecuencia de inestabilidad y amplificación de la repetición CAG durante la espermatogénesis. Las grandes amplificaciones (>7CAG) se producen casi exclusivamente a través de padre y más del 70% de las formas juveniles de EH heredan la enfermedad por vía paterna”¹³.

2. ¿Cuáles son los síntomas específicos de la EHL?

Suele ser común el deterioro mental grave, el retraso en el lenguaje y la rápida progresión de los síntomas que también se dan en adultos (motores, cognitivos y psiquiátricos) aunque las alteraciones pueden diferir en intensidad y gravedad según el estadio y edad del paciente siendo frecuentes las crisis epilépticas que se observan en un 30-50% de los casos en menores de 10 años (que además suelen presentar un deterioro mental precoz que se manifiesta inicialmente como retraso escolar pero que evoluciona en un cuadro de demencia progresiva)

Precisamente un aspecto importante del estudio de esta variante, es que convencionalmente se han englobado en ella a todos los pacientes menores de 20 años¹⁴, pero lo cierto es que autores como Hayden entienden que esta delimitación requiere, a su vez, de una subdivisión entre aquellos pacientes que

presentan síntomas antes de los 10 años (infantil)¹⁵ y los que lo hacen en la década posterior (adolescencia/juventud). Para este autor, aunque esta clasificación pudiera parecer arbitraria tiene un potencial valor médico muy alto ya que permitiría determinar las diferencias clínicas y epistemiológicas de esta enfermedad con mayor precisión¹⁶.

3.2 Diagnóstico genético en menores

El test genético no debe hacerse en menores sin el consentimiento de sus padres o representantes legales y tampoco en aquellas personas que no estén preparadas psicológicamente para recibir la información de los resultados. La ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica, regula en el artículo 9.3¹⁷, los casos en los que el consentimiento informado se otorgará mediante representación legal excluyendo a los menores emancipados o mayores de 16 años que no tengan la capacidad modificada judicialmente (y así conste en la sentencia). En todo caso, esta exclusión no se contemplará cuando se trate de una actuación de grave riesgo para la vida o salud del menor, según el criterio del facultativo, de modo que el consentimiento lo prestará el representante legal del menor, una vez oída y tenida en cuenta la opinión del mismo.

De lo expuesto se infiere que un menor emancipado o mayor de 16 años podría dar su consentimiento para someterse a un diagnóstico genético pero esta posibilidad puede representar un grave problema en cuanto a las consideraciones que podemos plantear respecto de su capacidad y madurez para asimilar las consecuencias de un resultado positivo: adquirir la condición de enfermo incurable.

De ahí que tanto desde la comunidad científica como desde asociaciones de pacientes se haya visto

13 RAMOS ARROYO, M.A., et al. “Recomendaciones de buena práctica para el diagnóstico genético de la enfermedad de Huntington”, *Med Clin (Bar)*. 2012;138 (13): 585.

14 Una delimitación que, a juicio de Roos, se introdujo en los primeros estudios (aunque no se sabe con exactitud cuándo) y que se ha ido adoptando convencionalmente sin discusión. En ROOS, R.A.C., “The history of juvenile Huntington’s disease”, en QUARRELL, O.W.L., BREWER, H.L., et al. *Juvenile Huntington’s Disease and Other Trinucleotide repeat disorders*, Oxford University Press, 2009, p.34.

15 Barker y Squitieri estiman que, siguiendo esta subdivisión, dentro del porcentaje total estimado de casos de EHJ, hay un 3,4% de estos casos que se dan antes de los 10 años. En BARKER R.A., SQUITIERI, F., “The clinical phenotype of juvenile Huntington’s disease”, en QUARRELL, O.W.L., BREWER, H.L., et al. *Juvenile Huntington’s Disease and Other Trinucleotide repeat disorders*, Oxford University Press, 2009, p.39.

16 HAYDEN, M.R., *Huntington’s Chorea*, Springer-Verlag, 1981, p.77.

17 Modificado por la disposición final segunda de la Ley 26/2015, de 28 de julio, de modificación del sistema de protección a la infancia y a la adolescencia.

la necesidad de elaborar unas recomendaciones en este ámbito. Recomendaciones que, evidentemente, dejan un amplio margen de decisión y actuación autónoma al propio paciente, a los facultativos y a los consejos genéticos ya que nada está reglamentado, lo que a mi juicio plantea un interesante campo de investigación y análisis porque cabría preguntarse por la evaluación de los principios bioéticos aplicables a este tipo de prueba (no maleficiencia, justicia, autonomía y beneficiencia) y su necesaria armonización.

En 1994 (poco tiempo después de la identificación del gen mutado de la EH) se elaboraron, por parte de la Asociación Internacional de Huntington y la Federación Mundial de Neurología, unas normas éticas para la realización del test predictivo de genética molecular en esta enfermedad. Entre las recomendaciones que efectuaban, era especialmente significativa la relativa a que la decisión de pasar el test dependía únicamente del individuo que, debidamente informado, debía ser mayor de edad (según las leyes de su país)¹⁸. Solo se contemplaban dos excepciones a esta regla: el test prenatal y premarital.

Posteriormente, en el seno de la *European Huntington Disease Network* (EHDN) se procedió a revisar estas recomendaciones y, fruto de los trabajos emprendidos en 2007, en 2012 se publicaban una nueva versión de las *Recommendations for the predictive genetic test in Huntington's disease*.

En este nuevo texto se incorporan modificaciones respecto de la guía de 1994 debido al hallazgo de nuevas evidencias médicas y la aparición de innovadoras prácticas. En concreto, centraron los esfuerzos en seis secciones especialmente sensibles, dos de las cuales resultan de especial interés para este trabajo: el diagnóstico en menores (recomendación 2.1) y el diagnóstico prenatal (recomendación 7.0, ahora denominada “opciones reproductivas”).

Respecto a los menores, “se recomienda que la edad mínima de las pruebas sea 18 años. Los menores de edad en situación de riesgo que solicitan la prueba deben tener el acceso a asesoramiento genético, apoyo e información incluyendo la discusión de todas sus opciones para hacer frente a se encuentre en riesgo”. Esta recomendación viene acompañada de un comentario adicional en el que se nos advierte

que: “las pruebas para el propósito de la adopción no debe ser permitida, ya que el niño que ha de adoptarse no puede decidir para él/ella misma si él/ella quiere ser sometido al test. Es esencial, sin embargo, que el niño deba ser informado sobre su estado de riesgo”¹⁹.

Como se puede observar, frente al sincretismo de la primera guía, la segunda abre una posibilidad (“los menores en situación de riesgo”) que no ha sido ajena a un fuerte debate en el seno de la comunidad científica. Algunos autores se mostraron a favor de una recomendación menos restrictiva para los menores sobre la base del potencial beneficioso frente a sus efectos nocivos. No obstante, en ausencia de pruebas fiables sobre los riesgos y beneficios, la mayoría consideró necesario el establecimiento de un límite de edad para el acceso a esta prueba sustentándolo en el principio de precaución. A su vez, esta determinación suscitó otro importante debate sobre si el establecimiento de la mayoría de edad como límite de acceso a esta prueba resultaba un débil criterio ya que existen diferencias, en la mayoría de los países, entre la mayoría de edad jurídica y la “médica” (por ejemplo, la mayoría de edad “médica” es de 15 años en Dinamarca, 16 años en Lituania, 14 años en Portugal, 15 años en Eslovenia o 16 en España). Finalmente, se acordó que aunque fuera arbitrario, el corte de edad en 18 años era el mejor criterio.

Ahora bien, como hemos señalado con anterioridad, esta determinación de la edad no deja de ser una recomendación que además encuentra en la legislación española vigente un espacio (de los 16 a los 18 años y los casos de menores emancipados) donde la decisión última recaerá en un menor.

A continuación pondré a título de ejemplo, y de forma breve, algunos de estos supuestos que esta circunstancia me ha suscitado.

3.2.1 Supuestos de menores con síntomas pero sin diagnóstico

a) Menores de 18 años (pero mayores de 16 años o emancipados) sin antecedentes familiares: Se estima que entre un 25-30% de los casos diagnosticados no refieren antecedentes familiares ya que sabemos que son posibles y existen mutaciones espontáneas²⁰. Estas mutaciones parecen

18 Recomendación 2.1, recogida en Guidelines for the molecular genetics predictive test in Huntington's disease. International Huntington Association (IHA) and the World Federation of Neurology (WFN) Research Group on Huntington's Corea. *Neurology*. 1994; 44: 1533-6.

19 <http://www.euro-hd.net/html/disease/huntington/interesting/ehdn-genetic-testing-guidelines.pdf> p.3.

20 ALMQVIST E.W., ELTERMAN D.S., MACLEOD

provenir de los llamados alelos normales grandes (o alelo normal mutable, 27-35 repeticiones) y generalmente son transmitidas por un varón²¹. En menores esta posibilidad implica que el menor que comienza a presentar síntomas, es difícil de diagnosticar y requiere de mucha información y de un apoyo multidisciplinar (psicólogos, genetistas, etc.) para que él mismo valore si se hace la prueba o no. En ningún caso, la decisión individual del paciente puede estar condicionada o presionada por terceras personas²².

b) Menores de 18 años (pero mayores de 16 años o emancipados) con antecedentes familiares no diagnosticados: Como se ha expuesto con anterioridad, la EH presenta un patrón de herencia mendeliano autosómico dominante, con un 50% de riesgo de transmisión a la descendencia²³. Ahora bien puede ocurrir que el padre/madre o abuelos fallecieran antes de padecerla o ser diagnosticados aunque ya entonces presentaran algunos de los síntomas (algo frecuente si recordamos que hace escaso tiempo que existen registros debido a que el descubrimiento del gen mutado se realizó en la década de los noventa). En estos casos, es fundamental, en las primeras entrevistas, tratar de trazar una historia familiar de esta enfermedad para valorar las sospechas clínicas siendo especialmente cauteloso con la información suministrada al menor ya que existen altas tasas de abandono en esta fase.

c) Menores de 18 años (pero mayores de 16 años o emancipados) con antecedentes familiares diagnosticados: Quizá este sea el supuesto más delicado pues con mucha probabilidad el menor ha vivido en el ámbito familiar la experiencia cercana de los síntomas y evolución de la enfermedad. La propia experiencia y el enfrentarse a unos resultados positivos que además afectarán a más miembros de la familia (por ejemplo, hermanos) puede hacerles valorar la opción de ejercer

el «derecho a no saber» fundamentado en la autonomía de las personas para evitar un daño en su integridad psicológica (Ley 41/2002, de 15 de noviembre de autonomía del paciente).

d) Adopciones: En estos supuestos, se aplica el artículo 24 de la ley 26/2015, de 28 de julio, de modificación del sistema de protección a la infancia y a la adolescencia, que remite a la legislación civil vigente en esta materia. Respecto al ámbito que nos ocupa, dos son las cuestiones que nos podemos plantear: ¿si los adoptantes son portadores de la enfermedad pueden ser considerados no idóneos simplemente por el hecho de ser portadores y aun sin presentar síntomas?, en el caso de un menor adoptado enfermo, ¿tiene derecho a conocer sus antecedentes familiares?, ¿y los padres adoptantes?, ¿qué ocurre cuando comienza a mostrar síntomas puede negarse hacerse el test? De todas ellas, la única respuesta clara es la recomendación de que, en ningún caso, se permita realizar el test en un menor para decidir si se adopta o no²⁴.

e) Menores embarazadas: Es uno de los supuestos en los que, excepcionalmente, y ante antecedentes familiares claros, estos pacientes no suelen mostrar muchas dudas a la hora de dar su consentimiento una vez valorados los riesgos para el feto, y las probabilidades de desarrollar la enfermedad o no.

f) Menores casados con antecedentes que deseen descendencia: En este supuesto sería de aplicación, a mi juicio, lo indicado para el diagnóstico genético presintomático, teniendo siempre presente las restricciones legales específicas, tal y como veremos a continuación.

3.2.2 Supuestos especiales: Diagnóstico genético presintomático

Este grupo de supuestos se agrupan partiendo de una premisa: el paciente no presenta ningún síntoma de la enfermedad, pero quiere conocer el riesgo que tiene de desarrollarla o transmitirla a su descendencia.

De hecho, el perfil de solicitante “tipo” de este prueba sería una mujer de entre 21-35 años y sin

P.M., HAYDEN M.R., *High incidence rate and absent family histories in one quarter of patients newly diagnosed with Huntington disease in British Columbia*, Clin Genet 2001 Sep; 60(3):198-205.

21 No obstante, debemos valorar que dentro de este supuesto pueda existir una “falsa paternidad” por lo que a la hora de abordar esta posibilidad se debe contar con la ayuda de psicólogos por las probables implicaciones que la realización del test puedan tener para la estabilidad familiar.

22 Recomendación nº2, en <http://www.euro-hd.net/html/disease/huntington/interesting/ehdn-genetic-testing-guidelines.pdf>

23 RAMOS ARROYO, M.A., et al., *op. cit.*, p. 584.

24 Comentario nº2.1 a la recomendación nº2.1, en <http://www.euro-hd.net/html/disease/huntington/interesting/ehdn-genetic-testing-guidelines.pdf>

hijos que busca conocer si es portadora o no de la enfermedad y cuál es su grado de penetrancia, ya que una de las principales motivaciones para realizarse este test es, según Harper, la toma de decisión sobre si tener descendencia o no²⁵.

Es precisamente su carácter hereditario y la ausencia de tratamiento lo que ha posibilitado que durante años se haya acumulado cierta experiencia práctica en cuanto a las pautas a seguir a la hora de solicitar un diagnóstico presintomático, así como respecto de la necesaria intervención de un consejo genético. No obstante, hasta que en 1993 se localizó la mutación causante de esta enfermedad y se empezó a generalizar el empleo de este tipo de diagnóstico, los médicos tan sólo podían informar a los pacientes sobre la probabilidad de ser portador de la mutación a un 50% para los hermanos e hijos de un afectado y de un 25% para sus nietos²⁶.

En la actualidad, este tipo de diagnóstico encuentra un apoyo legal para su implementación y desarrollo en la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica. De modo que, el propio artículo 3 de la ley, define dos conceptos fundamentales en este aspecto. Por un lado qué se entiende por «Análisis genético»: “a) procedimiento destinado a detectar la presencia, ausencia o variantes de uno o varios segmentos de material genético, lo cual incluye las pruebas indirectas para detectar un producto génico o un metabolito específico que sea indicativo ante todo de un cambio genético determinado”, y por «Consejo genético»: “e) procedimiento destinado a informar a una persona sobre las posibles consecuencias para él o su descendencia de los resultados de un análisis o cribado genéticos y sus ventajas y riesgos y, en su caso, para asesorarla en relación con las posibles alternativas derivadas del análisis. Tiene lugar tanto antes como después de una prueba o cribados genéticos e incluso en ausencia de los mismos”. En este sentido es significativa la presencia de límites expresos a los análisis genéticos (art.9): “1. Se asegurará la protección de los derechos de las personas en la realización de análisis genéticos y del tratamiento de datos genéticos de carácter personal en el ámbito sanitario. 2. Los análisis genéticos se llevarán a cabo con criterios de pertinencia, calidad, equidad y accesibilidad. 3. Sólo podrán hacerse pruebas predictivas de enfermedades genéticas o que permitan identificar

al sujeto como portador de un gen responsable de una enfermedad, o detectar una predisposición o una susceptibilidad genética a una enfermedad, con fines médicos o de investigación médica y con un asesoramiento genético, cuando esté indicado, o en el caso del estudio de las diferencias inter-individuales en la respuesta a los fármacos y las interacciones genético-ambientales o para el estudio de las bases moleculares de las enfermedades”. Así también la existencia de unas pautas o reglamentación de cómo llevarlos a cabo (artículos 45 y siguientes).

Llegados a este punto, cabría recordar que ya en las primeras guías para realizar estos estudios, se recomendaba la exclusión de esta prueba para los menores de edad y aquellos que tuvieran alguna patología psiquiátrica activa en el momento de solicitarlo, aconsejándose esperar a que mejorara o se estabilizara, pero en el caso de los menores de edad sigue existiendo, a mi juicio, ciertas dudas y reticencias en cuanto a si puede existir madurez suficiente en un menor de 18 años (pero mayor de 16 años que no presenta síntomas pero que se encuentra en riesgo de padecerla) para valorar su situación y prestar el consentimiento. Pensemos en el caso de un adulto-padre que es diagnosticado y que tiene hijos menores que valoran la posibilidad de someterse a este test, pese a la información suministrada respecto de los pros y contras, ¿alcanzarían a comprender las terribles consecuencias que se derivan de la confirmación de una enfermedad no curable y de inicio incierto que puede condicionar su vida de manera decisiva? Nada lo impide, pues nos encontramos, una vez más, ante una recomendación de un caso que no por infrecuente puede ser improbable.

Veamos a continuación dos supuestos especiales de necesaria referencia en este ámbito de estudio:

a) Diagnóstico “prenatal”

Se solicita cuando uno de los miembros de la pareja es portador de una expansión CAG patológica o inestable y quieren conocer de forma prenatal si el feto es portador o no de una mutación patológica. Normalmente estos estudios se llevan a cabo en los servicios de ginecología y genética del Hospital y para ello necesitan obtener una muestra de ADN fetal mediante una biopsia corial (en la semana 11-12 de gestación) o mediante amniocentesis (en la semana 15-16). No es recomendable hacerla en aquellos casos en los que la pareja quiere llevar a término su embarazo con independencia del resultado. En caso

25 HARPER, P.S., *Huntington's Disease*. Saunders Company Ltd, 1996.

26 En SOLÍS PÉREZ, P., BOSCA BLASCO, M., y BURGUERA HERNÁNDEZ, J.A., *op. cit.*, p.125.

positivo, se podría proceder a la interrupción voluntaria del embarazo hasta la semana 22 según nuestra legislación vigente.

Por todo ello, se deberá tener en cuenta:

- Las restricciones legales existentes
- Las recomendaciones generales
- Una información adecuada, completa y clara sobre la presencia o no de alelos normales y patológicos, y en consecuencia, el grado de penetrancia.

<27	27-35
Sano	Sano alelos inestables <1% riesgo expansión patológica en la descendencia

36-39	≥ 40
Afecto penetrancia incompleta 40% probabilidad de ser asintomático a los 65 años ²⁷	Afecto penetrancia completa

b) Análisis genético preimplantacional (PGD)

Se solicita cuando uno de los miembros de la pareja es portador de una expansión CAG patológica o inestable y quiere evitar su transferencia a la descendencia mediante la selección de embriones no portadores de expansiones patológicas. Mediante esta técnica sólo se implantan aquellos embriones que no tienen el gen alterado de la EH, por lo tanto, la PGD proporciona la posibilidad de concebir un hijo sin el gen mutado de la EH, con independencia de que sea la madre o el padre el portador de la mutación. Pero la PGD está prohibida en algunos países por leyes que pretenden proteger a los embriones. En España existe esta posibilidad aunque debe tenerse en cuenta, la información que se dé al paciente sobre esta posibilidad reproductiva a la vez que las restricciones legales existentes y las recomendaciones generales sobre el diagnóstico preimplantacional²⁸.

IV. IMPLICACIONES SOCIO-SANITARIAS DEL DIAGNÓSTICO

4.1 En el menor

En los primeros capítulos del libro *Juvenil Huntington's Disease and Other Trinucleotide repeat disorders* se narran diferentes casos de EHJ en los que se hacen evidentes las repercusiones socio-sanitarias de esta enfermedad que afecta a pacientes, familias, amigos y entornos más o menos amplios en los que las significativas repercusiones se pueden sistematizar, a mi juicio, en las siguientes áreas:

a) Familiar/afectivo: Esta enfermedad transforma por completo la familia cuyo miembro/s la padecen. En el caso de un menor que presenta síntomas, la situación puede agravarse al producirse un sentimiento de culpabilidad en el progenitor portador de la enfermedad que, en muchas ocasiones, deriva en rupturas de pareja. Además debe valorarse la especial situación de los menores que sufren EHJ y que se encuentran en acogimiento o adopción. En estos casos sería deseable una mayor intervención por parte de las entidades públicas como garantes de su bienestar.

b) Educativo y formativo: Los primeros síntomas que se dan en un paciente de EH es precisamente un deterioro en el rendimiento escolar. A ello hay que sumarle una disminución de la capacidad de atención y concentración acompañada de cambios bruscos de comportamiento. Esta situación conlleva altas tasas de abandono escolar porque se requiere de un diagnóstico preciso para comprender y evaluar el escenario de aprendizaje y las necesidades educativas específicas de unos menores que no encuentran el apoyo docente y escolar necesario. No hay que olvidar que en un menor que padece EH sus expectativas vitales cambian por completo y su proyecto vital se desvanece. Estas circunstancias hacen que el abordaje psicológico de esta enfermedad sea especialmente complicado por lo que se requiere un apoyo y tratamiento continuado que debería ser muy especializado en el ámbito de la sanidad pública. Falta conocimiento y especialización de una enfermedad que, hoy por hoy, es incurable.

c) Económico: la incidencia económica de la enfermedad en las propias familias (puesto que

27 RAMOS ARROYO, M.A., et al., *op. cit.*, p. 586.

28 Especialmente la recomendación nº7.2.1 de

<http://www.euro-hd.net/html/disease/huntington/interesting/ehdn-genetic-testing-guidelines.pdf>

requieren cuidados y atención constantes sobre todo en el estadio tres de la enfermedad) y en los costes sanitarios públicos (por la distinta sintomatología que requiere tratamientos coordinados muy específicos) es indudable. Pero pensemos además, en aquellos pacientes que, con antecedentes familiares, van a tener muy difícil el acceso a todo tipo de seguros de vida y médicos. Llegados a este punto, se hace muy necesario el reconocimiento de una discapacidad que tenga asociadas ayudas económicas, fiscales y recursos sociales específicos que, en el caso de los menores, no siempre resulta una tarea sencilla de conseguir (su configuración legal y tramitación está especialmente pensada para pacientes adultos con esta enfermedad). Además debido al grado de progresión de la enfermedad en estos pacientes, los tiempos administrativos no acompañan a las necesidades vitales más perentorias que, en muchos casos, no llegan a tiempo.

4.2 El diagnóstico genético presintomático: ¿una cuestión de salud pública?

Al referirnos a la salud pública queremos poner el foco de atención en el conjunto organizado de actuaciones de los poderes públicos y del conjunto de la sociedad mediante la cual se movilizan recursos humanos y materiales para prevenir la enfermedad y proteger, promover y restaurar la salud de las personas, en el ámbito individual y colectivo. En este contexto, tratar de la EH es hacer mención, casi de modo exclusivo, a una labor preventiva por parte del ámbito sanitario público, que incide muy especialmente en el diagnóstico genético presintomático.

Aunque desde hace tiempo el Ministerio de Sanidad ha puesto en funcionamiento programas de cribado poblacional²⁹ que permiten establecer unos criterios que puedan servir de guía a los sistemas de salud de las Comunidades Autónomas para la toma de decisiones estratégicas sobre la salud pública, en el caso de la EH, cabe preguntarse si la labor preventiva cabe únicamente centrarla en la incentivación de dos tipos de diagnóstico genético: el prenatal y el

preimplantacional. Esto nos conduce a dos evidentes cuestiones o dilemas sobre sus consecuencias: la discriminación, es decir, convertirse en un instrumento de estigmatización de determinadas enfermedades y su conversión en una práctica eugenésica. Estos planteamientos no encuentran un apoyo normativo claro, de forma que, en el caso del diagnóstico genético prenatal resulta de gran ayuda el Informe del Comité de Bioética de España sobre el consejo genético prenatal³⁰.

En este informe se analizan los evidentes riesgos de su implementación, insistiendo mucho en la necesidad de la presencia de un consejo genético que oriente y asesore, pero nunca dirija, la toma de decisiones por parte del paciente. Esta limitada labor se entiende comprendida dentro de su exigible independencia de cualquier consideración de interés público, pero me suscita dudas cuando se apela al “derecho a no saber” del paciente y su consideración como derecho relativo, pues podría ser restringido por concurrir una situación de riesgo para personas genéticamente relacionadas con el paciente, o en el caso de que exista un tratamiento que pudiera paliar o prevenir la evolución de la patología en cuestión. En el caso de la EH sería especialmente relevante insistir en su incidencia familiar al ser una enfermedad neurodegenerativa hereditaria.

Por otro lado, quisiera subrayar otro problema señalado en este informe y que tiene evidentes repercusiones para la salud pública y es que la mayoría de los laboratorios en los que se realizan las pruebas de diagnóstico genético en España están ligados a hospitales públicos pero no hay regulaciones o pautas específicas oficiales de las pruebas genéticas moleculares, ni a nivel del Estado ni regional. La remisión de los pacientes para las pruebas genéticas es casi competencia exclusiva de los hospitales y del cuidado especializado, sin ningún protocolo estándar establecido. El 90% de los centros solicitan el consentimiento informado previo a la realización de los test genéticos pero no hay un procedimiento armonizado. Generalmente, el médico que solicita la prueba obtiene el consentimiento informado del paciente, aunque también en este aspecto existen importantes lagunas normativas en este proceso solo existen recomendaciones o directrices desde ámbitos. Por todo ello considero importante tomar en consideración estas cuestiones en un futuro no muy lejano.

²⁹ Definiéndolo como “aquellas actividades orientadas a la detección precoz de la enfermedad, su diagnóstico y tratamiento temprano, que se ofrecen activamente al conjunto de la población susceptible de padecer la enfermedad, aunque no tenga síntomas ni haya demandado ayuda médica. (Ley 33/2011, General de Salud Pública)”. En este sentido ver la ponencia de cribado poblacional de la comisión de salud pública:

http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/docs/Cribado_poblacional.pdf

³⁰ <http://www.comitedebioetica.es/files/documentacion/consejo-genetico-prenatal.pdf>

V. CONCLUSIONES

La enfermedad de Huntington es un trastorno neurodegenerativo de herencia autosómica dominante que, aunque suele presentar los primeros síntomas sobre los 35- 40 años de edad tiene una incidencia en menores que merece ser analizada por las implicaciones ético-jurídicas que plantea.

Resulta especialmente relevante señalar que, hoy en día, no existen regulaciones o pautas específicas armonizadas ni a nivel estatal ni autonómico sobre el protocolo de actuación ante estos casos. Tan solo existen unas recomendaciones de ámbito internacional para los pacientes, facultativos y consejos genéticos (en caso de que existan) que, sin carácter vinculante, dejan amplios espacios interpretativos que ofrecen en consecuencia implementación dispar. Una circunstancia especialmente gravosa en los casos del diagnóstico genético presintomático puesto que revelan la necesaria intervención de la administración sanitaria en orden a preservar la salud pública.

VI. BIBLIOGRAFÍA

- ALMQVIST E.W., ELTERMAN D.S., MACLEOD P.M., HAYDEN M.R., *High incidence rate and absent family histories in one quarter of patients newly diagnosed with Huntington disease in British Columbia*, Clin Genet 2001 Sep; 60(3).
- HAYDEN, M.R., *Huntington's Chorea in South Africa*, PhD thesis, University of Cape Town, 1979.
- HAYDEN, M.R., *Huntington's Chorea*, Springer-Verlag, 1981.
- HARPER, P.S., *Huntington's Disease*. Saunders Company Ltd, 1996.
- JANKOVIC J. Movement disorders. In: DAROFF RB, FENICHEL GM, JANKOVIC J, MAZZIOTTA JC, eds. *Bradley's Neurology in Clinical Practice*. 6th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2012:chap 71.
- LYON, J.W., *Chronic hereditary chorea*, Am Med Times 7 1863.
- LÓPEZ DEL VAL, L.J., BURGUERA HERNÁNDEZ, J.A., *Enfermedad de Huntington. Un clásico renovado*, Edita: Línea de Comunicación, Madrid, 2003.

- LÓPEZ DEL VAL, J. y BURGUERA HERNÁNDEZ, J.A., *Enfermedad de Huntington. Claves y respuestas para un desafío singular*, Médica Panamericana, Madrid, 2010.
- MINK JW. *Movement disorders*. In: KLIEGMAN RM, STANTON BF, St. Geme, Schor NF, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2016:chap 597.
- MUÑOZ GARCÍA, E., "Enfermedad de Huntington", en TOLOSA SARRÓ, E., *Trastornos del movimiento*, Ars Medica, Barcelona, 2006.
- QUARRELL, O.W.L., BREWER, H.L, et al. *Juvenil Huntington's Disease and Other Trinucleotide repeat disorders*, Oxford University Press, 2009.
- RAMOS ARROYO, M.A., et al. "Recomendaciones de buena práctica para el diagnóstico genético de la enfermedad de Huntington", *Med Clin (Bar)*. 2012;138 (13).
- WESTPHAL, C., *Über eine dem Bilde der Cerebrospinalen Grauen Degeneration ähnliche Erkrankung des zentralen Nervensystems ohne anatomischen Befund, nebest einigen Bemerkungen über paradoxe Kontraktion*. Arch Psychiatr Nervenkr 14, 1883.