

MONOGRAFIAS MEDICAS

EL ESTUDIO DEL LIQUIDO AMNIOTICO EN EL DIAGNOSTICO PRENATAL

MARIO GONZÁLEZ-RAMOS *

En la práctica clínica cobra especial importancia el consejo genético. Siendo éste el dictamen resultante de un proceso diagnóstico que se inicia con la elaboración de la historia clínica y que se complementa con la aplicación de diferentes métodos paraclínicos, es lógico suponer que gradualmente se haya ido enriqueciendo al emplear nuevos parámetros tendientes a abarcar en lo posible el campo, por otra parte cada día más amplio, de la genética médica.

El diagnóstico prenatal, motivo de esta publicación, parece ser en nuestros días la culminación de lo que hasta hoy se está haciendo con el afán de lograr que la aplicación del consejo genético sea más efectiva, al poder derivar de él un diagnóstico oportuno que permita establecer medidas terapéuticas y de prevención. En el consejo genético representa, como lo han expresado Davidson y Ratazzi,¹ una nueva dimensión.

El consejo genético, debe basarse: 1) En un buen diagnóstico clínico. 2) En la aplicación del mendelismo básico.

* Académico numerario. Hospital Infantil de México.

3) En el conocimiento del riesgo empírico en los padecimientos debidos a herencia multifactorial. 4) En los estudios cromosómicos. 5) En la detección de los heterocigotos portadores. 6) En el diagnóstico prenatal.

Diagnóstico

Naturalmente que el primer requisito para poder impartir el consejo genético, es contar con un diagnóstico clínico exacto. Es necesario para ello llegar a lo que nosotros hemos llamado el *diagnóstico genético*, que en la práctica equivale a alcanzar un diagnóstico etiológico. El diagnóstico genético comprende naturalmente tanto los procesos patológicos de tipo hereditario, como los que son debidos a causas ambientales, a fin de catalogarlos y poder precisar el riesgo de repetición. Así en el labio leporino, simple o complicado, cuyo diagnóstico clínico es siempre fácil, habrá que tomar en cuenta que en su génesis pueden intervenir: a) factores ambientales puros; b) factores genéticos, y c) una combinación de factores ambientales y genéticos (herencia multifactorial). El consejo genético en esta malformación congénita variará de un caso a otro, puesto que el riesgo de repetición podrá ser desde cero por ciento, cuando la malformación se deba a un factor ambiental puro, esto es cuando se trate de una fenocopia, hasta 50 por ciento, cuando la causa del labio leporino es el efecto de un gen autosómico dominante segregado por uno de los padres.² Entre estas dos cifras, habrá casos en que el riesgo de repetición sea menor de 10 por ciento, como sucede en la herencia multifactorial,³ o bien cuando el labio leporino es una de las manifestaciones del amplio espectro de alteraciones fenotípicas que supone una

cromosomopatía (trisomías D1 ó 18);^{4, 5} por otra parte, el riesgo de repetición podrá ser mayor de 10 por ciento en aquellos casos de herencia multifactorial en que uno de los padres y dos hijos hayan sido afectados por la misma malformación y aun podría llegar a 25 por ciento cuando el labio leporino es uno de los efectos del gen autosómico dominante que obra como agente causal de las glándulas mucosas del labio inferior.⁶

Tomando otro ejemplo, consideremos al albinismo. Hasta hace 20 años se daba por sabido que cuando dos albinos se casaban, el riesgo de que sus hijos tuvieran albinismo era de 100 por ciento, puesto que éste es un padecimiento debido a un par de alelomorfos autosómicos de efecto recesivo. Trevor y Roper, mencionados por Nance⁷ demostraron la heterogeneidad del albinismo cuando describieron una familia en que el padre y la madre eran albinos y sus dos hijos absolutamente normales. Este interesante hallazgo clínico, quedó confirmado cuando Witkop (ver Nance), utilizando la técnica de Kugelman y Van Scott⁸ demostró que el albinismo en ambos padres obedecía a la acción de diferentes genes, ya que mientras que la madre era tirosinasa negativa, su esposo era tirosinasa positivo. Es lógico suponer, si tenemos presente el principio mendeliano de la segregación, que los hijos de esta pareja eran heterocigotos para dos genes que producen una forma diferente de albinismo; por lo mismo no manifiestan un padecimiento que exige la doble dosis necesaria para que se exprese el efecto de los genes recesivos.

Mendelismo

Para establecer el consejo genético, la ley de la segregación es básica en todos aque-

llos procesos que obedecen a un tipo de herencia monogénica. Al respecto bastará tener presente que ésta, de acuerdo con el *locus* cromosómico del gen, podrá ser autosómica o ligada al cromosoma X y dominante o recesiva, según sea el efecto de los genes involucrados. En general, el riesgo de repetición en estos tipos de herencia, con la salvedad de algunas variantes que dependen del grado de expresividad o de penetración de determinados genes, varía entre cifras que oscilan entre 25 y 50 por ciento. La importancia de estos procesos, se comprenderá mejor al considerar que McKusik,⁹ en su catálogo de herencia mendeliana, ha agrupado algo más de 1 800 padecimientos que obedecen a los tipos de herencia que acabamos de mencionar.

El riesgo empírico

Este se utiliza en la mayoría de las alteraciones debidas a la acción de factores genéticos y ambientales, que al interaccionar constituye la llamada herencia multifactorial. El riesgo empírico ha sido derivado estadísticamente y su interés radica en que puede aplicarse a una gran parte de las malformaciones congénitas más frecuentes, como la anencefalia, la espina bífida, algunas formas de hidrocefalia, muchas cardiopatías congénitas, el labio leporino, el paladar hendido, la luxación congénita de la cadera, el pie bott o la hipertrofia congénita del píloro. Al utilizar el riesgo empírico, habrá que considerar que algunos de estos procesos afectan con mayor frecuencia a los individuos de determinado sexo, la hipertrofia congénita del píloro a los niños, y la luxación congénita de la cadera a las niñas, por ejemplo. Este hecho obliga a calcular que el riesgo en

la progenie variará si uno de los padres tuvo la misma afección. Así por ejemplo, habrá más posibilidades de que un hijo herede la hipertrofia congénita del píloro cuando la madre nació con esta anomalía y necesitó más genes para expresarla, que cuando el padre fue el afectado. Exactamente lo contrario sucede en la luxación congénita de la cadera. Otro factor importante que se debe considerar, es la gravedad de la malformación; el afectado por labio leporino doble por herencia multifactorial, tiene más riesgo de transmitir la afección que el que presenta labio leporino sencillo.

Los estudios cromosómicos

Los resultados de los estudios cromosómicos, son definitivos para establecer con seguridad el diagnóstico de anomalías tan diversas como las trisomías autosómicas, la monosomía del X, el síndrome de Klinefelter y sus variantes, el síndrome triple X, el síndrome del *cri du chat*, el síndrome de Wolf o la leucemia mieloide crónica. Pero además, la modalidad de la aberración cromosómica modifica el riesgo de repetición en varias de las afecciones mencionadas.

Hasta hace unos meses, el campo de estos estudios quedaba limitado por falta de alcance técnico, pero a partir de los hallazgos de Caspersson,¹⁰ Pearson,¹¹ Summer,¹² Evans¹³ y Lin,¹⁴ las nuevas perspectivas de la citogenética clínica son enormes, puesto que con la identificación de los cromosomas humanos, que gracias a los autores antes mencionados, es ahora posible,¹⁵ se podrá: a) Determinar la individualidad cariotípica que es la expresión de la individualidad genética; su interés se extenderá hasta el campo de la

medicina legal y llegará a complementar, si no es que a sustituir en la identificación de los individuos, el estudio de las huellas digitales. *b)* Diagnosticar las variantes de alteraciones cromosómicas que condicionan un mismo proceso patológico; recientemente se ha podido demostrar que el síndrome del *cri du chat* puede resultar tanto de una "delección", como de una "inversión".¹⁶ *c)* Precisar la diferente composición química de los cromosomas, lo que conducirá a la elaboración de mapas cromosómicos. *d)* Encontrar nuevos síndromes en cuya etiopatogenia hasta ahora no aclarada deben intervenir alteraciones estructurales del tipo de las "inversiones" que conducen al "efecto de posición". *e)* Detectar pequeñas delecciones seguidas o no de translocación que desde el punto de vista práctico son mutaciones con capacidad patogénica. *f)* Llevar, finalmente a su exacta dimensión, el interesante problema clínico de las cromosomopatías.

La detección de los heterocigotos portadores

En los padecimientos debidos a herencia autosómica recesiva o a herencia recesiva ligada al cromosoma X, el consejo genético hasta hace relativamente poco tiempo se detenía ante la cuestión de si los hijos no afectados, eran o no portadores heterocigotos de determinado gen. Poco a poco esta incógnita se ha ido despejando. Ya existen métodos sumamente sencillos, como la determinación de la creatinofosfoquinasa sérica, para saber que cuando ésta se encuentra elevada en las hermanas de un sujeto afectado con distrofia muscular progresiva de Duchenne, es porque son portadoras del gen que afecta a los

hemicigotos. Las pruebas de tolerancia a la fenilalanina, sirven a su vez para detectar a los portadores del gen autosómico recesivo que en homocigosis es la causa de la fenilcetonuria. Los estudios citoquímicos en los fibroblastos son otros métodos que ahora se emplean para detectar heterocigotos portadores de genes que originan algunas de las aberraciones congénitas del metabolismo hasta hoy conocidas.

Diagnóstico prenatal

El diagnóstico prenatal de las alteraciones genéticas no entraña necesariamente el planteamiento del llamado aborto selectivo, puesto que en la actualidad existen medidas terapéuticas y de rehabilitación para muchos procesos hereditarios. Consideremos, siguiendo a Rimoin,¹⁷ unos cuantos ejemplos:

a) Dietas de eliminación. En una gran parte de las aberraciones congénitas del metabolismo, existe el acúmulo de un sustrato que condiciona los efectos fenotípicos de la alteración genética. La fenilcetonuria, la galactosemia, la hereditopatía atáxica polineurítica o enfermedad de Refsum, las lipoproteinemias, son buenos ejemplos de ello. La dieta baja de fenilalanina, establecida desde las primeras horas de nacimiento impedirá que un niño genéticamente condenado llegue a sufrir de oligofrenia fenilpirúvica. Así mismo, todas las fatales consecuencias de la galactosemia podrán evitarse si con medidas dietéticas se impide oportunamente el acúmulo de este carbohidrato.

b) Suplementación del producto que no se forma por falla genética. La administración del cortisol faltante en los síndromes adrenogenitales, corrige los sín-

tomas debidos a la deficiencia de los glucocorticoides e impide la sobreproducción de andrógenos, que condicionan la macrogenitosomía temprana o la virilización que caracterizan a esos síndromes. La aciduria orótica y el cretinismo congénito, éste por aberración en la síntesis de la tiroxina, son otros ejemplos para ilustrar esta terapéutica de suplementación, ya que la primera cede con uridina y el cretinismo si se administra tiroxina.

c) *Administración del producto final del gen.* La acción de la hormona humana del crecimiento en el enanismo hipofisario, o de la vasopresina en la diabetes insípida, con sus espectaculares resultados, son elocuentes ejemplos que ilustran este tipo de medida terapéutica en las alteraciones genéticas.

d) *Inducción enzimática.* Existen padecimientos en los que el grado de síntesis de una enzima es subnormal; parece ser que en tales casos, se pueden administrar medicamentos que estimulen la síntesis enzimática; así, la hiperbilirrubinemia resultante de conjugación subnormal (síndrome de Crigler-Najjar, por ejemplo), se corrige con la administración de barbitúricos que estimulan la conjugación de la bilirrubina, probablemente a través de condicionar un incremento de la glucuroniltransferasa.¹⁸ Igualmente se puede mencionar la administración de glucocorticoides que aumentan la síntesis de glucosa-6-fosfatasa, para prevenir la hipogluquemia de las glucogenosis.

e) *Suplementación de las coenzimas.* Alteraciones de los genes pueden producir cambios estructurales en las enzimas que sintetizan, lo que se refleja a veces por aumento del requerimiento de la coenzima específica. La suplementación de la piridoxina en la cistationinuria, corrige la

aminoaciduria y restablece la actividad de la cistationasa. La piridoxina es también útil en la homocistinuria y en ciertos tipos de anemia hipocrómica familiar.

f) *Supresión metabólica.* Algunos procesos genéticos se caracterizan por exceso en la producción de una hormona o de una enzima; en estos casos la administración de la sustancia represora corrige el defecto. En otras ocasiones, se puede suprimir la función enzimática; esta supresión es la base del efecto terapéutico del alopurinol en algunas formas hereditarias de hiperuricemia.

g) *Eliminación de tóxicos almacenados por falla genética.* La administración de penicilamina puede prevenir el acúmulo de cobre, a su vez condicionado por carencia hereditaria de ceruloplasmina que conduce a la enfermedad hepatolenticular de Wilson; igualmente la flebotomía y la administración de desferrioxamina en la hemacromatosis, corregirán este proceso patológico.

h) *Prohibición de determinados medicamentos.* La farmacogenética nos ha aclarado el viejo problema de la "idiosincracia" a determinadas drogas. Se conocen hoy los efectos de los barbitúricos como desencadenantes de un ataque de porfiria aguda. A este respecto puede citarse el caso de Waldeström¹⁹ de un paciente que había notado que su orina se oscurecía cuando ingería algún analgésico que tenía aminopirina; en una ocasión su hija (para aliviar un dolor de muelas) ingirió en el curso de 24 horas, 1.6 g. de aminopirina y 0.9 g. de barbitol y desarrolló un ataque de porfiria aguda de tal manera grave que tuvo como resultado la muerte.

Es también ampliamente conocido el papel de las sulfonamidas, la primaquina

y otros medicamentos de uso común, en la aparición de las crisis hemolíticas en individuos con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa y en los pacientes con hemoglobina Zürich; así mismo personas con deficiencia de pseudocolinesterasa pueden sufrir una apnea irreversible cuando durante el manejo anestésico se les administra succinilcolina.

i) El *tratamiento de las mucopolisacaridos* que con tan buen éxito está intentando Hussels²⁰ a base de la administración de plasma, es un elocuente ejemplo de lo que puede hacerse en el manejo de los procesos genéticos.

j) *Medidas quirúrgicas*. El trasplante renal, puede salvar casos de riñón poli-quístico o de nefritis congénita. El trasplante de hígado en la fenilcetonuria o del bazo en la hemofilia, son procedimientos cuyas grandes posibilidades se vislumbran.

La intervención oportuna en aquellos trastornos genéticos acompañados de procesos malignos, como la poliposis del colon y el retinoblastoma, preservará la vida de los afectados. La esplenectomía en la esferocitosis hereditaria y la adrenalectomía en el feocromocitoma familiar, son otros ejemplos de la utilidad de determinadas medidas quirúrgicas.

Muchas malformaciones congénitas de la cabeza, cuello, miembros y genitales son eficazmente corregidos por la cirugía plástica. El ortopedista, el oftalmólogo y el otorrinolaringólogo, a su vez podrán corregir o modificar alteraciones, debidas a causas genéticas, de algunos órganos y del esqueleto.

k) Finalmente, la *fisioterapia y otras técnicas de rehabilitación* tienen un importante papel en el tratamiento de la mayoría de aquellos trastornos genéticos, que

afectan los sistemas nervioso y musculoesquelético.

Considerando lo anterior y convencidos con esos cuantos ejemplos de todas las posibilidades de tratamiento y rehabilitación que ya se pueden aplicar en los padecimientos hereditarios, veamos ahora lo referente al diagnóstico prenatal por medio del estudio del líquido amniótico.

Aspectos técnicos

La amniocentesis

En la actualidad parece haber un acuerdo unánime de que la vía de elección es la transabdominal, a fin de evitar los riesgos inherentes a la vía transvaginal. Aunque muchos consideran que la amniocentesis por vía transabdominal evita todo riesgo, debe tenerse presente que entre sus complicaciones se han señalado: muerte fetal, amnionitis, hemorragia fetal y punción del feto.^{21, 22, 23}

La fecha en que deba practicarse la amniocentesis dependerá del tipo de estudio que se vaya a realizar y de los fines que persiga el diagnóstico prenatal. En general variará desde la 14a. a 16a. semana del embarazo, hasta cualquier fecha, después de la 22a. semana. Es indudable que cuando se hacen amniocentesis tempranas (14a. y 16a. semana del embarazo), es porque se ha planteado la posibilidad del aborto selectivo. Cuando se pretenda lograr el diagnóstico para instituir medidas terapéuticas o bien cuando el diagnóstico se base en la búsqueda en el líquido amniótico de metabolitos urinarios fetales, deberá hacerse después de la 22a. semana.

La cantidad de líquido amniótico necesaria para los estudios bioquímicos o citológicos es de 10 ml. Es muy conve-

niente que la muestra no esté contaminada con sangre, aunque de hecho ésta no interfiere con el cultivo celular. En consecuencia, se recomienda que a semejanza de lo que se hace en la extracción del líquido cefalorraquídeo, cuando las primeras gotas salen con sangre, se sustituya la jeringuilla, a fin de obtener hasta donde sea posible una muestra libre de glóbulos rojos.

Determinaciones citológicas en el líquido amniótico

ESTUDIOS CITOLÓGICOS. El líquido amniótico contiene un gran número de células procedentes del amnios y de la decamación fetal susceptibles a numerosas investigaciones; en ellas se pueden practicar:

Determinación del grupo sanguíneo. En 1956, Fuchs²⁴ y Sachs y colaboradores,²⁵ independientemente desarrollaron sendas técnicas para determinar el grupo sanguíneo fetal (sistema ABO) en las celdillas que se encontraban en suspensión en el líquido amniótico. El aspecto práctico de estos estudios estriba: 1) en su aplicación al hacer transfusiones intrauterinas, en los casos de incompatibilidad en el sistema Rh, y 2) en el diagnóstico indirecto de anomalías genéticas, cuyos genes causales están ligados al *locus* del grupo sanguíneo ABO.

Determinación del sexo fetal. Puesto que la determinación de la cromatina sexual, por lo que al cromosoma X se refiere, sexa equivocadamente a la mujer XO y al varón XXY, deja sin sexar a los individuos que llevan más de dos cromosomas X (mujeres XXX y XXXX, hombres XXXY y XXXXY) y por otra parte no detecta las alteraciones de número del cromosoma Y (varón XYY,

XXYY y XYYY), resulta un método poco exacto. Es por ello que en la actualidad su estudio debe complementarse con la determinación simultánea por medio de la microscopia de fluorescencia y la impregnación con hidrocloreuro de quinaquina, del corpúsculo del cromosoma Y en los núcleos en interfase. Estas determinaciones, deben constituir un estudio preliminar y el cariotipo resultante del cultivo de las celdillas del líquido amniótico, será el que ratificará o rectificará con exactitud los hallazgos.

ESTUDIOS CROMOSÓMICOS. De acuerdo con nuestra experiencia²⁶ las células humanas más fáciles de cultivar son las del líquido amniótico, a condición de que no sean separadas de su continente natural. Efectivamente, para lograr el cultivo bastará incubarlas en su propio medio, o bien enriquecer éste agregándole una alícuota de RPMI 1640, enriquecido con 20 por ciento de suero fetal de becerro. La incubación deberá hacerse a 37° C. y en atmósfera con 5 por ciento de CO₂. La siembra original puede hacerse en pequeñas cajas de Petri con cubreobjetos de 22 × 22 mm., o bien en frascos tipo Falcon. El primer método resulta ideal para los estudios cromosómicos, ya que los resultados se logran en mucho menor tiempo, al evitar pases sucesivos después de triplicación.

Una vez hecha la cosecha sobre el propio cubreobjetos, se puede apreciar que más de 75 por ciento de las mitosis presentes, son fácilmente analizables por medio del microscopio de campo claro.

Los cariotipos obtenidos ofrecen total seguridad cuando son masculinos; pero cuando se trata de cariotipos femeninos, se deberá tener presente la posibilidad de que hayan cultivado células maternas. Esto

se resuelve: 1) comparando el cariotipo del líquido amniótico con los cariotipos maternos obtenidos por medio del cultivo de linfocitos de sangre periférica, y tratando de establecer la "individualidad cariotípica" que antes hemos mencionado; 2) haciendo el cultivo por triplicado en frascos de Falcon, a fin de buscar la concordancia de los resultados, y 3) descartando cualquier cultivo en que el crecimiento celular comience antes del tercer día, ya que las células maternas se multiplican tempranamente.

ESTUDIOS CITOQUÍMICOS. Es indispensable, para que éstos alcancen la máxima exactitud, contar con suficiente número de células. Se requiere pues el cultivo en frascos tipo Falcon, haciendo pases sucesivos a fin de obtener una población celular suficiente; este estudio, aparte de llevar mucho más tiempo que los estudios cromosómicos, encierra exigencias técnicas no siempre fáciles de rebasar. Los estudios que se realizan varían desde la sencilla búsqueda de metacromasia, hasta complicados radioinmunoensayos.

ESTUDIO BIOQUÍMICO. Puesto que en la composición del líquido amniótico forma parte importante la orina fetal, el análisis del mismo para identificar metabolitos fetales anormales resulta un método útil para el diagnóstico prenatal. Así ha sido posible diagnosticar el síndrome de hiperplasia corticoadrenal congénita, al encontrar en el líquido amniótico cantidades supranormales de 17-cetosteroides y de pregnantriol.²⁷ Otros autores²⁸ han podido diagnosticar el síndrome de Hurler, al detectar un exceso de dermatansulfato o de sulfato de heparitina en el líquido amniótico.

Por otra parte, por medio de la espectrofotometría, a manera de la que se prac-

tica en los problemas de isoinmunización al factor Rh, se han diagnosticado casos de anencefalia, craniosinostosis, polisindactilia y estenosis pilórica²⁹⁻³¹ aunque en todos ellos (siete casos de anencefalia) no se haya podido identificar el cromógeno que condiciona las características especiales que se aprecian al hacer la espectrofotometría.

Condensando todo lo acabado de exponer en una especie de síntesis que esperamos resulte de interés clínico, debemos considerar los siguientes puntos:

1. Que el diagnóstico prenatal por medio del estudio del líquido amniótico, permite predecir antes del nacimiento y en forma exacta, algunos padecimientos, como ya lo han señalado Milunsky y colaboradores³² en su magnífica monografía sobre el tema que aquí nos ocupa, y "prevenir en consecuencia el nacimiento de un niño con defecto mental o con otra enfermedad igualmente fatal". Esto, dicen ellos, "ha dado una nueva dimensión al tradicional papel del médico", pero ese papel a nuestro juicio, es el de *luchar contra la enfermedad y contra la muerte*.

2. De acuerdo con lo expuesto al principio de este artículo, nosotros creemos además, que el diagnóstico prenatal, permite ensayar oportunamente medidas terapéuticas, cuya institución ya se intenta hacer, durante la vida intrauterina o desde el momento del nacimiento. Estas medidas se establecen con el afán de curar.

3. Mientras que en nuestro campo se trabaja en afinar más y más el diagnóstico prenatal, investigadores de todo el mundo luchan en la búsqueda de medidas terapéuticas eficaces en los diferentes padecimientos hereditarios. Una prueba elocuente de ello la hemos mencionado antes, al referirnos a lo que ha logrado

Hussels en el tratamiento de las mucopolisacaridosis.

4. El campo más seguro para el diagnóstico prenatal lo ofrecen en la actualidad los estudios cromosómicos; la exactitud en este tipo de estudios debe alcanzar el 100 por ciento. Un factor que aún puede conducir a errores de interpretación es el de los embarazos gemelares o múltiples, cuando se punciona un solo saco amniótico.

5. Gracias a los estudios cromosómicos, el consejo genético en todas las cromosomopatías, cambia la probabilidad calculada reduciéndola a cero por ciento o llevándola a 100 por ciento.

6. En el diagnóstico de las enfermedades metabólicas por medio del estudio citotímico, deberá tomarse en cuenta, a fin de evaluar debidamente los logros hasta hoy alcanzados:

a) Que las células en cultivo, libres de todas las influencias que tienen *in vivo*, se multiplican en un lapso que oscila entre 16 y 30 horas.

b) Que *in vitro* pueden alcanzar hasta 70 generaciones sin cambiar sus características diploides.³³

c) Que de millares de células logradas en cultivo se pueden obtener por elución importantes cantidades del material que ellas sintetizan y utilizarlo para su análisis.

d) Que no obstante su rápida división parecen mantener sus capacidades funcionales originales.

Mientras que todos estos factores son positivos y hablan en favor de las posibilidades diagnósticas resulta necesario recalcar:

e) Que el grado de confluencia celular en los cultivos afecta la actividad enzimática y esto puede conducir a errores de interpretación.

f) Que la actividad enzimática varía en relación con el ciclo de crecimiento, hecho que exige estandarización perfecta de las técnicas.

g) Que algunas técnicas citoquímicas hasta ahora empleadas, no permiten la distinción entre el heterocigoto portador y el homocigoto afectado.

7. Con el hallazgo de Matalon y colaboradores³⁴ de que el síndrome de Marfan se puede demostrar citológicamente por medio del cultivo de fibroblastos de la piel, se abre la puerta a la posibilidad de otro tipo de diagnóstico prenatal, que comprendería no tan sólo las cromosomopatías o las aberraciones congénitas del metabolismo, sino también a afecciones génicas cuyo sustrato bioquímico está en proteínas no enzimáticas. Téngase presente que en el cultivo del líquido amniótico se desarrollan: a) fibroblastos; b) células epitelioides, y c) células que cultivan en suspensión y cuya naturaleza no está aclarada.

8. Finalmente, por todo lo anterior creemos que el entender claramente los múltiples factores bioquímicos y citológicos que quedan involucrados en el cultivo celular, permitirá una interpretación más exacta para establecer con más precisión el diagnóstico prenatal.

REFERENCIAS

1. Davidson, G. R., y Rattazi, G. M.: *Prenatal diagnosis of genetic disorders: trials and tribulations*. Clin. Chem. 18:3, 1972.
2. González-Ramos, M.: *El consejo genético en clínica*. GAC. MÉD. MÉX. 98:1429, 1968.
3. Smith, W. D., y Pase M. J.: *Polygenic inheritance of certain common malformations*. J. Pediat. 76:653, 1970.
4. Patau, K.; Smith, D. W.; Therman, E.; Inhorn, S. L., y Wagner, H. P.: *Multiple congenital anomaly caused by an extra autosome*. Lancet 1:790, 1960.
5. Edwards, J. H.; Harnden, D. G.; Cameron, A. H.; Crosse, V. M., y Wolff, O. H.: *A new trisomic syndrome*. Lancet 1:787, 1960.

6. Gorlin, R. J., y Pindborg, J. J.: *Syndromes of the head and neck*. Nueva York, McGraw-Hill Book Co., 1963, p. 113.
7. Nance, W. E.; Jackson, C. E., y Witkop, C. J.: *Amish albinism. A distinctive autosomal recessive phenotype*. Amer. J. Hum. Genet. 22:579, 1970.
8. Witkop, C. J.; Van Scott, E. J., y Jacoby, G. A.: *Evidence for two forms of autosomal recessive albinism in man*. Proc. Sec Intern. Cong. Human Genet. Roma, 1961. 2:1064, 1963.
9. McKusick, V. A.: *Mendelian inheritance in Man. Catalogs of autosomal dominant, autosomal recessive, and X-linked phenotypes*. 3a. ed. Baltimore, The Johns Hopkins Press, 1971.
10. Caspersson, T.; Zeck, L., y Johansson, C.: *Analysis of human metaphase chromosome set by aid of DNA-binding fluorescent agents*. Exp. Cell Res. 62:490, 1970.
11. Pearson, P. L.; Bobrow, M., y Vosa, C. G.: *Technique for identifying Y chromosomes in human interphase nuclei*. Nature 226:78, 1970.
12. Summer, A. T.; Evans, H. J., y Buckland, R.: *New technique for distinguishing between human chromosomes*. Nature 232:31, 1971.
13. Evans, H. J.; Buckton, K. G., y Summer, A. T.: *Cytological mapping of human chromosomes: results obtained with quinacrine fluorescence and the acetic-saline-Giemsa techniques*. Chromosoma 35:310, 1971.
14. Lin, C. C.; Uchida, I. A., y Byrnes, E. A.: *Suggestion for the nomenclature of the fluorescent banding patterns in human metaphase chromosomes*. Canad. J. Genet. Cytol. 13:361, 1971.
15. González-Ramos, M.: *Importancia clínica de la identificación de los cromosomas humanos*. GAC. Méd. MEX. 104:155, 1972.
16. Dutrillaux, B., y Lejeune, J.: *Sur une nouvelle technique d'analyse du caryotype humain*. C. R. Acad. Sci. Paris 272:2638, 1971.
17. Rimoin, D. I.: *The medical genetics. Clinic and community health*. Birth Defects. Original Article Series 6:37, 1970.
18. Yaffe, S. J.; Catz, C.; Stern, L., y Levy, G.: *The use of phenobarbital in neonatal jaundice*. Birth Defects. Original Article Series 6:37, 1970.
19. Waldenström, J.: *The porphyrias as inborn error of metabolism*. Amer. J. Med. 21:758, 1957.
20. Hussels, E.: *Plasma treatment of the mucopolysaccharidosis: clinical observation*. Fifth Conference on clinical delineation of birth defects. The Johns Hopkins Medical Institution, Baltimore, 1972.
21. Cassady, G.; Cailleteau, J.; Lockar, D., y Milstead, R.: *The hazard of fetal-maternal transfusion after transabdominal amniocentesis*. Amer. J. Obstet. Gynec. 99:284, 1967.
22. Creasman, W. T.; Lawrence, R. A., y Thiede, H. A.: *Fetal complications of amniocentesis*. J.A.M.A. 204:949, 1968.
23. Riis, P., y Fuchs, F.: *Sex chromatin and antenatal sex diagnosis*. En: *The sex chromatin*. Moore, K. L. (Ed.). Filadelfia. W. B. Saunders, Co. 1966, p. 220.
24. Fuchs, F.; Freiesleben, E.; Knudsen, E. E., y Riis, P.: *Determination of foetal blood groups*. Lancet 1:996, 1956.
25. Sachs, L., y Dannon, M.: *The diagnosis of sex before birth using cells from the amniotic fluid (a preliminary report)*. Bull. Res. Council. (Israel) 5B:137, 1955.
26. González-Ramos, M.: *El consejo genético en la práctica clínica*. En prensa, 1972.
27. Jeffcoate, T. N. A.; Fliegner, J. R. H.; Russell, S. H.; Davis, J. C., y Wade, A. P.: *Diagnosis of the adrenogenital syndrome before birth*. Lancet 2:553, 1965.
28. Matalon, R.; Dorfman, A., y Nadler, H. L.: *A chemical method for the antenatal diagnosis of mucopolysaccharidoses*. New Eng. J. Med. 280:686, 1969.
29. Cassady, G., y Cailliteau, J.: *The amniotic fluid in anencephaly: preliminary report*. Amer. J. Obstet. Gynec. 97:395, 1967.
30. Liley, A. W.: *Errors in the assessment of hemolytic disease from amniotic fluid*. Amer. J. Obstet. Gynec. 86:485, 1963.
31. Willoughby, H. W.; Henry, J. S., y Arronet, G. H.: *Amniotic fluid in a case of multiple congenital anomalies*. Canad. Med. Ass. J. 101:354, 1969.
32. Milunsky, A.; Littlefield, J. W.; Kanfer, J. N.; Kolodny, E. H.; Shih, E. V., y Atkin, L.: *Prenatal genetic diagnosis*. New Engl. J. Med. 281:1498, 1970.
33. Eagle, H.: *Metabolic controls in cultured mammalian cells*. Science 148:42, 1965.
34. Matalon, R., y Dorfman, A.: *The accumulation of hyaluronic acid in cultured fibroblasts of the Marfan syndrome*. Biochem. Biophys. Res. Commun. 32:150, 1968.