

Aportaciones de un servicio de genética al estudio de los pacientes de un hospital pediátrico

ALESSANDRA CARNEVALE*

El objeto de este trabajo es presentar algunos ejemplos de estudios realizados en genética clínica y citogenética que, en cierta forma, han contribuido al desarrollo de estas disciplinas en nuestro medio. El análisis de la frecuencia de las enfermedades genéticas en pacientes fallecidos y hospitalizados, la descripción de la variabilidad clínica de padecimientos genéticos frecuentes y la descripción de nuevos síndromes de índole hereditario aportan elementos para una mayor precisión en el diagnóstico de estas enfermedades. Por otra parte, el uso de las técnicas citogenéticas proporciona el diagnóstico etiológico en pacientes con retraso psicomotor y malformaciones múltiples y contribuye al estudio de las alteraciones en los mecanismos celulares en algunos padecimientos genéticos.

CLAVES: Genética médica, Pediatría.

La genética médica es, sin duda, una rama de la medicina que está expandiéndose en múltiples direcciones y que en los últimos años, ha aportado nuevos conocimientos sobre el crecimiento y desarrollo normales y sobre la patología humana.

Se estima que aproximadamente el 10 por ciento de todos los recién nacidos tendrá en el curso de la vida, alguna enfermedad o invalidez de origen genético¹ y, por otro lado, los estudios en abortos sugieren que aproximadamente el 50 por ciento de los espontáneos se deben a anomalías cromosómicas.²

Trabajo de ingreso de la doctora Alessandra Carnevale, presentado en sesión ordinaria de la Academia Nacional de Medicina, el 21-IX-1983.

*Académica numeraria.

En nuestro país es difícil precisar la frecuencia de las enfermedades de origen genético y su contribución a la patología infantil, sin embargo, los ejemplos que se mencionan a continuación proporcionan una idea aproximada.

El registro y vigilancia epidemiológica de malformaciones congénitas externas, ha demostrado que aproximadamente el 1.94 por ciento de los 126, 315 recién nacidos vivos examinados tenía alguna malformación externa,³ la mayor parte causada por interacción genética ambiental. Salamanca y col. en 5000 recién nacidos vivos consecutivos encontraron una frecuencia de aberraciones cromosómicas de 0.6 por ciento.⁴

Por otra parte, para conocer la magnitud de la contribución de los padecimientos genéticos a la mortalidad infantil Armendares y col.⁵ analizaron las causas de muerte en un hospital pediátrico y encontraron que el 29.5 por ciento de los casos tenía una enfermedad total o parcialmente genética.

El Instituto Nacional de Pediatría es un hospital pediátrico de tercer nivel que atiende a pacientes desde recién nacidos hasta los 18 años con un promedio de 90,000 consultas de primera vez y 7,000 internamientos por año.

Desde su fundación cuenta con un servicio de genética y un laboratorio de citogenética, con el apoyo del laboratorio de genética de la nutrición del Instituto de Investigaciones Biomédicas de la U.N.A.M., desde 1975. En el curso de estos 12 años, los recursos del hospital y el número de pacientes han permitido al servicio desarrollar actividades de asistencia, enseñanza e investigación en genética clínica, incluyendo los errores innatos del metabolismo, y citogenética.

En genética clínica nos hemos interesado por el estudio de la frecuencia e impacto de las enfermedades genéticas en el hospital, la descripción del cuadro clínico y de los riesgos de recurrencia de algunas de ellas y la identificación clínica y genética de nuevos síndromes hereditarios para proporcionar en forma más adecuada el asesoramiento genético.

En citogenética hemos utilizado las diversas metodologías en el diagnóstico de las anomalías cromosómicas, en la correlación cariotipo-fenotipo y la caracterización de nuevos síndromes cromosómicos, así como en investigaciones sobre los polimorfismos cromosómicos, el ciclo celular y el efecto mutagénico de algunos agentes ambientales.

El objeto de este trabajo es presentar algunos ejemplos de estudios realizados en los campos de genética clínica y citogenética que, en cierta forma, han contribuido al desarrollo de estas disciplinas en nuestro medio.

En primer lugar y tomando en cuenta que, en general, existe poco conocimiento sobre la repercusión e importancia de las enfermedades genéticas en nuestro país mencionaremos dos investigaciones cuyo objeto fue conocer el gravamen de estos padecimientos en el Instituto en términos de mortalidad, morbilidad y carga económica.

Cuadro 1

Frecuencia de los diagnósticos según su categoría etiológica en pacientes pediátricos fallecidos y hospitalizados			
Autor	Armendares	Sánchez Márquez	Carnevale
Hospital	Pediatría CMN	Del niño I.M.A.N.	Instituto Nacional de Pediatría.
Años	1964 - 72	1971 -1973	1976, 78 y 80
No. Casos	3 421 Autopsias	1 489 Fallecidos	2 945 Hospitalizados.
I Etiología Génica	4.1% 6.0%	2.9% 5.0%	3.4% 4.3%
II Etiología cromosómica.	1.9%	2.1%	0.9%
III Etiología compleja.	23.5%	17.1%	33.8%
IV Etiología desconocida.	13.6%	21.5%	13.8%
V Etiología ambiental.	56.5%	55.3%	48.4%

En el primer estudio se analizaron los diagnósticos de 1,489 pacientes fallecidos entre 1971 y 1973.⁶ En cada caso el diagnóstico se clasificó en una de las categorías que aparecen en el cuadro 1

Los resultados mostraron que el 4.9 por ciento tenía una enfermedad genética ya fuera por efecto de un gen simple o cromosómica y el 17.1 por ciento un trastorno de etiología parcialmente genética pero compleja. Estos datos son similares a los observados por Armendaris⁵ en otro hospital pediátrico en México.

En el segundo trabajo⁷ se analizó la frecuencia y la carga económica de las enfermedades genéticas en 2,945 pacientes al azar y utilizando la clasificación etiológica mencionada. El análisis reveló que el 4.3 por ciento de los casos tenían una enfermedad génica o cromosómica y el 33.8 por ciento un problema de etiología compleja, cuadro 1. Esto significa que el 37.8 por ciento de las camas de nuestro Instituto está ocupado por pacientes con una enfermedad total o parcialmente genética.

Vale la pena mencionar que estas cifras fueron similares a las obtenidas en la misma década en un hospital pediátrico en Seattle, USA.⁸

Además con el objeto de valorar la carga económica, se tomaron en cuenta los siguientes datos: procedencia del paciente, número promedio por caso de in-

ternamientos, de cirugía y de días de hospitalización sumando todos los internamientos.

En relación a la procedencia se registró si el paciente residía en el área metropolitana, en algún estado colindante o en otros estados.

Los resultados mostraron que el 22.0 por ciento de los pacientes estudiados residía en estados distantes y al analizar por categorías se observó que el 29.2 por ciento de los casos con enfermedades genéticas provenían de dichos estados.

Los hallazgos sugieren que si bien una proporción considerable de los pacientes internados provienen de estados lejanos, probablemente se debe a la falta de unidades de genética en la provincia que obliga a las familias con estos padecimientos a un mayor desplazamiento para recibir atención adecuada, lo cual implica un notable incremento en los costos.

Se observa en el cuadro 2 como los pacientes con enfermedades total o parcialmente genéticas, es decir los de las categorías I, II y III tuvieron estadísticamente mayor número de internamientos, cirugías, y permanecieron hospitalizados más tiempo que aquéllos que presentaban problemas de causa ambiental. Los resultados de este trabajo indican que estas enfermedades contribuyen en forma considerable a la morbilidad en nuestro Instituto a semejanza de lo que sucede en países desarrollados y representan una carga económica importante para las familias y para la sociedad.

Cuadro 2

Número promedio de internamientos cirugías y días de hospitalización por paciente			
Etiología	Internamientos	Cirugías	Días estancia
I Génica	2.19 2.2	0.9 1.2	29.9 34.6
II Cromosómica	1.5	0.9	22.2
III Compleja	2.0	1.3	34.2
IV Desconocida	2.1	1.0	.2
V Ambiental	1.4	0.6	20.5
Población total	1.7	0.9	26.8

Como se mencionó con anterioridad en el campo de la genética clínica, resulta de interés estudiar algunas enfermedades hereditarias frecuentes, determinar su variabilidad clínica, las manifestaciones más comunes, las complicaciones y los riesgos de recurrencia para definir normas útiles en la prevención que deriva del asesoramiento genético.

El estudio clínico y genético de 62 pacientes, con neurofibromatosis, enfermedad autosómica dominante, ilustra este tipo de enfoque.⁹ En ellos se observó que las manifestaciones clínicas más comunes fueron, las manchas café con leche en todos los casos, los neurofibromas en el 30.6 por ciento, retraso mental en el 35 por ciento y las alteraciones esqueléticas en el 43.5 por ciento.

Sin embargo, mientras el 49 por ciento de los casos índice tenía manifestaciones moderadas o graves, sólo el 16 por ciento de los parientes afectados tenía anomalías que ameritaran atención médica. Con esto se muestra una vez más, que cuando se analiza el cuadro clínico de una determinada enfermedad en pacientes que acuden a un centro hospitalario las manifestaciones son más graves por que la muestra está seleccionada. Se llegó a la conclusión de que las familias con neurofibromatosis con un niño afectado atendido en el hospital tienen un riesgo global del 24 por ciento de que algún miembro, que heredó el gen, presente manifestaciones moderadas o graves, aunque el motivo de la consulta es, generalmente, por problemas cosméticos, es importante buscar en forma intencionada anomalías agregadas.

Otra contribución de la genética clínica es la identificación y definición de nuevos síndromes de naturaleza hereditaria. Así por ejemplo, el estudio de dos hermanos con ausencia congénita de glúteos (figura 1) permitió describir por primera vez la malformación en el humano y discutir el papel de estas masas musculares en la posición y la marcha bípeda.¹⁰ El análisis de la familia mostró que los padres y dos hermanos eran normales pero tenían espina bífida oculta y que otros dos hermanos fallecieron en el periodo neonatal con defectos de cierre del tubo neural (figura 1). La familia sugiere una forma de herencia autosómica recesiva para la ausencia de músculos glúteos y plantea la pregunta de si existe relación entre los defectos neurales y la anomalía muscular, o bien, si se trata de dos eventos independientes que coincidieron al azar.

De la misma manera, el estudio de dos familias no relacionadas entre sí, con el mismo patrón de anomalías en manos y pies comprobó la existencia de un síndrome que se denominó "pulgar trifalángico con braqui-ectrodactilia".¹¹ Las manifestaciones fueron pulgar trifalángico, generalmente con desviación cubital, hipoplasia de la tercera falange del dedo índice con ausencia o hipoplasia de la uña e hipoplasia de tercer ortojo. En los casos más graves, las manos y los pies mostraron ausencia de dedos y ectrodactilia (figura 2).



Figura 1. Visión posterior de los 2 hermanos con ausencia congénita de músculos glúteos y árbol genealógico de la familia.

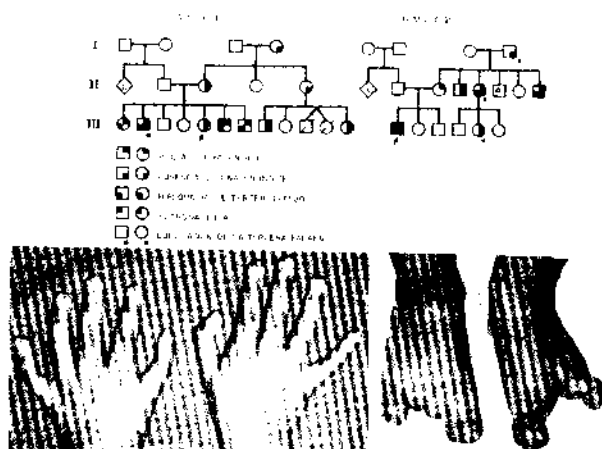


Figura 2. Manos del caso índice en las que se observa el pulgar digitalizado y desviado cubitalmente así como la ausencia o hipoplasia de uña del dedo índice. Pies de uno de los pacientes más afectados, árboles genealógicos de las dos familias.

En las dos familias la transmisión hereditaria fue autosómica dominante con expresividad variable.

El otro campo al que hemos enfocado parte de nuestras actividades es la citogenética médica que surgió con el descubrimiento de la trisomía 21 en 1959. Desde entonces en los diferentes países se crearon laboratorios de citogenética para el diagnóstico y prevención de las anomalías cromosómicas.

En nuestros laboratorios se realizan tanto cariotipos con fines asistenciales como estudios cromosómicos en poblaciones específicas, objeto de investigaciones planeadas. En ocasión del X Aniversario del hospital se revisaron todos los estudios cromosómicos realizados con fines diagnósticos con el objeto de apoyar la utilidad de estas técnicas en el diagnóstico de varias entidades en pediatría y valorar su importancia para el asesoramiento genético.¹²

Hasta la fecha, se habían estudiado 2,122 casos índice y 366 familiares de los mismos. Se encontró anomalía cromosómica constitucional en 809 pacientes que representan el 38.1 por ciento y en 49 parientes o sea el 13.3 por ciento. Además 18 casos o sea el 0.8 por ciento mostró un elevado porcentaje de rupturas y rearrreglos que indican inestabilidad cromosómica, característica de algunos padecimientos hereditarios como la ataxia telangiectasia, la anemia de Fanconi, el síndrome de Bloom y el xeroderma pigmentoso.

De estas anomalías el 92.3 por ciento correspondió a los autosomas y el 7.5 por ciento involucró a los sexocromosomas. La anomalía autosómica más frecuente fue la trisomía 21 y la alteración sexocromosómica más común fue la monosomía X.

Cabe mencionar que a excepción de 5 casos en los que se identificó un rearrreglo cromosómico balanceado, sin aparente pérdida o duplicación de material cromosómico y en los cuales la relación causa efecto fue dudosa, en todos los restantes el hallazgo cromosómico corroboró la sospecha clínica y proporcionó el diagnóstico etiológico del síndrome de malformaciones múltiples.

A la vez, 43 familiares eran personas fenotípicamente normales pero portadores de translocaciones balanceadas y, en consecuencia con un alto riesgo de procrear hijos malformados.

Resulta entonces evidente que las técnicas citogenéticas proporcionan el diagnóstico etiológico en un alto porcentaje de los pacientes estudiados y contribuyen con la información necesaria para impartir un asesoramiento genético adecuado.

Por otra parte, en el campo de la citogenética médica, el uso de las técnicas de bandas cromosómicas, incorporadas desde el inicio de la década de los 70, ha sido útil para la identificación precisa de cada uno de los pares cromosómicos y para establecer una correlación cariotipo-fenotipo más detallada. Así, la descripción cuidadosa de las malformaciones y de la porción cromosómica seleccionada o duplicada permite deli-

near el cuadro clínico característico de una anomalía cromosómica específica. En este aspecto, se estudió a un paciente con retraso psicomotor y malformaciones múltiples cuyo cariotipo mostraba material adicional en el brazo corto de un cromosoma 14.¹³ El estudio cromosómico de la madre reveló una translocación balanceada entre los brazos cortos de un cromosoma 7 y los de un 14 (figura 3). En consecuencia, el niño tenía una trisomía parcial para el brazo corto del cromosoma 7. El caso fue uno de los primeros descritos con esta anomalía y a la fecha se han publicado otros 7 y se perfila el patrón de malformaciones característico de la trisomía del brazo corto del 7. Otra aportación práctica del estudio de esta familia fue la identificación de 9 portadores de la translocación a los cuales se proporcionó asesoramiento genético.¹⁴

Los estudios hasta ahora mencionados representan actividades en las áreas de la genética y citogenética clínica; sin embargo, la inquietud por el conocimiento de los factores etiológicos y los mecanismos celulares, bioquímicos o fisiológicos de las enfermedades genéticas es un estímulo para utilizar los recursos humanos e institucionales en otro tipo de investigaciones biomédicas.

A título de ejemplo, mencionaremos un estudio sobre la cinética del ciclo mitótico en linfocitos de individuos normales y pacientes con síndrome de cri-du-chat, trisomía 21 y Turner 45, X.¹⁵

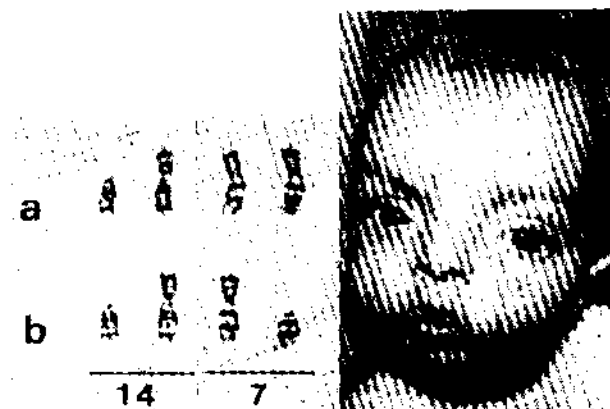


Figura 3. Fácies del paciente con trisomía del brazo corto del cromosoma 7 y cariotipos parciales del paciente (a), y de la madre (b).

Se utilizó la técnica de incorporación de la BrdU por el ADN la cual permite identificar las mitosis que han llevado a cabo 1, 2, ó 3 ciclos celulares en 7 individuos de cada grupo y la duración del ciclo celular se midió según la metodología de Dutrillaux y Fosse,¹⁶ estimando el tiempo entre el momento en el que el 50 por ciento de las células estaba en 2a. división y el momento en el que el 50 por ciento se encontraba en 3er. ciclo (figura 4).

Se observó que el tiempo promedio de duración del ciclo mitótico era similar en los linfocitos de los individuos con Cri-du-chat, síndrome de Down y normales mientras que era significativamente más corta en los linfocitos 45,X.

En estudios realizados en vegetales se ha propuesto que la heterocromatina pudiera tener alguna influencia en la cinética celular y puesto que las células 45,X carecen del segundo sexocromosoma, en gran parte heterocromático, resulta ahora de interés corroborar la hipótesis con el estudio de individuos con cromosomas sexuales extra.

En conclusión, este trabajo resume algunas de las aportaciones con las cuales un servicio de genética participa en el estudio de los pacientes de un hospital pediátrico.

Con sus enfoques clínicos y sus técnicas de laboratorio aporta elementos para una mayor precisión en el diagnóstico, la identificación de la etiología, la for-

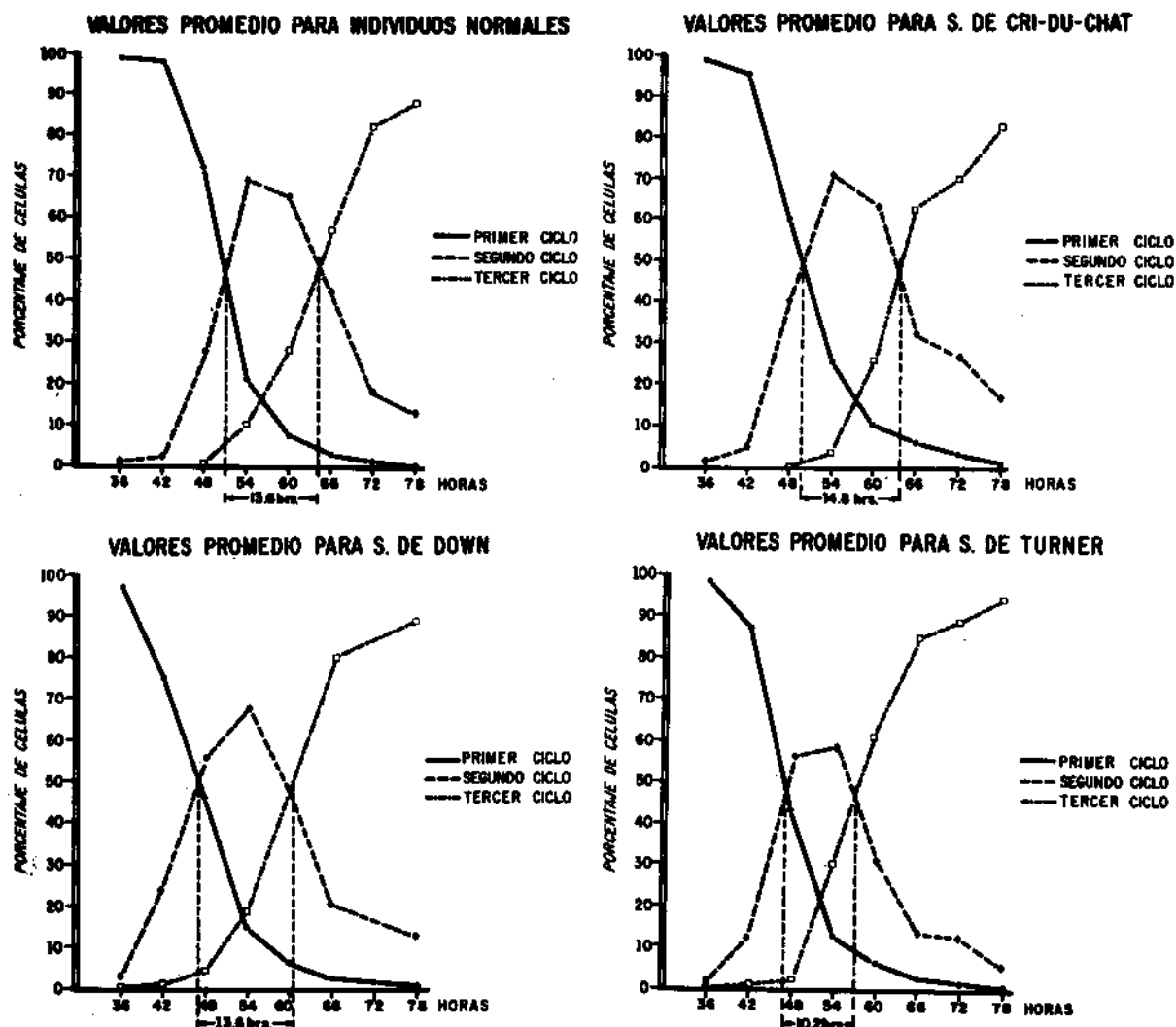


Figura 4. Las gráficas ilustran la cinética celular y la duración del ciclo mitótico en los 4 grupos de individuos.

ma de herencia de las enfermedades genéticas y el manejo integral de los pacientes. Por otra parte, a través del asesoramiento genético orienta a la familia en relación al pronóstico posibilidades de tratamiento, complicaciones y riesgos de recurrencia con lo cual contribuye a la prevención de estos padecimientos.

Poco sabemos todavía sobre la frecuencia e impacto de las enfermedades de naturaleza hereditaria en nuestro país; sin embargo, los datos obtenidos hasta ahora indican que su contribución a la mortalidad y morbilidad infantil es de consideración y que el genetista juega un papel importante en el diagnóstico, tratamiento y prevención de las mismas.

REFERENCIAS

1. TRIMBLE B.K. y DOUGHTY J.H.: *The amount of hereditary disease in human populations*. Ann. Hum. genet. 1974; 38:199.
2. CARR D.H. y GEDEON M.: *Population cytogenetics in human abortuses*. En: Population cytogenetics Studies in humans. Nueva York Academic Press. Inc. 1977.
3. MUTCHINICK O.: Comunicación personal.
4. SALAMANCA F. y ARMENDARES S.: *Experiencia de diez años en un laboratorio de citogenética clínica*. Genética Humana. México, Simposio Syntex, 1978.
5. ARMENDARES S.; CORTES R. y DE LA ROSA L.: *El componente genético en la mortalidad infantil*. Rev. Invest. Clin. 1974; 26:3.
6. SANCHEZ MARQUEZ P.A.: *El componente genético en la mortalidad infantil en el Hospital del Niño I.M.A.N.* Tesis para el diploma de especialista en Pediatría, UNAM, 1976.
7. CARNEVALE A.; HERNANDEZ M.; REYES MIRANDA R. y PAZ CAMACHO F.: *The frequency and economic burden of genetic disease in a pediatric hospital in México City*. Am. J. Med. genet., 1985; 20:665.
8. HALL J.G.; POWERS E.K.; MCILVAINE R.T. y EAN V.H.: *The frequency and financial burden of genetic disease in a Pediatric hospital*. Am. J. Hum. Genet., 1978; 1:417.
9. CARNEVALE A.; DEL CASTILLO V.; RUIZ MALDONADO R. y TAMAYO L.: *Estudio clínico y genético de la neurofibromatosis*. Rev. Invest. Clin. 1979; 31:363.
10. CARNEVALE A.; DEL CASTILLO V.; SOTILLO A.G. y LARRONDO J.: *Congenital absence of gluteal muscles. Report of two sibs*. Clin. Genet. 1976; 10:135.
11. CARNEVALE A.; HERNANDEZ M.; DEL CASTILLO V. y TORRES P.: *A new syndrome of triphalangeal thumbs and brachy-ectrodactyly*. Clin. Genet. 1980; 18:244.
12. CARNEVALE A.; BLANCO B.; FRIAS S.; CASTILLO J.; DEL CASTILLO V. y VAZQUEZ V.: *La citogenética en pediatría. Experiencia de 10 años*. Rev. Invest. Clin. 1981; 33:175.
13. CARNEVALE A.; FRIAS S. y DEL CASTILLO V.: *Partial trisomy of the short arm of chromosome 7 due to a familial translocation $rec(7;14)(p11;p11)$* . Clin. Genet. 1978; 14:202.
14. MOORE C.M.; PFEIFFER R.A.; GRAIG-HOLMES A.P.; SCOTT C.I. JR. y MEISER-STOSIEK M.: *Partial trisomy 7p in two families resulting from different balanced translocations*. Clin. Genet. 1982; 21:112.
15. FRIAS S. y CARNEVALE A.: *Cell cycle in normal individuals and in patients with Down, cri-du-chat and Turner syndrome*. Ann. Genet. 1983; 26:60.
16. DUTRILLAUX B. y FOSSE A.M.: *Utilization du BrdU dans l'étude du cycle cellulaire de sujets normaux et anormaux*. Ann. Genet. 1976; 19:95.

COMENTARIO OFICIAL

RUBEN LISKER*

El trabajo que nos ha presentado la Dra. Carnevale tiene muchos puntos de interés, de los que procuraré destacar únicamente algunos de ellos.

Nos muestra cómo las enfermedades hereditarias constituyen un problema grave en instituciones de tercer nivel, en todo similar a lo que ocurre en los países desarrollados, sugiriendo que conforme disminuye la morbilidad por factores ambientales, aumenta relativamente la patología genética.

Ya se sabía, y de manera directa, que en el interior del País hay una gran carencia de unidades de genética, lo que nos hacía sospechar que los pacientes con enfermedades genéticas tenían para desplazarse fuera de sus lugares de origen para lograr una atención adecuada; la contribución sobre el particular de la Dra. Carnevale consiste en demostrar que esta hipótesis es correcta y que dicho fenómeno, por demás inconveniente, está ocurriendo. De hecho, fuera de Guadalajara, Monterrey, Puebla, Zacatecas y más recientemente Torreón y Saltillo no existen en México servicios de genética humana donde puedan atenderse adecuadamente este tipo de enfermos. Más aún, el número de centros de genética en cada una de estas ciudades es claramente insuficiente para atender la demanda. Si a ello se añade lo señalado, de que conforme se controlen los problemas ambientales aumentará la patología genética, se hace clara la ne-

cesidad de formar recursos humanos en esta área de la medicina.

En el campo de la genética clínica, la asistencia médica puede, y debe ir ligada a la investigación clínica. La Dra. Carnevale ha aprovechado el material humano que atiende, para identificar nuevos síndromes hereditarios y conocer de manera sistemática la frecuencia de las diferentes manifestaciones clínicas en varios padecimientos genéticos.

Algo similar a lo realizado en genética clínica, lo ha hecho en citogenética, pero aquí abre una nueva dimensión, que es la realización de investigación sobre diferentes aspectos del ciclo celular que están desligados de la atención médica directa, pero que si proporcionan información sobre diferentes aspectos de interés biológico general, que tarde o temprano pueden tener aplicación práctica.

Además de lo anterior, en el laboratorio de la Dra. Carnevale se han estado formando de manera activa especialistas en genética médica desde hace varios años y es evidente que la Dra. realiza las tres funciones que son clave en la actividad de cualquier médico, la asistencia, la enseñanza y la investigación. Estoy cierto que sus aportaciones futuras contribuirán al progreso de la ciencia médica en México y al prestigio de nuestra corporación.

*Académico titular.