

GENETICA

NEWSLETTER

CONCEPTOS Y NOVEDADES EN GINECOLOGIA, OBSTETRICIA Y NEONATOLOGIA

AGOSTO 1994

"Newsletter": el método más eficaz y económico para educación y actualización médica a distancia" (*).

NUMERO 1

EDITORIAL

Por qué "Newsletter"

Los ginecólogos, obstetras y neonatólogos no pueden ya considerar a la genética como una subespecialidad y tampoco pueden depender enteramente de aquellos que se dedican a este campo de la medicina para resolver muchos de los problemas que se le plantean en el ejercicio de su actividad médica.

El continuo y vertiginoso avance en el conocimiento médico requiere la implementación de mecanismos de educación y actualización a nivel de post-grado de amplio alcance. Los métodos tradicionales tales como la asistencia a cursos, reuniones o congresos o la lectura de libros y publicaciones científicas -estas últimas de escasa accesibilidad- interfieren con el tiempo que los profesionales de la salud dedican a la atención de sus pacientes.

En los Estados Unidos y Europa la distribución entre la comunidad médica de publicaciones periódicas breves y didácticas sobre novedades en ciertos aspectos médicos, denominadas "newsletters", ha demostrado ser un mecanismo ágil, atractivo, eficaz y económico

para cumplir con los objetivos de educación y actualización a distancia. Existen varios ejemplos en este sentido, especialmente en genética y teratología, lo que ha motivado la publicación de comentarios y recomendaciones al respecto (*).

El cuerpo editorial

La implementación de una "Newsletter" como un mecanismo de educación y capacitación a distancia requiere de un grupo de especialistas con experiencia docente. La Sección de Genética del Departamento de Ginecología y Obstetricia del CEMIC, Hospital Asociado y la División de Genética del Departamento de Medicina del Hospital de Clínicas José de San Martín, Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires, cuentan con profesionales con entrenamiento en áreas tales como Genética Clínica, Genética en Reproducción, Citogenética, Genética Molecular, Dismorfología, Epidemiología y

CONTENIDO

- Editorial
- Defectos congénitos
- Síndrome de Down
- Anomalías de cromosomas sexuales
- Glosario

Prevención de Defectos Congénitos con formación en Ginecología, Obstetricia y Neonatología. A través de las dos instituciones mencionadas se tiene acceso a material bibliográfico, a la vez que existe una fluida relación con organismos nacionales e internacionales que proveen material actualizado sobre el tema. Se solicitará, además, la colaboración de destacados especialistas en este campo a fin de lograr resultados satisfactorios. **Enrique C. Gadow.**

Defectos congénitos: factores de riesgo

A medida que se van controlando los factores infecciosos y nutricionales, los **Defectos Congénitos (DC)** se convierten en una de las principales causas de mortalidad perinatal e infantil. Alrededor del 2 al 3% de todos los recién nacidos presentan un DC y la gran mayoría nace sin que haya existido sospecha previa de esta posibilidad antes o durante el embarazo. Sin embargo, una significativa proporción de estos casos se asocia con la existencia de uno o más factores de riesgo que podrían haber sido identificados y evaluados oportunamente.

¿Qué es un DC y por qué se produce?

Se denomina DC a las anomalías del desarrollo embrio-fetal que están presentes en el recién nacido. La ocurrencia de un DC puede responder a distintos mecanismos etiológicos.

Defectos congénitos: mecanismos etiológicos

- Genéticos: anomalías cromosómicas
anomalías génicas
- Poligénicos y/o multifactoriales
- Ambientales: agentes físicos
agentes químicos
agentes biológicos
- Desconocidos

¿Quiénes tienen mayor riesgo para DC ?

Todas las parejas tienen una probabilidad de tener un hijo con algún DC. Pero existen algunas en las cuales se puede identificar determinados factores que las ubican por encima del riesgo de la población general.

En cada una de las categorías referidas se pueden reconocer factores de riesgo asociados:

- **Anomalías cromosómicas:** pueden ser numéricas (ej.: trisomías 21, 18, 13, anomalías de los cromosomas sexuales: 45, X; 47, XXY) o estructurales (ej.: inversiones, translocaciones).

Factores de riesgo para anomalías cromosómicas

- Edad materna avanzada
- Hijo previo afectado
- Anomalías cromosómicas en la pareja: translocaciones, inversiones
- Anomalías ecográficas: higroma, onfalocelo, cardiopatías, etc.
- Alteraciones del volumen de LA: oligoamnios, hidroamnios
- Retardo de crecimiento intrauterino
- Marcadores bioquímicos alterados: alfafetoproteínas, hCG, estríol no-conjugado

(*). *American Journal of Human Genetics* 52:225 y 53:1336, 1993.

Sin duda, la edad materna avanzada (35 años o más) es el factor de riesgo que se observará con mayor frecuencia: 7 a 10% de todas las embarazadas. Desde el punto de vista de los DC, aumenta sólo la probabilidad de anomalías cromosómicas, a expensas de las trisomías.

Riesgo de anomalías cromosómicas según edad materna		
Edad materna años	Riesgo de síndrome de Down	Riesgo total de anomalías cromosómicas
25	1:1250	1:476
30	1:952	1:417
35	1:378	1:192
40	1:106	1:66
45	1:30	1:21

• **Anomalías genéticas:** de acuerdo a la expresión y localización del gen alterado, estas anomalías siguen distintos mecanismos de herencia, a saber: autosómicos recesivos (ej.: enfermedad fibroquística, poliquistosis renal infantil, defectos congénitos del metabolismo), autosómicos dominantes (ej.: acondroplasia, poliquistosis renal del adulto, distrofia miotónica) y recesivos ligados al cromosoma X (ej.: hemofilia, distrofia muscular de Duchenne).

Factores de riesgo para anomalías genéticas

- Consanguinidad
- Hijo afectado previo
- Padre o madre afectado
- Portadores heterocigotas
- Edad paterna avanzada
- Hallazgos ecográficos

• **Anomalías poligénicas y/o multifactoriales.** Dentro de esta categoría se encuentra la mayoría de las cardiopatías congénitas, las anomalías de cierre del tubo neural (espina bífida, anencefalia), labio leporino, hernia diafragmática, luxación congénita de cadera, etc. Los principales factores de riesgo están constituidos por:

- hijo previo afectado
- padre o madre afectado
- hallazgos ecográficos
- alfafetoproteína anormal
- diabetes materna
- epilepsia materna
- lupus eritematoso

• **Anomalías de origen ambiental:** las situaciones más frecuentes en este contexto están dadas por infecciones y por exposiciones a medicamentos.

Infecciones potencialmente teratogénicas

- Rubeola
- Varicela
- Citomegalovirus
- Parvovirus
- Toxoplasmosis
- Sífilis

Por otra parte, la exposición más frecuente a agentes físicos está constituida por radiaciones ionizantes: Rayos X. Es de destacar que las dosis de Rx usadas para estudios diagnósticos se

encuentran habitualmente muy por debajo de dosis potencialmente teratogénicas.

Conclusiones

Muchos de los factores de riesgo para DC referidos previamente pueden ser identificados en una etapa preconcepcional.

La detección de parejas en riesgo permitirá efectuar oportunamente su asesoramiento genético, diagnóstico más preciso y un manejo obstétrico perinatal adecuado con el objetivo de prevenir o disminuir la morbimortalidad perinatal y materna asociada a la ocurrencia de un Defecto Congénito.

Lucas Otaño.

GLOSARIO

Acrocéntrico: cromosoma con su centrómero ubicado cerca de uno de sus extremos.

ADN: ácido desoxirribonucleico.

Aneuploidía: número cromosómico que no es múltiplo de 23.

Autosoma: cualquiera de los 44 cromosomas no sexuales.

Aberración cromosómica: anomalía cromosómica numérica o estructural.

Cariotipo: es la constitución cromosómica de un individuo, una especie, etc.

Centrómero: parte del cromosoma donde se fijan las fibrillas del huso durante la división celular.

Cigota: huevo fecundado, célula resultante de la unión de las gametas.

Citogenética: estudio de los cromosomas mediante técnicas citológicas.

Complemento sexual: los cromosomas sexuales de un cariotipo.

Cromosoma: elemento intranuclear en forma de bastón que contiene codificada toda la información genética.

Delección: una aberración cromosómica consistente en una pérdida de material cromosómico.

Disyunción: separación y desplazamiento de los cromosomas de un par hacia los polos opuestos.

Fenotipo: expresión del genotipo detectable a nivel clínico.

Gen: secuencia de ADN que determina una cadena polipeptídica.

Genotipo: constitución genética de un individuo; el conjunto de sus genes.

Haploide: Número de cromosomas de una gameta normal.

Heterocromatina: material cromatínico que tintorialmente se comporta diferente al resto de la cromatina, que está formado por ADN repetitivo.

Isocromosoma: cromosoma simétrico resultante de una división transversal del centrómero con duplicación completa de uno de sus brazos.

Meiosis: división celular que se opera a nivel de las células germinales para finalizar en gametas maduras con el complemento haploide de cromosomas.

Monosomía: presencia de uno solo del par de cromosomas homólogos en una célula diploide.

Mosaico: coexistencia de más de una línea celular en un mismo individuo.

Agradecimiento: Esta edición de *GENETICA* "Newsletter" contó con el apoyo de la Fundación Norberto Quirno.

El recién nacido con Síndrome de Down

Uno de los problemas que debe enfrentar el neonatólogo es comunicar a los padres el nacimiento de un niño con síndrome de Down. Si bien esta circunstancia es lo suficientemente frecuente como para que el profesional con alguna experiencia **tenga** ya formado su propio criterio respecto del modo de proceder, no pocas veces se adoptan actitudes o se cometen errores de consecuencias no deseadas para la familia. De los distintos aspectos a tener en cuenta respecto del síndrome de Down - etiología, patogenia, factores de riesgo, tratamiento, etc.- sólo consideraremos su diagnóstico en el período neonatal y la comunicación del mismo a los padres.

Diagnóstico en el recién nacido

Habitualmente este diagnóstico no ofrece dificultades. No obstante, hay varios factores que complican la tarea del neonatólogo y que lo pueden llevar a cometer errores graves. La comunicación del diagnóstico no debe demorarse, por lo que éste no puede depender del resultado de un estudio citogenético. Tampoco debe dejar en los padres márgenes de duda capaces de impedir la aceptación de la realidad que les toca vivir. Si agregamos a ello que la subjetividad del neonatólogo lo inclina a sobrevalorar cualquier elemento clínico que justifique dudar de un diagnóstico de tan alto impacto emocional, tendremos reunidos elementos suficientes como para tornar conflictivo el momento.

No son de utilidad para el diagnóstico del síndrome ni los "scores" del tipo de los elaborados para ciertos síndromes ni engorrosas tablas de frecuencias de signos como se ha propuesto para otros. El diagnóstico del síndrome de Down es clínico y se fundamenta en la experiencia más que en la ciencia. Sucede que el ojo experimentado aprecia en un instante un numeroso conjunto de microsignos que le permiten llegar al mismo rápidamente y sin margen de dudas.

“El diagnóstico se fundamenta en la experiencia más que en la ciencia”

Las dudas suelen surgir más adelante cuando se debe pasar el difícil momento de comunicarlo a los padres. Cualquiera de los signos del síndrome puede ser encontrado en niños sanos; ninguno de ellos es imprescindible para el diagnóstico y ninguno es patognomónico.

Haber asistido a través del tiempo al nacimiento de gran número de niños le permite al observador tener una amplia experiencia respecto de la variabilidad fenotípica del recién nacido sano y del afectado por el síndrome, por lo que el reconocimiento del mismo en la mayoría de los casos es instantáneo. De todos modos, la hipotonía muscular, la laxitud ligamentosa y la braquicefalia son prácticamente constantes. Son asimismo de observación frecuente: la piel redundante en la nuca, la protrusión lingual intermitente, la separación marcada entre el primero y segundo dedos en los pies, las manos cortas y anchas, el pliegue palmar transversal y la disminución de la distancia que separa los pliegues de flexión interfalángicos en los dedos meñiques, llegando ocasionalmente al pliegue interfalángico único. Este último hallazgo no es frecuente, pero tiene alto valor predictivo para el diagnóstico del síndrome. La inclinación hacia arriba y afuera de las hendiduras palpebrales se aprecia mejor con los ojos cerrados o durante el llanto. Obviamente son muchos más los signos clínicos, radiológicos o dermatológicos utilizables pero no creemos que la enumeración de los mismos sea necesaria, por lo menos en este tipo de comunicación.

Como comunicar el diagnóstico a la familia

Cuando el pediatra debe comunicar a una pareja que su hijo recién nacido presenta el síndrome de Down, suele sentir la frustración de no tener otra cosa que ofrecer que una mala noticia y esa frustración suele ser causa de un rechazo que es percibido claramente por los padres, por otra parte sensibilizados por el dolor. Este conflicto afectivo del pediatra puede manifestarse como rechazo al papel que le toca jugar en esa ocasión, llevándolo a actuar como si quisiera terminar rápidamente con el problema, o como rechazo a la enfermedad, haciendo que busque ansiosamente motivos para dudar del diagnóstico que su experiencia le dicta como indudable.

Sin embargo, es poco probable que el pediatra encuentre en su carrera oportunidades en las que su intervención pueda resultar tan beneficiosa, reconocida y recordada como la que aquí se comenta. De esto pueden dar testimonio muchos profesionales y familiares de pacientes.

En primer término, es imprescindible preparar el lugar en que se llevará a cabo la entrevista, dado que conforma el escenario de un acontecimiento imborrable en la memoria

familiar. Se procurará que el sitio de la entrevista reúna condiciones de privacidad, silencio y comodidad mínimos; participarán de ella ambos miembros de la pareja y no tendrá límite de tiempo. La actitud del médico deberá ser paternal, fraternal o amistosa según convenga, pero siempre humana. Si hay un momento en su vida profesional en que deba mostrar sensibilidad o aún involucrarse afectivamente con la familia es éste.

No es conveniente que la comunicación del diagnóstico se postergue más allá del alta de la madre; la experiencia muestra que habitualmente ella ya lo sospecha y que vivirá la angustia de no atreverse a preguntar por temor a la respuesta si el médico no toma la iniciativa.

“La entrevista deberá reunir condiciones de privacidad, silencio y comodidad mínimos”

La entrevista no tendrá límite de tiempo y la familia debe advertir en la actitud del médico que esto es realmente cierto. Hasta que los padres se animen a formular sus preguntas llevando la entrevista hacia donde ellos necesitan, es mucho lo que se puede agregar al simple enunciado del diagnóstico. Se mencionará la falta de relación de la trisomía 21 con factores ambientales o enfermedades familiares ya que existen en ocasiones sentimientos de culpa no confesados; se orientará respecto de medidas terapéuticas y centros de estimulación y se buscará fortalecer la relación afectiva de la pareja.

“El médico deberá vencer su prevención contra el paternalismo o el sentimentalismo”

Si las circunstancias lo aconsejan, el médico deberá vencer su prevención contra el paternalismo (dado que la pareja necesita en esos momentos un padre) o contra el sentimentalismo (ya que los sentimientos estarán a flor de piel).

Fundamentalmente, se destacará que el recién nacido es un hijo más, con personalidad y sentimientos propios y que, por las limitaciones que deberá superar, está más necesitado que nadie de un grupo familiar unido, afectuoso y estimulante. **Leonardo Salgado.**

Anomalías de cromosomas sexuales

Cada célula somática tiene 46 cromosomas, de los cuales 44, los llamados autosomas, son iguales en ambos sexos. Los dos restantes o cromosomas sexuales, forman el complemento sexual: XY en el varón y XX en la mujer.

Cromosoma X. Posee un tamaño tres a cuatro veces mayor que el del cromosoma Y. Se conocen centenares de genes ubicados en este cromosoma, pero no se conoce ninguno que participe particularmente en la diferenciación gonadal.

Cromosoma Y. Es similar en forma y longitud a los cromosomas de menor tamaño en la especie humana. La longitud de su brazo largo puede oscilar en un amplio rango a expensas de un segmento heterocromático, sin que ello implique variación alguna a nivel fenotípico. La presencia de un cromosoma Y garantiza la formación del testículo, independientemente del número de cromosomas X que lo acompañen.

El gen llamado SRY, determinante de la diferenciación testicular, se ubica en el brazo corto del Y. A diferencia del X, se conocen pocos genes claramente ubicados en el Y.

Aneuploidías con fenotipo femenino. En pacientes con síndrome de Turner las aneuploidías más frecuentemente halladas son 45,X ; 45,X/46,XX; 46,X,i(Xq);

46,X,i(Yq). La frecuencia de este cuadro entre los recién nacidos de sexo femenino es de 1:10.000. Se estima que de cada 20 cigotas 45,X 19 se pierden en forma de aborto espontáneo.

Más del 70% de estos casos se debe a una no-disyunción que ocurre en meiosis I paterna. Los signos clínicos más conspicuos son la amenorrea primaria con falta de desarrollo de caracteres sexuales secundarios, la talla baja, el cuello corto, el cúbito valgo, la línea de implantación de cabello baja en la nuca, nevus y metacarpianos cortos. No presenta retardo mental.

El cariotipo 47,XXX es casi siempre producto de una no disyunción producida en la meiosis I materna y su frecuencia entre los recién nacidos de sexo femenino se estima en 1:1.000. El cuadro clínico que se denomina "triple X", se compone de signos menores, siendo en general los individuos portadores de esta anomalía fértiles y física y mentalmente normales.

El cariotipo 48,XXXX es poco frecuente. Los pacientes con esta aneuploidía son severamente afectadas, aunque su desarrollo sexual suele ser normal.

Aneuploidías con fenotipo masculino. El síndrome de Klinefelter con cariotipo 47,XXY es causado por la no-disyunción meiótica I, tanto materna como paterna, siendo su

frecuencia entre los recién nacidos de 1:1.000. Los signos más constantes son: testículo chico, azoospermia y testosterona baja. Menos de la mitad de los casos presentan ginecomastia. 48,XXXY; 49,XXXXY son alteraciones numéricas raras. Suelen presentar retardo mental, anomalías esqueléticas e hipogenitalismo. Cuando el cromosoma Y está acompañado de más de dos X, el fenotipo se encuentra groseramente afectado.

La causa del cariotipo 47,XYY es la no-disyunción en meiosis II paterna y ocurre en 1:1.000 varones. La tendencia a actitudes violentas o agresivas que fuera descripta hace décadas, no ha sido confirmada en los trabajos posteriores. Fenotípicamente son normales y fértiles.

Los cariotipos 48,XXYY; 49,XXYY y 48,XYYY son extremadamente raros. En los pocos casos reportados se describen malformaciones groseras y retardo mental.

Tetsuji Matayoshi.

PROXIMO NUMERO

- Alfabetoproteína
- Citogenética e infertilidad
- Recién nacido de madre diabética
- Glosario

EDITORIAL

Sección Genética - Departamento de Ginecología y Obstetricia, CEMIC. Hospital Asociado. División Genética, Hospital de Clínicas "José de San Martín". Facultad de Medicina, UBA.

- * GENETICA CLINICA Y REPRODUCCION.
- * CITOGENETICA Y GENETICA MOLECULAR.
- * DISMORFOLOGIA.
- * GENETICA POBLACIONAL.

Secretaría de Redacción:
Julia Raggi

Dirección Postal: "Newsletter"
Sección Genética, Galván 4102
(1431) Buenos Aires - Argentina

Todos los derechos reservados.

Registro de la Propiedad Intelectual:
en trámite.

GENETICA

CONCEPTOS Y NOVEDADES EN GINECOLOGIA, OBSTETRICIA Y NEONATOLOGIA

NEWSLETTER

CORREO ARGENTINO - CENTRAL (B)
FRANQUEO PAGADO - CONCESION N° 7084