

GENETICA

NEWSLETTER

CONCEPTOS Y NOVEDADES EN GINECOLOGIA, OBSTETRICIA Y NEONATOLOGIA

MARZO 1995

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

NUMERO 2

EDITORIAL "

Por qué "Genética"

A medida que avanza el desarrollo y mejoran las condiciones de vida de una comunidad, los factores nutricionales e infecciosos van descendiendo en el orden de prioridades en salud y los trastornos genéticos y ambientales pasan a ser una de las primeras causas de morbimortalidad.

Hace ya 35 años que la Organización Mundial de la Salud estableció que el conocimiento de la acción de los genes tiene importantes aplicaciones prácticas, siendo esencial para que los médicos puedan

asistir correctamente a sus pacientes (Boletín OMS 1960).

Si el gen es la base de la vida, no debe sorprendernos que el conocimiento de sus formas de acción tenga particular importancia en el campo de la salud reproductiva y en el cuidado del feto y el recién nacido.

Esto se extiende también al campo de la oncología ginecológica. La identificación de oncogenes permite la ubicación de pacientes en riesgo, así como la utilización de secuencias específicas del ácido nucleico a nivel terapéutico **Enrique C. Gadow.**

Alfa-fetoproteína: marcador de riesgo del embarazo

La AFP constituye la proteína inicial en el plasma fetal, sintetizándose en el saco veligino y luego en el hígado fetal. Después de la semana 14 de gestación, sus niveles decaen a medida que el hígado madura y sintetiza albúmina. El gen que contiene la codificación para su síntesis está localizado en el cromosoma N* 4.

La concentración de AFP en el líquido amniótico disminuye en forma aproximadamente paralela a la del suero fetal pero en proporción de 1/200. En contraste con esto, los niveles en suero materno aumentan geométricamente hasta la semana 30-32 de gestación.

Existe consenso en la literatura para utilizar como unidad de medida de la AFP -tanto en LA como en SM- a los múltiplos de la Mediana (MoM). El cálculo de la curva de concentración de AFP a partir de la mediana y los percentilos permite evitar los valores extremos en la construcción de la curva, permitiendo a la vez comparar los datos entre diferentes lotes de reactivos o entre diferentes laboratorios.

AFP en líquido amniótico (AFP-LA)

En 1972 se describió la posibilidad de utilizar la concentración de AFP en líquido amniótico para diagnosticar anomalías de cierre del tubo neural (ACTN), en las que se halla aumentada.

Utilizando como puntos de corte los de 3,0 MoM para las edades gestacionales entre 16 a 18 semanas, de 3,5 MoM para 19 a 21 semanas y 4,0 MoM para 22 a 24 semanas, el método provee una sensibilidad de 98,2% para la detección de anencefalia y del 97,6% para la de espina bífida. Como muchas otras pruebas, el valor predictivo de un valor anormalmente elevado dependerá del riesgo previo de cada pareja. En parejas con riesgo aumentado (por

El dosaje de alfa fetoproteína (AFP) durante el segundo trimestre de la gestación permite identificar embarazos con mayor riesgo para determinados defectos congénitos o complicaciones perinatales, que deberán ser evaluados posteriormente con la metodología diagnóstica apropiada.

ej., con un hijo afectado con una ACTN) un resultado anormal tiene un valor predictivo mucho mayor que en población de bajo riesgo.

Alrededor del 5% de todos los ACTN son cubiertos por membranas o piel que no exponen los lechos vasculares al contacto directo con el líquido amniótico y en consecuencia no aumentan los niveles de AFP. Esta frecuencia constituye la mínima esperable de falsos negativos.

Debido a la baja prevalencia de las anomalías del tubo neural como la anencefalia o espina bífida, el poder predictivo es de alrededor del 16%. Esto significa que una prueba positiva debe ser tomada sólo como un indicio para proseguir los estudios por otros medios. También se asocian niveles elevados de AFP-LA en casos de otros defectos congénitos (Tabla I).

El onfalocele es un defecto de la línea media de la pared abdominal con hernia de los órganos dentro de un saco cubierto por una membrana, en tanto que la gastrosquisis es una abertura de la pared derecha no cubierta por membranas. No debe extrañar entonces que la determinación de la AFP-LA sea más sensible para las gastrosquisis.

La determinación de AFP-LA puede dar valores elevados cuando existe contaminación de la muestra con sangre fetal; también en el caso de

gestaciones múltiples en los que un feto ha muerto. Asimismo se encuentran valores altos cuando existen hemangiomas de la placenta o del cordón umbilical.

AFP elevada en suero materno (AFP-SM)

La utilización de los niveles de AFP-SM para la detección de ACTN se puede aplicar como método de pesquisa ("screening") de defectos congénitos. El momento ideal es entre las semanas 16 y 18, ya que en dicho período los niveles se encuentran menos dispersos. Generalmente todo valor por encima de 2,5 MoM debe ser evaluado por otras técnicas de diagnóstico, como la ecografía y la amniocentesis.

Un aspecto relevante lo constituyen los valores elevados de AFP-SM con una evaluación fetal normal. Algunos estudios han encontrado esta situación asociada a un mayor riesgo de resultado adverso perinatal. Si bien se recomienda un seguimiento más estricto del embarazo, todavía no se ha demostrado intervención alguna que mejore los resultados perinatales.

Cuando se dosa AFP-SM deben tenerse en cuenta algunos factores maternos y fetales, a efectos de realizar las correspondientes correcciones, a saber:

(Continúa en página 2)

CONTENIDO

- Editorial
- Alfa-fetoproteína
- Citogenética e infertilidad
- Recién nacido de madre diabética
- Glosario

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

- el peso materno
- la diabetes insulinodependiente: niveles menores en un 20% de los observados en madres no diabéticas.
- madre fumadora: aumenta levemente los valores.
- gestaciones múltiples: duplican los valores en casos de embarazos dobles, lo triplican en triples, etc.
- otras condiciones maternas aumentan el nivel de AFP-SM: ciertos tumores como el hepatoma o algunas infecciones virales como en la hepatitis aguda.

AFP-SM disminuida

En 1984 se describe la utilización de los niveles de AFP como método de tamizaje ("screening") en suero materno para la detección de anomalías cromosómicas, específicamente

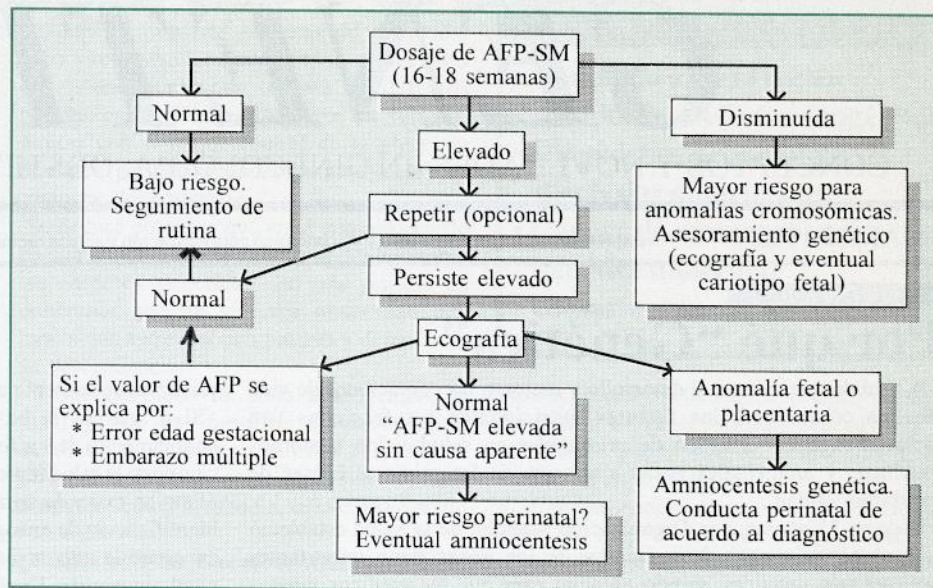


Tabla 1

Hallazgos asociados a AFP elevados

- Error de edad gestacional
- Embarazo múltiple
- Muerte fetal
- ACTN (espina bífida, anencefalia, cefalocele)
- Anomalías de cierre de pared abdominal (onfalocele, gastrosquisis)
- Oligoamnios
- Anomalías placentarias
- Higroma quístico
- Anomalías renales
- Anomalías dermatológicas
- Otras

el síndrome de Down. En este caso, la observación demostraba que dichos niveles se hallaban por debajo de lo normal.

En determinaciones efectuadas en 8233 gestaciones de síndrome de Down en 24 estudios, la media de AFP-SM correspondió a 0,74 MoM respecto de los valores gestacionales normales. Contar con una estimación de la edad gestacional correcta es una condición esencial para poder determinar el riesgo de ocurrencia de la trisomía.

Algunas otras condiciones del feto también pueden producir niveles bajos de AFP-SM. Un ejemplo de ello es la trisomía 18.

Actualmente, la AFP-SM se utiliza junto a otros marcadores bioquímicos para evaluar riesgos para síndrome de Down.

Conclusión

La detección de un valor anormal de AFP -ya sea elevado o disminuido- no implica por sí mismo un diagnóstico específico ni que el feto presenta una anomalía. Sólo significa que nos encontramos frente a un embarazo de mayor riesgo que debe ser evaluado con la metodología diagnóstica apropiada en cada caso. De hecho, solamente entre un 5 a 10% de los casos en los que se detecta un valor anormal de AFP-SM estarán gestando un feto con anomalías.

A efectos de optimizar el aprovechamiento de este método de pesquisa y minimizar el impacto de un resultado anormal, es recomendable realizar un adecuado asesoramiento genético.

Joquín Paz.

Citogenética e infertilidad

Aborto de causa genética

Aproximadamente un 15 al 20% de los embarazos reconocidos clínicamente terminarán en un aborto espontáneo, en tanto que para los no reconocidos, los estudios describen una incidencia de pérdida espontánea de óvulos fertilizados de un 50%.

Habitualmente, la causa de estas pérdidas tempranas es una anomalía del desarrollo embrionario y aunque sus mecanismos etiológicos no están claramente establecidos, han sido observadas divisiones celulares anómalas asociadas con anomalías cromosómicas. Entre el 50 y el 60% de los abortos ocurridos en el primer trimestre tiene una de dichas anomalías como causante de pérdida. Dos instancias merecen ser rescatadas en esta situación:

- 1) Cuanto más temprano es el aborto, mayor es la frecuencia de anomalías cromosómicas detectadas.
- 2) Cuando mayor es la edad materna, la frecuencia de abortos espontáneos y las

anomalías cromosómicas detectadas aumenta. Las pérdidas ocurridas en el segundo y tercer trimestre son atribuidas en general a causas ambientales; sin embargo, muertes intrauterinas en fetos con y sin malformaciones aparentes pueden obedecer a factores genéticos.

Entre el 5 y el 6% de las muertes perinatales son debidas a anomalías cromosómicas.

Dichas anomalías pueden ser consideradas de la siguiente manera:

A- Anomalías cromosómicas esporádicas no transmitidas

Son las más frecuentes y comprenden las alteraciones en el número de cromosomas (aneuploidías).

1. Duplicación o pérdida de un cromosoma: abarca la mayoría de las anomalías cromosómicas embrionarias. **Comprobar una anomalía cromosómica en material de aborto espontáneo permite establecer la causa de la pérdida del embarazo. Sin embargo, este hallazgo generalmente es esporádico, es decir, no transmitido y no necesariamente implica un mayor riesgo de abortos espontáneos en futuras gestaciones.**

- Trisomías (ej. cariotipo 47,XY+16). Constituyen el 50% de las alteraciones encontradas en los abortos espontáneos. Han sido halladas trisomías de todos los cromosomas autosómicos con excepción de las de los cromosomas 1. Un tercio corresponde a trisomías de cromosoma 16.

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

- Monosomía del cromosoma X (ej. cariotipo 45,X). Ocurre en el 25% de los abortos cromosómicamente anormales y es el resultado de la pérdida de un cromosoma X en los estadios tempranos de la cigota, generalmente paterno.
- Monosomía autosómica (ej. cariotipo 45,XX-13). Es muy rara y probablemente no compatible con la vida.
- 2. Duplicación completa del genoma (ej. cariotipo 69,XXY ó 92,XXXX). Son las denominadas poliploidías. El primer ejemplo corresponde a una triploidía que ocurre entre el 14 y el 19% de los abortos y el segundo es una tetraploidía 3-6%. En las poliploidías la placenta suele presentar una mola parcial.
- 3. Duplicación de un cromosoma sexual (ej. cariotipo 47,XXX ó 47,XXY). Se denominan polisomías sexuales y son muy raras en abortos, siendo más frecuentes en recién nacidos.

B- Anomalías cromosómicas transmitidas

Comprende a las anomalías estructurales de los cromosomas y se encuentran en el 5-6% de los abortos. Entre los arreglos cromosómicos se hallan las translocaciones y las inversiones.

1. Translocación (ej. cariotipo 46,XX,t(15;18)(q22;q21). Es la más frecuente de las anomalías estructurales halladas en material de aborto. Significa que un pedazo del brazo de un cromosoma se rompió y se unió a otro cromosoma. En el ejemplo, un pedazo del brazo largo del cromosoma 15 se translocó en el brazo largo del cromosoma 18. Si en este proceso no hubo pérdida de material genético, la translocación es balanceada. El 60% de éstas son recíprocas (el centrómero no está involucrado en la transferencia) y el 40% son robertsonianas (el centrómero se halla involucrado). Uno de cada 700 individuos de la población general es portador de una translocación balanceada y es fenotípicamente normal; sin embargo, puede transmitir a su descendencia el rearrreglo cromosómico balanceado, lo que originará un portador sano, o hacerlo en forma no balanceada -con pérdida de genes- lo que originará un aborto o un polimalformado. Una de cada 13 parejas que ha experimentado dos abortos, por lo menos, en su historia reproductiva, puede ser portadora de una translocación balanceada. La

prevalencia de portadores en estas parejas es dos veces más alta en mujeres que en hombres (4,8% versus 2,4%).

2. Inversión (ej. cariotipo 46,XY,inv(9)(p11q13). Ocurre cuando un cromosoma se rompe en dos puntos y el segmento roto gira sobre su propio eje antes de recombinarse. Las inversiones pueden ser pericéntricas (involucran al centrómero) o paracéntricas. Existe en el 0,1% de mujeres y en el 0,1% de hombres con dos o más abortos.

El análisis citogenético en una pareja con dos o más abortos espontáneos es considerado en la actualidad de gran valor para establecer el riesgo de aborto espontáneo o recién nacidos con defectos congénitos en la futura descendencia. Esto permite establecer una correcta conducta obstétrica y perinatal.

El análisis de la genealogía permite establecer

la presencia de abortos espontáneos, pérdidas perinatales o recién nacidos con anomalías en la familia de los consultantes. Es una técnica simple para determinar la posibilidad de que existan anomalías cromosómicas o translocaciones balanceadas en parejas fértiles.

Conclusiones

Las aneuploidías son la causa más frecuente de aborto y pueden serlo también de pérdidas recurrentes. Las parejas en riesgo para anomalías cromosómicas son las que uno de sus miembros es portador de un rearrreglo cromosómico, tal como translocación o inversión. La probabilidad de identificar una translocación materna aumenta del 2,3% al 6,1% cuando una mujer ha tenido uno o más abortos espontáneos, una muerte intrauterina o un recién nacido malformado. **Santiago Lippold.**

GLOSARIO

Acrocéntrico: cromosoma con el centrómero cerca de un extremo (ej: cromosoma 13, 14, 15, 21, 22, Y).

Aneuploide: cualquier número de cromosomas que no es múltiplo del número haploide (ej: 45, 47, etc).

Asociación: una combinación no al azar de dos o más anomalías estructurales que no se producen por un defecto único localizado durante la embriogénesis (ej: asociación Vater).

Congénito: presente al nacimiento.

Diploide: el número normal de cromosomas de las células somáticas (46 para la especie humana).

Riesgo empírico: riesgo de ocurrencia o recurrencia basado en la observación más que en cálculos teóricos.

Haploide: el número normal de cromosomas de las gametas (23 para la especie humana).

Mitosis: división celular somática.

Meiosis: división celular con reducción del número diploide a haploide que ocurre en la gametogénesis.

Multifactorial: mecanismo de herencia producido por múltiples genes en diferentes locus en interacción con factores ambientales.

Poliploide: un complemento cromosómico anormal que excede el número diploide y es múltiplo del número haploide (ej: 69, 92).

Teratógeno: cualquier agente que produce defectos congénitos.

Triploide: tres veces el número haploide (69 cromosomas).

Recién nacido de madre diabética

Prevención y diagnóstico de defectos congénitos

"Los defectos congénitos, la hipoglucemia y la asfixia son las tres complicaciones perinatales mayores de los hijos de madres diabéticas". Cuando la Dra. White escribió este concepto (1937) la frecuencia de nacidos muertos de mujeres diabéticas era del 25% y la mortalidad perinatal mayor aún. Desde entonces, esas cifras disminuyeron a magnitudes similares a la población general, con una

excepción: la incidencia de defectos congénitos, que en la actualidad constituyen la principal causa de mortalidad en el hijo de madre diabética (HMD).

¿Cuál es la relación entre diabetes materna y defectos congénitos?

La incidencia de defectos congénitos en el HMD es del 4 al 10%. Las malformaciones cardíacas son las más frecuentes, seguidas por

las del sistema nervioso central y esqueléticas (Tabla I). No existen defectos patognomónicos ni un fenotipo característico que pueda considerarse como producto de una "embriopatía diabética". No obstante, se describen algunas anomalías especialmente prevalentes en los HMD, como por ejemplo, el complejo malformativo de regresión caudal.

(Continúa en página 4)

¿Qué es el complejo malformativo de regresión caudal?

Este complejo se caracteriza por deficiencias óseas (especialmente sacro, coxis y miembros inferiores). Anomalías asociadas: labio leporino, paladar hendido, cardiopatías, microcefalia y anomalías renales. Es un cuadro raro (0,2 a 0,5%) pero 200 veces más frecuente en HMD que en la población general. No es patognomónico.

Tabla I
Defectos congénitos en HMD

Esqueléticos y del SNC

- Regresión caudal • Defectos del tubo neural • Microcefalia • Cardíacos
- Trasposición de grandes vasos
- Defectos del septum ventricular
- Coartación de aorta • Cardiomegalia

Renales

- Hidronefrosis • Agenesia renal
- Duplicación ureteral

Gastrointestinales

- Atresia duodenal • Atresia anorectal
- Síndrome de colon izq. pequeño

Otros

- Arteria umbilical única

principal a la alteración metabólica producida durante las primeras semanas de gestación. Ello se basa en haberse observado consistentemente que la tasa de defectos congénitos en HMD disminuye en relación directa con el mejor control de la glucemia durante el período prericonceptual y el primer trimestre del embarazo.

Se deduce entonces que en la etiología existe un componente ambiental preponderante sobre los factores genéticos. En ese sentido es coherente que no se haya observado una asociación entre diabetes paterna y defectos en su descendencia.

Desde un punto de vista teratogénico, lo inespecífico del fenotipo dismorfológico asociado a diabetes materna marca una diferencia esencial con otros teratógenos conocidos como la rubeola, talidomina o ácido retinoico.

¿Cuáles son las recomendaciones actuales para la prevención y diagnóstico de defectos congénitos en los HMD?

1) *Educación de la mujer diabética.* Es imprescindible que la paciente comprenda lo mejor posible las características de su enfermedad y del tratamiento.

2) *Planificación de cada embarazo.* La prevención de malformaciones requiere un estricto control de la glucemia previo a la concepción y durante las primeras semanas de gestación.

3) *Suplemento de ácido fólico periconceptual.*

PROXIMO NUMERO

- **Conducta ante el recién nacido con defectos congénitos**
- **Diagnóstico prenatal de displasias esqueléticas**
- **Cáncer de mama y ovario: genética molecular**
- **Glosario**

Para la prevención de defectos del tubo neural. En base a los conocimientos actuales estaría justificado por el mayor riesgo para estas anomalías en el HMD.

4) *Alfa-fetoproteína en suero materno.* Dosaje entre las 16 y 18 semanas para la detección precoz de posibles anomalías, especialmente del tubo neural.

5) *Evaluación ecográfica seriada.* Una r. trimestre -desde el primer trimestre- para detección precoz de defectos estructurales.

6) *Ecocardiografía fetal.* En el 2º o 3º trimestre para el diagnóstico precoz de anomalías cardíacas.

7) *Atención del parto en centros adecuados.* Con infraestructura neonatal necesaria para el manejo de las posibles anomalías (ej.: cirugía neonatal, cardiovascular, neurocirugía, etc).
Leonardo Salgado y Lucas Otaño.

¿Cuál es el mecanismo que asocia la diabetes materna con defectos congénitos?

Algunas hipótesis postulan como el mecanismo

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