

GENETICA

NEWSLETTER

CONCEPTOS Y NOVEDADES EN GINECOLOGIA, OBSTETRICIA Y NEONATOLOGIA

MAYO 1996

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

NUMERO 3

Editorial

Reunión Internacional en Buenos Aires

GENETICA EN REPRODUCCION Y DIAGNOSTICO PRENATAL

El próximo 18 de agosto comenzará en Río de Janeiro el "9th International Congress of Human Genetics" (ICHG). Esta reunión, que puede ser considerada como el Congreso Mundial de Genética, congrega a los principales investigadores de todo el mundo de las distintas áreas de la genética humana, quienes discutirán un temario que incluye, entre otros: citogenética, genética molecular, reproducción, cáncer, terapia génica, epidemiología y aspectos éticos y legales relacionados con esta disciplina de vertiginoso desarrollo.

Es de destacar que el ICHG se realiza cada cuatro años y su Novena Reunión será la primera que se lleva a cabo en Sudamérica, hecho que marca la importancia que la comunidad científica internacional le ha asignado a nuestros grupos locales y constituye un significativo apoyo al desarrollo de la Genética Humana en América Latina.

Con motivo del ICHG se realizarán "Reuniones Satélites" en distintas ciudades del continente latinoamericano. Buenos Aires ha sido distinguida con la organización de una reunión sobre "Genética en Reproducción y Diagnóstico Prenatal", que nos dará la oportunidad de contar con científicos internacionales de máximo nivel sobre temas que serán de interés, fundamentalmente, para ginecólogos, obstetras, genetistas y otros profesionales del grupo de salud interesados en fertilidad y desarrollo embrionario y fetal.

Sin duda, todos estos encuentros constituirán un aporte trascendente para nuestra comunidad relacionada directa o indirectamente con la Genética Humana.

Néstor O. Bianchi, Enrique C. Gadov, Lucas Otaño.

Conducta ante el recién nacido con defectos congénitos

El nacimiento de un niño con anomalías congénitas plantea al neonatólogo una situación conflictiva. Además de contener emocionalmente a los padres deberá decidir el planteo terapéutico más adecuado al caso y responder a preguntas para las cuales no siempre tiene respuesta: ¿Cuál fue la causa? ¿Cuál será el futuro de mi hijo? ¿Podremos tener más hijos sin el temor a que esto se repita? Preguntas que equivalen a: 1) ¿Cuál es la etiología? 2) ¿Qué otras anomalías suelen asociarse a ésta? y 3) ¿Cuál es el riesgo de recurrencia?

Presentando algunos casos clínicos trataremos de responderlas.

Caso 1: Niño de sexo masculino que nace de término con 3.200 g de peso después de un embarazo normal. Sus padres son sanos y no consanguíneos. El niño presenta microtia, papilomas preauriculares e hipoplasia de la rama mandibular, todo en el lado derecho. Su estado general es bueno y el examen físico no muestra otras malformaciones.

El nombre de "Anomalia del 1o. y 2o. arco branquial" es el que mejor se adapta al caso; es meramente descriptivo y no presume una etiología. "Anomalías", "Secuencias", "Complejos malformativos", son distintos

Además del planteo terapéutico, el pediatra deberá responder a las preguntas:
¿Cuál fue la causa? ¿Cuál es el pronóstico? ¿Qué riesgo hay de que se repita en otros embarazos?

nombres para conjuntos de malformaciones que suelen presentarse asociadas debido a que comparten una patogenia. Como la etiología puede ser diversa y con frecuencia permanece desconocida, queda claro que no hay respuesta para la primera pregunta de los padres. En cambio, el conocimiento del complejo malformativo ayuda a responder la segunda: en el caso de este niño será necesario estudiar radiológicamente la columna cervical, dado que el complejo del 1o. y 2o. arco branquial suele incluir defectos vertebrales a este nivel. La pregunta 3 está referida al riesgo de recurrencia familiar. Se sabe empíricamente -y así corresponde asesorar- que este riesgo es bajo en los casos de anomalía aislada de 1o. y 2o. arco branquiales como presentó este niño.

Caso 2: Niña de término, embarazo y parto normales, peso 3.500 g. Tercer hijo de una

pareja joven; la madre tiene una marcada miopía y los hermanos de la niña son sanos. La paciente presenta una secuencia de Pierre Robin: microretrognatia, glosoptosis y paladar hendido en forma de "U". No aparenta tener otras anomalías.

La retrognatia, sea cual sea su origen y por un mecanismo secuencial, es capaz de ocasionar glosoptosis; ésta, al hacer que la lengua fetal se interponga entre las valvas palatinas, es la causa del paladar hendido. Parecería que -como en el caso anterior- no habría forma de responder a la primera pregunta ya que la etiología de la retrognatia es variada y que las respuestas a la segunda y a la tercera serán empíricas.

Sin embargo, es importante tener en cuenta que cerca del 30% de los "Pierre Robin" son la única manifestación neonatal del síndrome de

(Continúa en página 2)

CONTENIDO

- Editorial
- Conducta ante el recién nacido con defectos congénitos
- Displasias esqueléticas
- Prevención primaria de defectos congénitos

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

Stickler, de herencia autosómico dominante y expresividad muy variable. Como la miopía de la madre de la niña podría ser una manifestación de este mismo síndrome, es importante estudiar tanto al afectado como a su madre, a fin de confirmar o descartar este diagnóstico. En caso de confirmarse, se podrá dar una respuesta cierta a las tres preguntas: la causa fue la mutación dominante heredada, el pronóstico será el propio del síndrome y el riesgo de recurrencia, 50%

Caso 3: Niño que nace muerto con anencefalia y polidactilia en ambas manos. Es el primer hijo de la pareja, que es sana, joven y no consanguínea.

El hecho de que el niño haya nacido muerto no supone que los padres dejen de formularse las

preguntas referidas a la etiología y al riesgo de recurrencia de malformaciones en futuros embarazos. Por otra parte, no queda clara la causa de la polidactilia ya que no es posible relacionarla patogénicamente con la anencefalia. En consecuencia, aún cuando el niño haya fallecido, se deberá intentar un diagnóstico etiológico mediante los recursos habituales, que deberán incluir anatomía patológica, estudio radiológico y citogenético. Se debe tener en cuenta que en ocasiones una aparente "anencefalia" es en realidad un cefalocele que se ha roto prenatalmente, y que cefalocele con polidactilia se presenta en un síndrome que tiene una frecuencia mayor de lo que se supone: el de Meckel, de herencia autosómico recesiva y por lo tanto con un riesgo de recurrencia del 25%

En el recién nacido con alguna malformación siempre se deberán investigar anomalías ocultas asociadas e intentar un diagnóstico etiológico que permita responder a esas preguntas.

En conclusión: es absolutamente cierto y conviene tenerlo en cuenta:

a) ante un recién nacido con una malformación es conveniente suponer que debe haber otras.

b) siempre debe intentarse un diagnóstico etiológico que permita el asesoramiento adecuado acerca del pronóstico del paciente y de su familia.

Leonardo J. Salgado.

Displasias esqueléticas: diagnóstico prenatal

El término displasia esquelética (DE) se aplica a la enfermedad con alteración generalizada del tejido óseo. Hasta el momento, hay 125 descritas, de las cuales 50 son diagnosticables al nacer y de éstas, 20 producen mortalidad perinatal.

En el ECLAMC (Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas) fue posible diagnosticar 248 DE en 1.254.356 nacimientos que mostraron una ocurrencia de uno cada 5.000 y una incidencia como mortalidad perinatal del 1%.

Los tres diagnósticos más frecuentes fueron: osteogénesis imperfecta, displasia tanatofórica y acondroplasia.

En algunas DE se ha determinado un defecto bioquímico, como en la hipofosfatasa, que presenta déficit de fosfatasa alcalina; en otras están identificadas mutaciones en algunos genes como el del colágeno I en la osteogénesis imperfecta o del colágeno II en la acondroplasia.

Las frecuencias con que son diagnosticadas al nacimiento deberían ser las mismas, aproximadamente, que las que ocurren en el segundo trimestre del embarazo; sin embargo, la frecuencia prenatal es menor por falta de diagnóstico.

EVALUACION ULTRASONOGRAFICA DEL ESQUELETO FETAL

El diagnóstico de DE con ultrasonido en el segundo trimestre es posible tanto en los embarazos con ocurrencia previa (de alto riesgo) como en los exámenes de rutina. La mayor resolución de los transductores vaginales amplía la capacidad de evaluación al primer trimestre.

El examen fetal debe incluir la evaluación de tamaño, forma y simetría de todos los huesos largos y debe seguir una metodología exploratoria que integre las diferentes áreas:

cráneo, tórax, columna vertebral y abdomen así como las alteraciones en la circulación de fluidos fetales con sus expresiones correspondientes: hidrops o variaciones del volumen de líquido amniótico.

Huesos largos

El conocimiento preciso de la edad gestacional es indispensable para estudiar e interpretar las longitudes óseas. La medición

-principalmente del fémur- permite la utilización de este parámetro como predictor de edad gestacional. Hay nomogramas para la totalidad de los huesos largos.

Cuando se sospecha una DE se deben medir **todos** los huesos largos; las medidas femorales por debajo del tercer percentilo hacen sospechar la enfermedad, y el hallazgo de otras alteraciones, óseas o no, puede confirmar el diagnóstico.

Algunas DE afectan la porción proximal del miembro (acortamiento rizomélico: brazo, muslo), por ejemplo: acondroplasia. Otras afectan la porción media (mesomelia: antebrazo, pierna), por ejemplo: síndrome de Ellis Van Creveld, o la porción distal (acromelia: mano, pie), por ejemplo, braquidactilia tipo E.

La forma puede verse alterada en el eje transversal produciéndose engrosamientos, o en el eje longitudinal ocasionando incurvaciones y/o angulaciones. La incurvación (campomelia) se ve en la displasia campomélica y en la displasia tanatofórica. El acortamiento de toda la extremidad se llama micromelia.

Otros aspectos a evaluar son la ecogenicidad y presencia de fracturas y aún desplazamientos, tal como ocurre en la osteogénesis imperfecta.

La ecogenicidad del hueso así como el grado de sombra acústica detrás del mismo se ha descrito como indicador de mineralización; sin embargo, tales signos no son siempre confiables. La valoración ultrasonográfica de

la mineralización ósea sigue siendo limitada. Cuando es importante precisarla con fines diagnósticos o definir una conducta obstétrica, puede ser útil una radiografía intrauterina.

Cráneo

Dado que en la mayoría de las DE la cabeza tiene tamaño normal, es útil comparar el diámetro biparietal o la circunferencia cefálica con la longitud femoral.

Tanto en la displasia tanatofórica como en la acondroplasia, el cráneo suele tener mayor tamaño y esta condición puede reflejarse en las mediciones del diámetro biparietal aún antes de la semana 20. En la primera de ellas puede observarse una ventriculomegalia o una hidrocefalia, mientras que se ve una amplia deformación y prominencia de la frente en ambas enfermedades comentadas.

Asimismo, debe visualizarse la cara fetal debido a que es posible diagnosticar labio leporino y paladar hendido, que son signos diagnósticos para alguna DE.

Por otro lado, en formas severas de osteogénesis imperfecta y en la hipofosfatasa, la bóveda craneana está pobremente calcificada, lo que se observa como un cráneo con baja ecorrefringencia, pudiendo presentarse también fracturas y deformaciones.

Asimismo es de utilidad la medición de la distancia interorbitaria, ya que varias DE presentan hipertelorismo.

Torax

En la displasia torácica asfíxica el torax es largo y angosto, de allí que la medición del diámetro torácico debe ser comparada con

nomogramas y con medidas del diámetro abdominal.

Empleando cortes longitudinales del feto es posible observar la forma del tórax; por ejemplo, "tórax en campana" de la displasia tanatofórica, o colapsado en la osteogénesis imperfecta.

Las anomalías cardíacas son frecuentes en algunas DE, por lo que se debe practicar siempre un corte del corazón en cuatro cámaras.

La sombra de las costillas permite contarlas y detectar fracturas, en tanto que el derrame pericárdico y pleural resulta de utilidad en el diagnóstico de displasia tanatofórica.

En general, un diámetro torácico disminuido es de mal pronóstico para la vida extrauterina.

Abdomen

El abdomen prominente -como en el síndrome de costillas cortas y polidactilia y/o en la displasia tanatofórica- puede ser comparado con los valores normales. La ascitis puede observarse en las DE que cursan con hidrops.

Columna vertebral

La hipocorrefringencia de los cuerpos vertebrales es notoria en las DE con pobre calcificación. En las formas graves de osteogénesis imperfecta y en la hipofosfatasa pueden presentarse fracturas de vértebras que sólo podrán identificarse si hay desplazamiento o un importante engrosamiento en la zona de fractura.

Resumen

El propósito de la evaluación de un feto con DE es el diagnóstico preciso; para ello pueden requerirse estudios ultrasónicos seriados.

Si se establece un diagnóstico específico es trascendente la información a los padres en

cuanto a la posible evolución natural ya que es muy importante para ellos saber si el recién nacido será viable o no. En base a dicho diagnóstico específico se podrán realizar intervenciones obstétricas o evitarlas; por ejemplo, en las formas no letales de osteogénesis imperfecta se podrá recurrir a la cesárea electiva como vía preferente de nacimiento.

EL DIAGNOSTICO PRENATAL MEDIANTE ULTRASONIDO DEBE INCLUIR:

1.- Miembros

- Longitudes del fémur y demás huesos largos con el miembro en extensión si es posible.
- Evaluación de su sombra acústica.
- Espesor, forma, incurvaciones, angulaciones y fracturas.
- Conteo del número de dedos y observación de la posición y movimiento de las extremidades.

2.- Cabeza

- Diámetro biparietal y/o circunferencia cefálica.
- Observación de las estructuras intracraneales.
- Evaluación de la ecorrefringencia y espesor craneano.
- Evaluación de la configuración facial y de la frente.

3.- Torax

- Medición del diámetro y/o de la circunferencia.
- Evaluación de la forma.
- Evaluación de la sombra de las costillas.
- Observación de la imagen cardíaca.
- Observación de movimientos respiratorios.

4.- Abdomen

- Diámetro y/o circunferencia abdominal a

nivel de la vena umbilical.

- Cortes longitudinales para demostrar protuberancia abdominal.

PARA SOSPECHAR UNA DISPLASIA ESQUELETICA

- 1) Siempre utilizar estas medidas de rutina:
 - * Diámetro biparietal o circunferencia cefálica.
 - * Longitud femoral.
- 2) Si alguna de las medidas no corresponde a la edad gestacional:
 - * Evaluación completa del feto y volumen del líquido amniótico.
- 3) Otros datos comunes que pueden hacer sospechar una DE:
 - * Dificultad en la visualización de los huesos.
 - * Polihidramnios.
- 4) Datos en la historia familiar que sugieren parejas en riesgo:
 - * Madre, padre o hermano afectado con displasia esquelética.
 - * Consanguinidad entre los padres.

PARA CONFIRMAR UNA DISPLASIA ESQUELETICA

- a) Seguimiento ecográfico con intervalos de 2 a 3 semanas.
- b) Confirmar la presencia de:
 - * Longitud de huesos largos inadecuados para la edad gestacional.
 - * Curva de crecimiento del fémur debajo de esperado.
 - * Deformaciones óseas.
 - * Falta de osificación.
- c) Longitud femoral por debajo del tercer percentilo para la edad gestacional con diámetro biparietal normal confirma la sospecha.
- d) Radiografiar al recién nacido aunque nazca muerto.

Santiago Lippold

Prevención primaria de defectos congénitos

Los defectos congénitos son anomalías morfológicas o funcionales, presentes al nacimiento, de causa genética y/o ambiental, pre o post concepcional, que afectan entre el 5 y 10% de los nacimientos, constituyendo la segunda causa de mortalidad infantil en muchas poblaciones sudamericanas.

Los integrantes del ECLAMC (Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas -Centro colaborador de la OMS para la Prevención de Malformaciones Congénitas-) discutieron durante 3 días normativas parcialmente expuestas, para la prevención primaria de los defectos congénitos, sin cubrir las prevenciones secundaria o prenatal ni terciaria o postnatal.

En este número de Newsletter ofrecemos un decálogo y posteriormente ampliaremos la información.

DECALOGO

1. Aún sin saberlo, cualquier mujer en edad fértil puede estar embarazada.
2. Lo ideal es completar la familia mientras aún se es joven.
3. Los controles prenatales son la mejor garantía para la salud del embarazo.
4. Es importante vacunarse contra la rubéola antes de quedar embarazada.
5. Deben evitarse los medicamentos, excepto los imprescindibles.
6. Las bebidas alcohólicas perjudican al embarazo.
7. No fumar y evitar los ambientes en que se fuma.
8. Comer de todo y bien, prefiriendo verduras y frutas.
9. Consultar si el tipo de trabajo habitual es perjudicial para el embarazo.
10. Ante cualquier duda consultar al médico o a un servicio especializado.

GENETICA EN REPRODUCCION Y DIAGNOSTICO PRENATAL

Buenos Aires, Argentina, 15-16 Agosto, 1996

Comité Organizador: Néstor O. Bianchi, Enrique C. Gadow, Lucas Otaño

Invitados Extranjeros: Ann C. Chandley (Escocia), Marc Fellows (Francia), Laird Jackson (USA), Yun-Fan Chris Lau (USA), Joe Leigh Simpson (USA), Ronald Wapner (USA), Haim Zakut (Israel).

Invitados Nacionales: Roberto Coco, Guillermo Marconi, Liliana Voto.

Reproducción

- Mecanismos de Determinación Sexual
- Estructura y Expresión de los Genes de la Región Sexual de Y (SRY) en Humanos
- Diferenciación Gonadal
- Espermatogénesis
- Diagnóstico Pre-Implantación
- Pérdidas Embriofetales Precoces
- Seguimiento en Fertilización Asistida
- Riesgos Fetales y Perinatales de la Fertilización Asistida "FIV" e "ICSI"
- Screening de Microdeleciones del Y y sus implicancias para ICSI

TEMARIO

Diagnóstico Prenatal

- Diagnóstico molecular
- Ultrasonido en Embarazo Temprano
- Screening Genético: Triple Test
- Vellosidades Coriónicas, Amniocentesis y Cordocentesis
- Terapia Fetal
- Gestación Múltiple
- Células Fetales en Circulación Materna
- Marcadores Ecográficos de Anomalías Congénitas
- Aspectos Éticos y Demográficos

Instituciones Organizadoras: CEMIC (Hospital Asociados, Facultad de Medicina, UBA);
IMBICE (Instituto Multidisciplinario de Biología Celular, CIC-CONICET)

Orientado a: **Ginecólogos, Obstetras, Genetistas y Especialistas en Reproducción.** La reunión se desarrollará en dos módulos:
1) Genética en Reproducción (15 de agosto) - 2) Diagnóstico Prenatal (16 de agosto)

Secretaría e informes: CEMIC, Galván 4102 (1431) - Buenos Aires
Tel: (01) 546-8228 Fax: (01) 541-3790 e-mail: paz@cemicz.edu.ar

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

NEWSLETTER

CONCEPTOS Y NOVEDADES EN GINECOLOGIA, OBSTETRICIA Y NEONATOLOGIA

CORREO ARGENTINO CENTRAL (B)

FRANQUEO PAGADO CONCESION N°

7084