

GENETICA

NEWSLETTER

CONCEPTOS Y NOVEDADES EN GINECOLOGIA, OBSTETRICIA Y NEONATOLOGIA

ABRIL 1999

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

NUMERO 6

Editorial

SOCIEDAD INTERNACIONAL DE DIAGNOSTICO PRENATAL

International Society for Prenatal Diagnosis

Esta Sociedad relativamente nueva abarca un concepto que se inicia en la primera mitad de este siglo. Comienza a "gestarse" a través de reuniones de expertos que se realizan en Gran Bretaña para intercambiar información sobre el estudio citogenético fetal.

Dichas reuniones dieron lugar a los congresos bienales de Diagnóstico Prenatal. El IV Congreso, realizado en Atenas, Grecia, en 1988 ya convocó a un significativo número de especialistas. Los congresos siguientes se efectuaron en Praga, en 1990; Milán, en 1992; Jerusalem, en 1994; Goa, India, en 1996 y Los Angeles, EEUU, en 1998.

La Sociedad Internacional designó como su primer presidente al Dr. Joe Leigh Simpson; en la actualidad la presidencia está a cargo del Dr. Malcom Ferguson Smith.

El número de participantes fue incrementándose y la Sociedad se afianzó a través de su vinculación con "*Prenatal Diagnosis*", la revista científica de mayor prestigio en diagnóstico prenatal, creada ante el constante incremento en el conocimiento sobre la etiología y la patogenia de las anomalías fetales y la mayor oportunidad de tratamiento y preven-

ción. Este órgano oficial de la Sociedad se distribuye entre sus miembros como parte de la cuota societaria. Las condiciones para ingresar a la Sociedad pueden ser recabadas a través de Internet <http://www.wiley.com/ispd>.

Corresponde aclarar que el idioma oficial de la Sociedad -y posible limitante para algunos interesados en esta disciplina- es el inglés, pero próximamente los obstetras, neonatólogos, ginecólogos, pediatras, genetistas, ecografistas, psicólogos y todos los miembros del equipo de salud interesados en el diagnóstico prenatal que trabajamos en América Latina tendremos una situación ventajosa en lo idiomático y social ya que el X Congreso se realizará en Barcelona, España, en setiembre del 2000. Buen lugar para visitar en los albores del próximo milenio. El Dr. Albert Fortuny Stivell, Hospital Clinic, Universidad de Barcelona (E-mail: afortuny@medicina.ub.es), preside el Comité Organizador.

Otra novedad auspiciosa: el XI Congreso Internacional se hará en Buenos Aires, Argentina, en el 2002. ¡A prepararnos!

Dr. E.C. Gadow

TRANSLUCENCIA NUCAL

Los datos obtenidos hasta el presente sugieren que la sensibilidad del tamizaje para la trisomía 21 midiendo el espesor de la translucencia nucal (TN) fetal en combinación con la edad materna, es mayor del 80% con algo menos 5% de falsos positivos.

La TN es el espacio subcutáneo y translúcido que se encuentra entre la piel y los tejidos blandos que cubren la columna cervical y que es posible medir en la mayoría de los fetos entre las 10 y 14 semanas de edad gestacional. Es conveniente denominarla translucencia nucal debido a su apariencia e imagen ecográfica. El aumento anormal de la TN se observa en trisomías, defectos cardíacos y pulmonares, displasias esqueléticas, infecciones congénitas, defectos congénitos del metabolismo y enfermedades hematológicas. También se observa en un 3-5% de fetos sanos, en los cuales tiende a retrogradar entre la semana 15 a 20.

TN y anomalías cromosómicas

Se ha demostrado en la literatura una fuerte asociación entre la presencia de fetos con TN aumentada y anomalías cromosómicas. La sensibilidad varía entre 18 y 88% debido probable

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

Recientemente un nuevo y efectivo «screening» para anomalías cromosómicas en el primer trimestre de la gestación ha sido introducido en la práctica obstétrica.

mente a los diversos valores de corte utilizados.

Medición ecográfica de la TN

La edad de gestación para la medición de la TN es entre las semanas 10 y 14. La TN aumenta con el incremento de la longitud craneo-caudal (LCC). En otras palabras, para determinar si la TN está aumentada es fundamental tomar en cuenta la edad gestacional.

Uso de la TN como screening o tamizaje

La medición del espesor de la TN en una serie

de estudios en embarazos de alto, riesgo debido principalmente a edad materna avanzada, antes de ser sometidos a obtención del cariotipo fetal, demostró que la TN estaba por encima del percentilo 95 del rango normal en aproximadamente el 80% de los embarazos con trisomía 21. La tasa de falsos positivos fue del 3,2%.

La TN es un buen elemento no sólo para identificar fetos con riesgo elevado de trisomías sino también fetos con riesgo aumentado para anomalías anatómicas, especialmente cardíacas.

Evaluación de la TN en nuestro medio

En 1.275 pacientes en los que se les efectuó aspiración de vellosidades coriónicas en nuestro centro, se les practicó ecografía previa para evaluar edad gestacional y TN. El valor de TN de los fetos con aneuploidías se comparó con el valor de TN del resto de la población. De los 1.275 casos evaluados, 11 presentaron mosaicismos y 8 anomalías estructurales, por lo que fueron excluidos del análisis. En 30 casos (2,4%) no se pudo medir satisfactoriamente la TN. En los restantes, se observaron 15 casos con trisomía 21; 6 con otras trisomías autosómicas y 7 con anomalías de cromosomas sexuales.

Se observó que en la población normal la TN se incrementa en un 85% desde la semana 10 a la 14 y que el percentilo 95 corresponde a 1.9 Múltiplos de la Mediana (MoM). Para evaluar el método de tamizaje para trisomía 21 se tomaron dos valores de corte fijos: 2,5 mm y 3 mm, y un valor móvil, el percentilo 95 (1.9 MoM) para cada edad gestacional.

Sensibilidad y especificidad de la TN como tamizaje para trisomía 21

Valor de corte	Tasa de detección	Tasa de falsos positivos
2.5 mm	14/15 (93%)	14.0%
3.0 mm	12/15 (80%)	5.7%
1.9 MoM	13/15 (87%)	5.0%

El mejor criterio de corte resultó ser la utilización del percentilo 95 para cada edad gestacional, con mayor sensibilidad y menor tasa de falsos

positivos que los clásicos 3 mm. Con este criterio se detectaron además 4/4 casos (100%) de trisomía 18 y 3/4 casos (75%) de Síndrome de Turner. Del resto de los casos de anomalías de cromosomas sexuales ninguno mostró una TN elevada.

Conclusiones

Existe un porcentaje bajo, cercano al 3%, en donde no es posible medir la TN en forma sencilla. Un 5,7% de nuestra población mostró una TN mayor de 3 mm, siendo este el valor de corte más utilizado en la literatura.

La mayoría de las trisomías autosómicas se encontraron por encima de este valor de corte. No sucedió lo mismo con las anomalías de cromosomas sexuales.

La TN se incrementa con la edad gestacional por lo que un valor de corte fijo en milímetros no sería el método más apropiado para detectar embarazos de mayor riesgo.

El método más apropiado para utilizar se-

ría el del método Bayesiano, expresando la TN, en múltiplos de la mediana (MoM), tal como se realiza con el tamizaje bioquímico del segundo trimestre.

Los hallazgos enfatizan la utilidad general del ultrasonido durante el primer trimestre del embarazo.

Comentario final

La combinación del espesor de la TN entre las semanas 10 y 14 con edad materna ha probado ser un método muy efectivo para la identificación de fetos con anomalías cromosómicas con una sensibilidad mayor del 80% para trisomía 21. Este método es también efectivo en embarazos múltiples. En aquellas mujeres que deseen realizar un tamizaje ecográfico en el primer trimestre se debe ofrecer previamente información y asesoramiento sobre las posibilidades y limitaciones del método.

Dr. Santiago Lippold - Dr. Horacio Aiello

Fertilidad masculina y el gen de la fibrosis quística (FQ)

Recientes hallazgos de mutaciones en el gen CFTR en varones sanos con agenesia bilateral de las vías espermáticas (ABVE) o pobre calidad espermática pueden indicar que las mutaciones del gen CFTR tienen un rol importante en la reproducción humana.

La fibrosis quística (FQ) es la enfermedad genética severa de mayor prevalencia en raza blanca. Responde a un mecanismo de herencia mendeliano autosómico recesivo. En su forma clásica, produce una enfermedad pulmonar crónica, insuficiencia pancreática exócrina, concentración de electrolitos en el sudor y esterilidad en varones.

El gen responsable de la FQ está localizado en el brazo largo del cromosoma 7 y se lo denomina gen CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*). Se identificaron más de 600 mutaciones y variaciones en la secuencia del ADN en el gen CFTR, que se traducen en una amplia variación en la expresión de la FQ. En general, la forma clásica se correlaciona con la presencia de mutaciones severas en ambos alelos del individuo afectado. En tanto formas menos severas (ej.: función pancreática normal y enfermedad pulmonar leve) se asocian con una mutación severa y otra leve.

La prevalencia de las distintas mutaciones presenta una amplia variación étnica. La mutación (severa) conocida como Delta F508 es la más frecuente en muchas poblaciones y ha sido la más estudiada. En la tabla 1 se observa la variación en la incidencia de la enfermedad, la frecuencia de portador de mutaciones severas en la población y la frecuencia relativa de la mutación DF508.

Agnesia bilateral de las vías espermáticas (ABVE)

Alrededor del 97% de hombres afectados de FQ clínica tiene ABVE y por lo tanto son esté-

Tabla 1
Epidemiología de FQ

Grupo	Incidencia	Frec. Portador	% DF508
Caucásicos	1/3300	1/29	70
Hispánicos	1/8-9000	1/46	46
Judíos Ashk.		1/29	30
Amer.Nativos	1/1500-4000		0
Afroame	1/15000	1/60-65	48
Amer-asiát.	1/32000	1/90	30

NIH Consensus Statement Genetic Testing for Cystic Fibrosis 15.8.1997.

riles. Por otra parte, existen individuos con ABVE que son sanos; éstos últimos constituyen el 2% de los casos de esterilidad masculina y el 6% de casos de azoospermia obstructiva.

La ABVE es un trastorno genético heterogéneo y una proporción importante de casos constituiría una forma leve de FQ. El epidídimo sería el órgano más sensible a la mutación del gen CFTR y la ABVE única expresión de la enfermedad.

Chillon y col. (N.Engel J.Med 1995; 332:1475-80) evaluaron la presencia de mutaciones del gen CFTR en 102 varones con ABVE sin síntomas clínicos de FQ. También analizaron el alelo 5T, que es una variante del ADN de una región no-codificante del gen CFTR y observaron que el genotipo que combina un alelo 5T con un alelo mutado FQ es la causa más común de ABVE.

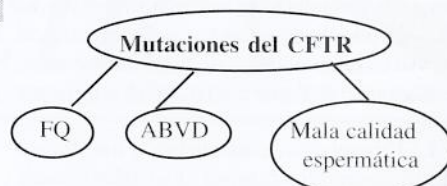
Mutaciones del gen CFTR y otras causas de esterilidad masculina

La secreción de agua y electrolitos por el epitelio del epidídimo es importante en la formación de una secreción óptima para la

maduración y transporte espermático. Este proceso está alterado en la enfermedad fibroquística causada por la mutación del gen CFTR. Este concepto se correlaciona con observaciones de distintos autores que encontraron mayor frecuencia de mutaciones del gen CFTR en varones estériles con distintos cuadros de disminución de la calidad espermática (sin ABVE).

En el siguiente gráfico se resumen las probables implicancias de las mutaciones del gen CFTR en la fertilidad masculina.

Gen CFTR y fertilidad masculina



Wong, Mol Hum Reprod 1998,4:107-110

Asesoramiento genético

Hasta hace pocos años, tanto la ABVE como la FQ constituían causas no tratables de esterilidad masculina. Sin embargo, a través del desarrollo de las técnicas de reproducción asistida, en especial la aspiración microquirúrgica de espermatozoides del epidídimo y la fertilización in vitro con o sin micromanipulación (ICSI), ahora es posible solucionar la esterilidad de estos individuos. No obstante, antes de llevar a cabo estas técnicas es necesario realizar una evaluación y asesoramiento genético de cada pareja por los posibles riesgos de FQ clínica en la descendencia.

Dado que el espectro de mutaciones del gen CFTR presenta marcadas diferencias poblacionales, es importante conocer el origen étnico de los miembros de la pareja a los efectos

de asegurarse incluir las mutaciones más frecuentes en la evaluación.

Conclusiones

- Las alteraciones del gen CFTR jugarían un rol importante en la fertilidad masculina.
- La ABVE se asocia frecuentemente a un

defecto de la proteína CFTR, lo cual sería una forma leve de FQ.

- Los individuos con ABVE deben ser evaluados para la detección de mutaciones del gen CFTR, como así también su pareja y recibir asesoramiento genético previo a una fertilización asistida.
- Defectos menores del gen CFTR podrían

estar asociados a anomalías de la espermatogénesis. La evaluación del gen en estas anomalías aún constituye un tema de investigación sin aplicación clínica.

- Un mayor conocimiento del gen facilitaría nuevas alternativas terapéuticas, así como también podría generar estrategias en el control de la fertilidad masculina.

Dr. Lucas Otaño.

Prevención primaria de defectos congénitos: asesoramiento preconcepcional

Los Defectos Congénitos (DC) representan una de las principales causas de morbilidad y mortalidad perinatal. En nuestro país las malformaciones congénitas son la segunda causa de mortalidad infantil.

De todos los recién nacidos, alrededor del 2 al 3% presentarán un DC. En la mayor parte de los casos no existirá sospecha previa de esta posibilidad antes o durante la gestación. Sin embargo, en una significativa proporción, uno o más factores de riesgo podrían haber sido identificados y evaluados oportunamente. Por lo tanto, la reducción de la mortalidad por DC o de las posibles secuelas que ellos producen dependen fundamentalmente de la prevención de su ocurrencia.

«Se entiende por control preconcepcional a la consulta que realiza la pareja previa a un embarazo con el objetivo de corregir conductas, factores de riesgo reproductivo o patologías que puedan alterar la evolución normal de su futura gestación»

1. Prevención y etiología. Los DC responden a distintos mecanismos etiológicos: anomalías cromosómicas o génicas, defectos poligénicos y/o multifactoriales, de causa ambiental y desconocidos. En cada una de las categorías etiológicas referidas se pueden reconocer factores de riesgo o bien tomar determinadas medidas de prevención primaria.

2. Anomalías cromosómicas. Representan el 10% de las malformaciones detectadas al nacimiento; la afección más común es el síndrome de Down. Estas anomalías se asocian fundamentalmente con la edad materna avanzada. Datos recientes obtenidos en poblaciones de Latinoamérica han demostrado que la modificación de la estructura etaria materna, trasladando los embarazos de madres 35 o más años a edades óptimas, podrían prevenir casi 1000 nacimientos con anomalías cromosómicas sobre una población hipotética de 1.000.000 de nacimientos.

3. Anomalías génicas. El 20% de las anomalías congénitas se produce por la alteración de un solo gen. De acuerdo a la expresión y localización del gen alterado, estas anomalías siguen distintos mecanismos de herencia: autosómicos recesivos (ej: enfermedad fibroquística),

autosómicos dominantes (ej: acondroplasia) y recesivos ligados al cromosoma X (ej: hemofilia).

Los factores de riesgo preconcepcional asociados con anomalías génicas son la consanguinidad, un hijo previo afectado, padre o madre afectado, portadores heterocigotas y la edad paterna avanzada.

Se ha estimado que el asesoramiento preconcepcional adecuado reduciría en un 10% la ocurrencia de defectos congénitos de origen genético en familias afectadas.

4. Anomalías poligénicas o multifactoriales. Su mecanismo intrínseco es desconocido y comprende aproximadamente el 65% de las anomalías. En esta categoría se encuentra la mayoría de las cardiopatías congénitas, los defectos de cierre del tubo neural (espinas bifidas, anencefalia), el labio leporino, la hernia diafragmática, la luxación congénita de cadera, etc. Los principales factores de riesgo están constituidos por el antecedente de un hijo previo afectado, padre o madre afectado y determinadas enfermedades maternas.

4.1. Prevención primaria de Anomalías del Cierre del Tubo Neural (ACTN): ácido fólico. La reducción de la frecuencia de ACTN con la administración preconcepcional de ácido fólico es uno de los hallazgos más promisorios en la prevención primaria de DC (ver *Genética Newsletter N°4, pág.4, junio 1997*).

Estudios recientes han sugerido además, que con la administración de ácido fólico o multivitamínicos que lo contengan, un posible efecto en la reducción de otras anomalías congénitas como defectos cardíacos, urinarios, labio leporino, etc.

Por lo tanto, el asesoramiento preconcepcional sugiriendo a todas las mujeres en esta etapa una ingesta rica en alimentos con folatos, debe ser recomendado. La ingesta de 4 mg de ácido fólico en mujeres en riesgo debe ser recomendada. La

administración universal de comprimidos de ácido fólico o multivitamínicos que lo contengan o la suplementación obligatoria de los alimentos con ácido fólico está en discusión.

4.2. Enfermedades maternas. Diferentes patologías maternas incrementan el riesgo de tener un recién nacido con DC. La diabetes es quizás el mejor ejemplo: los hijos de madres diabéticas presentan, respecto de la población general, un riesgo de 2 a 4 de tener una malformación al nacimiento. Las malformaciones cardíacas son las más frecuentes, seguidas por las del sistema nervioso central y esqueléticas.

El buen control del metabolismo glucémico en pacientes diabéticas antes y en los primeros meses del embarazo reduce la frecuencia de anomalías congénitas en la descendencia a valores similares a la población general. Por lo tanto, la captación precoz y la educación para la salud en las mujeres diabéticas en edad reproductiva, la planificación del embarazo y la suplementación con ácido fólico reduciría el exceso en el riesgo para anomalías congénitas.

Así como la diabetes, existen otras patologías maternas como la epilepsia, el lupus eritematoso sistémico, el hipotiroidismo y la fenilcetonuria que presentan un aumento en el riesgo de anomalías en la descendencia que puede ser detectado preconcepcionalmente y disminuido con la atención médica oportuna.

5. Anomalías de origen ambiental. Las causas ambientales se asocian sólo con el 10% de los DC. Sin embargo, su importancia radica en el hecho de que todas ellas son potencialmente prevenibles. Esta causa incluye las malformaciones provocadas por agentes farmacológicos, alcohol, radiaciones, infecciones, etc. En el control preconcepcional las acciones de salud deben estar dirigidas a la prevención de las infecciones potencialmente

Taller sobre "Screening Prenatal Ecográfico y Bioquímico de los Defectos Congénitos" 8 y 9 de octubre de 1999 - Informes: Sra. Norma Ginzo - Sección Genética - Tel. (011) 4546-8248

teratogénicas como rubeola, varicela, el citomegalovirus, la toxoplasmosis y por exposiciones a medicamentos y alcohol. 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 las potencialmente teratogénicas.

5.1. Rubeola. Constituye una de las principales causas infecciosas de malformaciones. La erradicación absoluta se fundamenta en la vacunación. Esta debe ser recomendada en todas las mujeres en edad reproductiva que no deseen embarazo por un lapso no menor de 3 meses.

Si bien la vacunación está dirigida a todas aquellas mujeres susceptibles de infección y por lo tanto requiere identificación serológica previa, se ha estimado en el análisis costo-eficacia que dicha evaluación no es necesaria pues no hay riesgo en vacunar a una persona previamente inmunizada. En este caso sería similar a la vacunación para tétanos. El momento ideal para la vacunación es en niñas prepúberes y postpartos. Es responsabilidad de todo el equipo de salud (clínico, pediatra, ginecólogo, médico de familia, asistente social, etc.) observar que la vacunación se cumpla.

5.2. Toxoplasmosis. Si bien no existe vacunación, la identificación temprana de las mujeres embarazadas susceptibles y la indicación de medidas higiénico-dietéticas para la

prevención de la infección han demostrado en evaluaciones prospectivas, una disminución en la frecuencia de seroconversión del 34 al 50%.

5.3. Exposición a agentes químicos. Representa el 4% aproximadamente, de las causas de DC. Estos agentes incluyen medicamentos, alcohol, drogas no lícitas y exposición a agentes ocupacionales. El riesgo de exposición es máximo en las primeras semanas de embarazo (3a. a 8a. semana postconcepción) pues es la etapa en la que se produce la organogénesis y en mucho de los casos la paciente ignora estar embarazada.

El asesoramiento de las mujeres para estas condiciones requiere de la capacitación del equipo de salud. Muchas condiciones que determinan o predisponen la aparición de DC pueden ser prevenidos preconcepcionalmente. Esto implica acciones de educación para la salud en mujeres en edad reproductiva y la captación e identificación precoz de las parejas con factores o conductas de riesgo. Estas medidas permitirán efectuar un asesoramiento oportuno, un diagnóstico precoz de patologías o condiciones de riesgo y un manejo obstétrico y perinatal adecuado.

Hugo Krupitzki

NOVEDADES

Quistes de plexos coroideos (QPC) detectados por ecografía

La prevalencia de QPC aislados detectados en ecografía entre la semana 11 y 16 de gestación ha sido estudiado en una población de mujeres mayores de 37 años en 1,48%. La información existente en la literatura permite sugerir que ante la presencia de un QPC aislado no se justifica una amniocentesis para realizar un cariotipo fetal.

Este procedimiento podría estar indicado como parte del asesoramiento genético prenatal solamente por el riesgo inherente a la edad materna avanzada.

Es conveniente, en estos casos, un seguimiento ecográfico de la morfología fetal. *Prenatal Diagnosis (1999) 19: 128-131.*

EDITORIAL

Sección Genética - Departamento de Ginecología y Obstetricia, CEMIC Instituto Universitario, Hospital Asociado 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 CEMIC
Galván 4102 - (1431) Buenos Aires -
Argentina
Tel.: (011) 4546-8248
Fax: (011) 4541-3790

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