

Evaluación y manejo del recién nacido malformado

*Yves Lacassie**

En Centro América y El Caribe, así como en la mayoría de los países en vías de desarrollo, se está produciendo una disminución de la mortalidad infantil debida a afecciones medioambientales pasando a preponderar las enfermedades genéticas y malformaciones congénitas. De aquí que, cada día con mayor frecuencia, el pediatra general, y en especial los neonatólogos, se ven enfrentados a la evaluación y manejo de este tipo de afecciones. Por otra parte, en la mayoría de los países, la incidencia de malformaciones congénitas mayores o síndromes genéticos identificables al nacer fluctúa entre 2 y 3%. Este porcentaje aumenta significativamente cuando los pacientes se siguen en el tiempo.

Con los avances tecnológicos, cada día aumenta más el número de recién nacidos con malformaciones congénitas o enfermedades genéticas diagnosticados *in útero*. Sin embargo, aún la gran mayoría de estos pacientes constituyen una sorpresa al nacer para sus médicos y la familia. Si el recién nacido presenta una malformación aislada, no sindrómica, y la sobrevivida no está en riesgo, la evaluación diagnóstica es habitualmente responsabilidad del pediatra general. Sin embargo, si el recién nacido presenta malformaciones múltiples, es recomendable la evaluación por un genetista clínico con experiencia en dismorfología. Esto es especialmente importante en el caso de mortineonatos o

malformados severos que no sobrevivirán, dado que ésta es una oportunidad única para establecer el diagnóstico etiológico, piedra angular del asesoramiento genético. En estos casos, sobretodo en aquellos países o regiones donde no hay especialista que pueda evaluarlo y realizar los estudios necesarios, el pediatra y todo el equipo de salud perinatal deben de estar preparados para actuar en estas "emergencias genéticas". Su actuación, además de proporcionar los cuidados pediátricos específicos, incluye la obtención de una descripción detallada del examen físico y de cada una de las anomalías, incluyendo fotografías (o dibujos), la obtención de muestras de orina y sangre para eventuales estudios metabólicos, citogenéticos, de DNA y virales; radiografía de esqueleto completo, y autopsia completa si es posible. Estos estudios deben realizarse lo antes posible, incluso antes de efectuar el estudio habitual del paciente y su familia.

En esta exposición, utilizando varios casos ilustrativos, se dará una visión general de la evaluación de estos recién nacidos, enfatizando la importancia de una buena evaluación clínica. Se revisarán las etiologías más frecuentes, y se enfatizará no sólo la importancia del diagnóstico etiológico, sino también del manejo de la familia y los aspectos humanos relacionados.

* *Director División de Genética; Departamento de Pediatría, LSU Health Sciences Center and Children's Hospital. New Orleans, Louisiana, USA*

El paciente dismórfico y su desafío

*Yves Lacassie**

Dismorfología fue el término que David Smith acuñó en la década de los 60 para referirse al estudio de las malformaciones congénitas en humanos. Literalmente se refiere al estudio de "formas anormales." La mayoría de los pacientes que presentan una o más malformaciones congénitas, o alguno de los otros 3 tipos de anomalías cuantitativas (como son las disrupciones, **deformaciones** y displasias), evidentes al examen clínico, se consideran "dismórficos." Sin embargo, aún con mayor frecuencia en la práctica clínica, vemos pacientes dismórficos debido a la presencia de alteraciones cuantitativas, tales como macrocefalia, hiper o hipotelorismo ocular, pabellones auriculares, nariz, manos, o cualquier otro segmento corporal que sea desproporcionadamente grande o pequeño (sobre o bajo 2DS). Estas alteraciones cuantitativas, debidas a alteración de la "fenogénesis," son muy frecuentes y constituyen la mayoría de las anomalías identificables en clínica, incluso en afecciones cromosómicas como es el síndrome de **Down**.

Al igual que en el resto de la Pediatría y Medicina en general, en dismorfología se pueden reconocer cuatro formas de establecer el diagnóstico:

- 1) reconocimiento de patrones; 2) a través de la realización de múltiples exámenes a cada paciente; 3) usando algoritmos o diagramas de flujo, y 4) a través de una evaluación completa generando una hipótesis diagnóstica.

Aunque el último método es el más recomendado, el reconocimiento de patrones juega un papel muy importante en dismorfología, especialmente cuando el genetista tiene experiencia.

En esta presentación se discutirán los conceptos básicos y algunos conceptos controversiales; se mostrará el diagrama de flujo utilizado por el autor en la evaluación de pacientes dismórficos; y, a través de la presentación de pacientes, se señalarán algunos problemas prácticos en la evaluación. Enfatizaremos entre ellos la importancia de evaluar al resto de la familia, ya que, con cierta frecuencia, uno de los desafíos a que se ve enfrentado el dismorfólogo es determinar si el paciente presenta variación familiar normal, o, alternativamente, uno o más miembros de la familia presenta la misma condición (frecuentemente presentando manifestaciones menos marcadas). Otro tipo de dificultad que se ilustrará es la existencia de exámenes de laboratorio subóptimos o realizados con técnicas antiguas, reportados como normales, que excluirían ciertos diagnósticos. En nuestra experiencia, lo que debe de primar es la sospecha clínica, si ésta está bien fundada. De aquí que en ciertas ocasiones es importante repetir exámenes, como los estudios citogenéticos, o realizar los nuevos estudios moleculares, si es pertinente. Se insistirá en la importancia de abandonar totalmente el desafortunado y despectivo acrónimo FLK para referirse al paciente dismórfico.

Problemas diagnósticos

*Yves Lacassie**

Tradicionalmente, la razón principal por la cual se refieren pacientes a un servicio de genética es para establecer el diagnóstico. Para poder otorgar asesoramiento genético, es fundamental determinar el diagnóstico etiológico y no solamente el diagnóstico fenotípico o patogénético. Existe una buena cantidad de síndromes genéticos que se reconocen a la simple observación; sin embargo, en la gran mayoría de los casos, es necesario realizar una evaluación completa, incluyendo una detallada historia familiar, pre-, peri-, neo y post-natal y un examen físico completo y detallado. Exámenes de laboratorio e interconsulta a los subespecialistas pertinentes deben solicitarse de acuerdo a la hipótesis diagnóstica establecida. Sin embargo, a pesar de una evaluación adecuada, aún en los centros de mayor prestigio, queda sin diagnóstico un 30 a 40% de los pacientes evaluados. Esto se debe a que existe una serie de problemas que dificultan el establecimiento del diagnóstico. Algunos de estos problemas pueden considerarse clásicos o tradicionales, pero otros

son de reconocimiento reciente. En esta exposición se insistirá en la existencia de diferentes niveles diagnósticos y en las cuatro formas de establecer el diagnóstico; se señalarán los elementos más importantes de la evaluación clínica y su utilidad respecto a determinar la etiología; y, través de la ilustración con pacientes, se discutirán los problemas diagnósticos más comunes en la experiencia del expositor. Estos se organizarán de acuerdo a la clasificación que creamos hace algunos años, que considera problemas debidos al observador, al paciente, a las afecciones genéticas y al entorno, pues incluye problemas que hay que considerar cuando se trabaja en países en vías de desarrollo. Ciertamente los más importantes son los debidos a las afecciones genéticas. De aquí que se enfatizarán problemas como la heterogeneidad genética, la variabilidad clínica o expresividad variable, el efecto de la edad y abiotropismo, la simulación de mendelismo, los mosaicismos, y los patrones de herencia no tradicionales.

Del subdesarrollo al desarrollo ó de la clínica al gene

*Yves Lacassie**

Con el vertiginoso avance tecnológico de los países desarrollados, es evidente que si los países en vías de desarrollo no aplican y crean tecnología, la bre-

cha entre subdesarrollo y desarrollo se abrirá cada día más. Uno de los avances más notables, y que está produciendo una revolución en Medicina, y

Pediatría no es excepción, es el Proyecto del Genoma Humano. Este proyecto comenzó el 1º de Octubre de 1990 con fecha de término el 30 de Septiembre de 2005. Sin embargo, con los avances tecnológicos espectaculares y colaboración internacional, cada día se acorta el plazo de término. En estos momentos (mediados de 2000) se estima que todo el genoma humano estará descifrado el año 2003, pero es posible que se complete el 2002 o incluso el 2001, al menos la primera versión provisoria. Algunas compañías privadas predicen que todo el genoma humano estará mapeado este año! Aproximadamente el 90% del genoma ya ha sido secuenciado (20% finalizado y 68% en forma de "borrador"). Los cromosomas 22 y 23 ya se completaron! Este atlas o catálogo del genoma humano ya está empezando a cambiar la forma en que se practica la medicina. El número de enfermedades con tests de diagnóstico molecular aumenta cada día. Estos aún son caros (la secuencia completa de los genes para cáncer de pecho cuesta aproximadamente US\$ 2.500), pero se estima que en 3-5 años un test para unas 30.000 enfermedades diferentes sólo costará US\$50! La generación actual tiene la responsabilidad ineludible de desarrollar estas nuevas tecnologías y ponerlas al servicio de las comunidades donde realiza su quehacer médico o científico. Si bien el programa del genoma humano no tiene mayores problemas de tipo ético, hay preocupación por la posible discriminación por parte de emplea-

dores y compañías de seguro. Otra preocupación a nivel médico, y que está comenzando a evidenciarse, es que los médicos, el equipo de salud y los encargados de la salud pública, no están preparados para asimilar los avances en ciencias básicas y aplicarlos en la práctica clínica. La medicina basada en el genoma está llegando mucho más rápido que lo que los especialistas en salud pública visualizan y las implicaciones para prevención y tratamiento están lejos de alcanzarse. De aquí que uno de los desafíos urgentes es la capacitación, especialmente del médico general, internista y pediatra. En esta exposición daremos una visión personal del ejercicio de la genética clínica en los últimos 30 años. Señalaremos algunas de las múltiples áreas donde la medicina basada en el genoma está desplazando a la medicina clínica tradicional, pero enfatizaremos actividades asistenciales y de investigación que el genetista y el pediatra clínico puede desarrollar, incluso en forma ventajosa, en nuestros países Latinoamericanos. Aprovechando nuestra experiencia tanto en Chile como en USA, enfatizaremos la importancia vigente de realizar genética clínica del mejor nivel posible, la conveniencia de desarrollar estudios colaborativos y cooperativos dentro y fuera de Latinoamérica, así como la importancia de no descuidar el manejo integral y humano del paciente.