

SECCIÓN INFORMATIVA

DIAGNOSTICO EN GENÉTICA CLÍNICA

DR. YVES LACASSIE*

En Genética Clínica, al igual que en medicina general, es importante distinguir la existencia de tres niveles diagnósticos:

1. **Fenotípico:** describe alteraciones habitualmente evidentes en el examen físico. Diagnósticos frecuentes en esta categoría son "diagnósticos descriptivos o categóricos" como retraso mental, múltiples malformaciones congénitas, parálisis cerebral, síndrome convulsivo, microcefalia, retraso del crecimiento, enanismo y genitales ambiguos.
2. **Patogénico:** explica el mecanismo por el cual una causa específica (etiología) produce un determinado fenotipo. Aunque en la gran mayoría de los síndromes genéticos el mecanismo es aún desconocido con advenimiento de nuevas tecnologías cada día se hace más comprensible.
3. **Etiológico:** Explica las causas de la afección. Las tres etiologías tradicionales son las afecciones mendelianas o monogénicas, las poligénicas/ multifactoriales y las aberraciones cromosómicas. Las afecciones debidas a teratógenos deben ser consideradas en el diagnóstico diferencial, ya que frecuentemente producen fenotipos similares o idénticos.
3. Diferentes secuencias como la de Potter, debida a oligohidroamnios, de Pierre-Robin, prune belly y artrogriposis ilustrarán el concepto. Si bien el diagnóstico fenotípico es importante para determinar el manejo inmediato y posibles tratamientos sintomáticos, para otorgar consejos genéticos es fundamental el diagnóstico etiológico.
4. La gran heterogeneidad en los tipos de diagnósticos y la importancia de distinguir los 3 niveles al comparar estadísticas de diferentes centros, regionales o países, motivo al autor hace 8 años a proponer el uso de un sistema diagnóstico multiaxial que puede ser utilizado internacionalmente.
5. Al igual que el resto de la pediatría, en Genética hay diferentes formas de establecer el diagnóstico, tales como:
 - A) El reconocimiento del patrón de anomalías, ya sea por asociación o fenómeno gestáltico
 - B) La realización de exámenes
 - C) El uso de diagrama de flujo o algoritmo
 - D) La evaluación racional con hipótesis diagnóstica acorde.

*Associate Professor and Head Division of Clinical Genetics Departamento f Pediatría LSU Medical Center, and Director Genetic Services Children's Hospital New Orleans, U.S.A.

IMPORTANCIA E IMPACTO DE LAS AFECCIONES GENÉTICAS

En Honduras, así como la mayoría de los países en desarrollo, se está produciendo una disminución de la mortalidad infantil debido a afecciones medioambientales y están pasando a preponderar las enfermedades genéticas y malformaciones congénitas.

En general en cualquier país, cuando la mortalidad infantil baja por 20 por mil, las afecciones genéticas y malformaciones pasan a constituir la primera causa de mortalidad infantil. En países como Estados Unidos, aproximadamente un 1/3 de las causas pediátricas están ocupadas por los niños con este tipo de afecciones, las que constituyen una causa importante no solo mortalidad sino también de morbilidad.

Se ha estimulado que alrededor de un 10% de los recién nacidos en algún momento de la vida presentarán una afección con importante componente genético. Este porcentaje debería aumentar con el reconocimiento creciente de la importancia de los factores genéticos en diversos tipos de cáncer y otras enfermedades frecuentes en la población adulta.

Muchas de estas afecciones y malformaciones son graves y carentes de malformaciones específico y con frecuencia afectan múltiples órganos y sistemas. No menos importante es el hecho que producen un gran impacto en la familia y la sociedad.

De aquí que por su prevención (Consejo Genético) tenga tanta importancia. Es evidente e inevitable que cada día el pediatra general se verá enfrentado con mayor frecuencia a pacientes con este tipo de afecciones.

La importancia e impacto de la genética continuará afectando progresivamente el quehacer de toda la medicina en el próximo milenio.

Como ya se mencionará y se discutirá con mayor detención en el tópico Consejo Genético, para otorgar asesoramiento genético es fundamental establecer el diagnóstico etiológico. Está es la principal razón de referencia de pacientes a nuestro servicio de Genética.

Los pacientes requeridos pueden clasificarse en tres grandes grupos:

1. Pacientes que solo presentan alteraciones funcionales, como es la presencia del retraso del desarrollo psicomotor a retraso mental, convulsiones, ceguera o sordera;
2. Pacientes con alteraciones estructurales, ya sea malformaciones congénitas (alteraciones cualitativa durante la organogénesis); y
3. Pacientes con ambos tipos de alteraciones, funcionales y estructurales. En la práctica, la gran mayoría de los pacientes genéticos que evaluamos caen en esta categoría, presentando a demás compromisos de múltiples órganos y sistemas.

SÍNDROMES MENDELIANOS QUE EL PEDIATRA DEBIERA RECONOCER

La cantidad de afecciones mendelianas, monogénicas o debidas a efecto de un solo gen, reconocidas en la actualidad, se ha crecido considerablemente. Junto revisar aquellos síndromes más frecuentes e importantes de conocer. Se revisarán brevemente las principales características de los diferentes tipos de afecciones (Autosómicas dominantes y recesivas; ligeramente al sexo recesivas, dominantes y letales en el hombre), ilustrando algunos de los problemas diagnósticos más importantes y que puedan causar confusión diagnóstica, en la interpretación de la genealogía, o en el asesoramiento genético.

Entre las afecciones autosómicas dominantes se revisarán: la Neurofibromatosis tipo I, que tiene una frecuencia de 1/3000-4000 recién nacidos y se discutirán los criterios diagnóstico diferencial con la NF-2; la Esclerosis Tuberosa, que es más frecuente que lo clásicamente reportado y que con frecuencia, no presenta la caída clásica; el síndrome de Marfán, por la importancia en detectar la dilatación aórtica y prevenir la producción de aneurisma disecante; el síndrome de Stickler, por lo frecuente y por ser un diagnóstico diferencial del síndrome de Marfán, de la secuencia de Pierre Robin y de las afecciones con sordera y/o ceguera, dado las diferentes formas de presentación; el síndrome Velo-cardio-facial, que está muy relacionado con el Síndrome de Digeorge y es mucho más polimorfo y frecuente que lo pensado; el síndrome de Waardenburg, que es una causa

importante de sordera y presenta amplia variedad clínica; el síndrome de van der Woude, importante de reconocer porque el riesgo de recurrencia de labio leporino no es bajo como en la mayoría de los pacientes y enfatiza la importancia de examinar los padres; y el síndrome de Treacher Collins que también la variedad clínica y es importante de diferenciar del espectro faciós u óculo-aurículo-vertebral.

Aunque la mayoría de los errores congénitos del metabolismo son buenos ejemplos de las enfermedades autosómicas recesivas, revisaremos 3 síndromes dismórficos con este tipo de herencia. El síndrome de Meckel, que fácilmente puede ser confundido con un cuadro cromosómico y también ilustra la variedad clínica; el síndrome de Smith-Lemli-Opitz, que es debido a un defecto del metabolismo del colesterol; y el síndrome de Fanconi, que es el prototipo de los síndromes con fragilidad cromosómica.

Dentro de las enfermedades ligadas al sexo solamente señalan en síndrome de Martin-Bell. Esta enfermedad, no sólo es la causa más frecuente de retraso mental heredado, si no también es el prototipo del nuevo tipo de mutaciones por expansión de un triplete.

SÍNDROME CROMOSÓMICO QUE EL PEDIATRA DEBE RECONOCER

En 1956, Tjio y Levan establecieron que el número de cromosomas en el hombre era 46 y no 48, Lejeune describió la trisomía 21 en el síndrome de Down como el primer ejemplo de una aberración autosómica en la especie humana.

HONDURAS PEDIÁTRICA

Desde entonces, numerosos síndromes cromosómicos han sido descritos. La citogenética clásica, sin dudas, proporcionó un "órgano" a la nueva especialidad de genética clínica.

Después de la trisomía 21 se describió la monosomía X en el síndrome de Turner, la constitución XXY en el síndrome de Klinefelter, otras trisomías y deleciones evidentes. Sin embargo con los subsecuentes avances tecnológicos, especialmente con los bandeos de alta resolución que comenzaron en la década del 70, nuevos síndromes cromosómicos fueron identificados.

Con la recién incorporación de las nuevas técnicas moléculas, especialmente la hibridación in situ con fluorescencia (FISH), han comenzado a describirse pequeñas anomalías estructurales, frecuentemente no detectables con las técnicas de citogenética clásica. Debemos revisar:

1. Los diferentes tipos de alteraciones cromosómicas (numéricas y estructurales) y sus frecuencias.
2. Los Fenotipos asociados con anomalías cromosómicas (RM, anomalías congénitas, anomalías del desarrollo sexual, problemas de conducta, neoplasias, síndrome de inestabilidad cromosómica y trastornos reproductivos).
3. Las características generales de las aberraciones cromosómicas sexuales.
4. Características sugerentes de algunos síndromes específicos.

5. Hallazgos generales sugerente de alteraciones cromosómicas (RCIU, RC post natal, RDPM o RM, malformaciones congénitas múltiples o rasgos dismórficos, alteraciones neurológicas, anomalías dermatológicas).

6. Síndromes específicos que el pediatra debe reconocer. Entre éstos se revisarán los hallazgos clínicos más importantes para establecer el diagnóstico del síndrome de Down, la trisomías 13 y 18, las deleciones 4p (síndrome de Wolf-Hirschhorn) y 5p (síndrome de grito del gato); y el síndrome de Turner.

"Hay hombres que luchan un día y son buenos. Hay otros que luchan un año y son mejores. Hay quienes luchan muchos años y son muy buenos. Pero hay los que luchan toda la vida: esos son los imprescindibles."

Bertolt Brecht

(Escritor y poeta norteamericano)