

INDICACIONES DEL ESTUDIO GENÉTICO

Enrique Galán Gómez

INTRODUCCIÓN

El estudio genético consiste en una historia clínica dirigida, una exploración clínica general y otra específica (destinada a la valoración de rasgos dismórficos) y una serie de exámenes complementarios destinadas al diagnóstico y estudio de las enfermedades genéticas. Ello determinará un consejo genético, que valorará: 1) el pronóstico de la afección; 2) la gravedad y complicaciones de la misma; 3) Las posibilidades de supervivencia del paciente que padece la enfermedad; 4) el manejo, seguimiento y tratamiento del paciente; 5) edad de aparición del trastorno; 6) posibilidades de procreación del paciente; 7) grado de penetrancia y expresividad.

ETAPAS DEL ESTUDIO GENÉTICO

a) HISTORIA CLINICA Y CONSTRUCCIÓN DEL “PEDIGREE”.

Antes de comenzar a realizar la historia clínica es muy importante disponer de los informes que tiene el paciente o otros miembros de la familia afectados.

El paciente afectado se denomina *probando*. Debe obtenerse una historia clínica del probando y de todo aquel familiar que esté afecto.

La forma mas práctica de recoger la historia familiar es la construcción de “pedigree “

o árbol genealógico. El pedigree, es simplemente un diagrama esquemático de la familia que nos proporciona de forma gráfica la relación entre los diferentes miembros de la familia y un resumen breve de algunas enfermedades que podrían tener un significado genético. La ventaja principal del pedigree es su interpretación fácil y su formato compacto. Su mayor inconveniente es la confusión a que puede dar lugar por utilizar símbolos, que deben ser universalmente admitidos.

Tras la realización del árbol familiar es necesario completar la historia familiar. (tabla I). Debe seguirse una sistemática ordenada, para evitar olvidos que pueden ser importantes para el diagnóstico y posterior consejo genético.

b) EXAMEN CLINICO: EXPLORACIÓN FISICA:

Una vez que hemos realizado la historia clínica, el paso siguiente debe ser una exploración física completa. La exploración debe ser estrictamente ordenada. Aunque toda exploración física en medicina debe ser realizada de manera ordenada, en dismorfología debe serlo todavía más. En segundo lugar, esta exploración, además de la habitual debe ir acompañada de una definición precisa de posibles rasgos dismórficos (que son aquellas características físicas que no están dentro del rango normal de los individuos

sanos normales). Por último, la impresión clínica (datos cualitativos) debe ser comprobada por una serie de medidas antropométricas, que posteriormente son valoradas según tablas de percentiles. El rango normal de cada medida, varía con la edad y sexo. Habitualmente todas las medidas están aproximadamente situadas en el mismo percentil. Cuando esto no es así, significa que esa medida puede indicar una anomalía. Por ejemplo, si la altura y el perímetro cefálico están situadas en el percentil 10, pero la distancia interpupilar está situada en el percentil 90, podemos decir que existe un hipertelorismo relativo, aunque la medida actual de esa distancia interpupilar esté dentro del rango normal.

La exploración física se inicia por una valoración del aspecto general (estado general, color, nutrición, etc.) Posteriormente comenzamos con una descripción de la cabeza y cara. Después valoramos sucesivamente cuello, tórax, abdomen, genitales externos, extremidades y terminamos con la exploración neurológica básica y de la piel.

Una vez que hemos terminado con el examen físico detallado, podemos concluir con el peso y talla del paciente (otra posibilidad es hacerlo al comienzo de la exploración, pero en los pacientes pequeños, es mejor realizarlo al final) y colocarlos en sus correspondientes percentiles según edad y sexo.

TABLA I
PUNTOS QUE DEBEMOS VALORAR EN LA HISTORIA FAMILIAR.

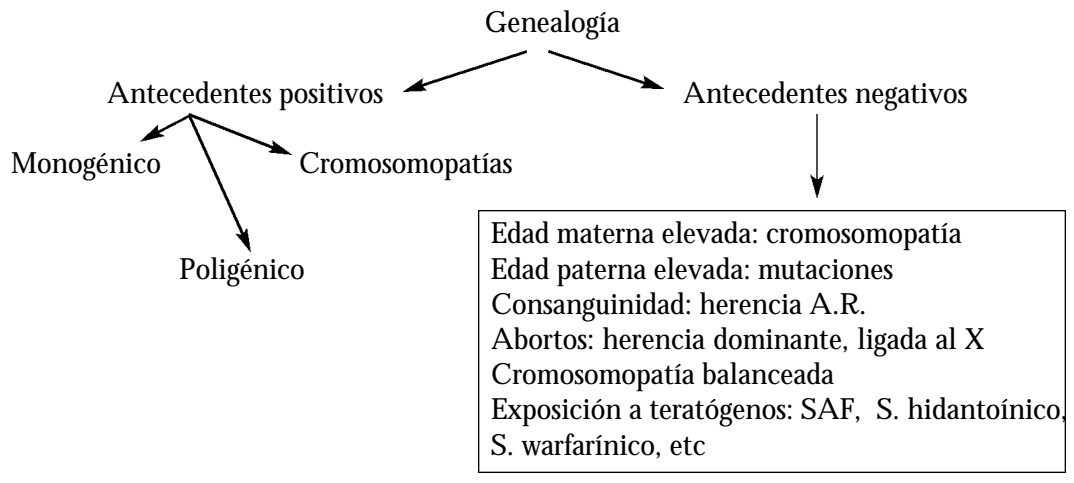
1. Historia parental.
 - Edad de los padres al momento de la concepción.
 - Ocupación y hábitos de los padres
 - Salud general de los padres
 - Historia y evolución de embarazos anteriores
2. Historia gestacional
 - Factores maternos
 - Factores fetales
3. Parto
 - Trabajo de parto, duración, distocias
 - Sufrimiento fetal, reanimación, test de Apgar
4. Periodo neonatal
 - Estado neonatal
 - Alimentación
 - Ganancia ponderal
 - Signos neurológicos de alerta
 - Olores especiales de la orina
 - Infecciones
5. Historia evolutiva del paciente
 - Salud general
 - Crecimiento y desarrollo: físico y motor.
 - Comportamiento
 - Personalidad

DIAGNÓSTICO

Cuando terminamos con la exploración física debemos tener presente diversas consideraciones. En pacientes con rasgos dismórficos múltiples es necesario considerar un síndrome. Un síndrome es la ocurrencia no al azar en un mismo individuo de 2 o más anomalías que están relacionadas etiológicamente. La mayoría de los síndromes tienen muchos hallazgos, algunos de los cuales son patognomónicos (por ejemplo el fenómeno miotónico en la distrofia miotónica de Steinert), y otros son inespecíficos tales como la talla corta o el paladar elevado que pueden presentarse en pacientes con retraso mental de cualquier etiología. Por otra parte, el patrón de rasgos dismórficos y de otros hallazgos, es más importante que un signo aislado. Además, algunos rasgos dismórficos están relacionados con la edad, por lo que los pacientes deben ser evaluados periódicamente.

La historia clínica y la exploración física pueden indicarnos un diagnóstico o la necesidad de exploraciones complementarias. A veces por la historia clínica y la

Algoritmo 1



exploración física podemos tener ya una orientación diagnóstica (ver algoritmo1). En ocasiones puede ser de utilidad la exploración física de determinados miembros de la familia del paciente. Otras veces, los individuos afectados han fallecido o no pueden ser evaluados. Por ello siempre debemos intentar que la familia aporte información adicional con informes de diversos especialistas o conseguir información de historias clínicas de centros hospitalarios donde el paciente fue valorado previamente, o en su defecto filmaciones, fotografías, etc.

Hay dos hechos fundamentales que debemos considerar siempre en el diagnóstico desde el punto de vista clínico. El primero, es conocer cuales son los signos y síntomas guías o claves en algunos pacientes desde el punto de vista dismorfológico. A veces, un signo, síntoma o dato puede ponernos en la sospecha del diagnóstico (antecedente de teratógeno, brida amniótica, ciertas tumoraciones, manchas de la piel, etc.). Otras veces, debemos intentar buscar si existe relación entre los diferentes signos y síntomas e identificar el mecanismo patogénico y la causa del defecto (secuencia oligoamnios: falta de líquido amniótico, hipoplasia pulmonar, deformidades

esqueléticas, facies de Potter, etc.) La dismorfología es muy amplia, y con frecuencia aparecen nuevos síndromes y enfermedades previamente no descritas. Es virtualmente imposible el conocimiento de todos los síndromes y enfermedades genéticas. Para ello es muy importante conocer el manejo de diversos catálogos y bases de datos que pueden ayudarlos a conocer diversas entidades. Entre ellos tenemos los textos de "Smiths's Recognizable Patterns of Human malformations" de K.L. Jones, el "Birth Defects Encyclopedia" de M.L. Buyse, el "An atlas of Clinical Syndromes. A visual to Diagnosis" de HR Wiedemann y "Syndromes of the Head and Neck" de R.J. Gorlin. Entre las bases de datos, probablemente la de mayor utilidad es la de "London Dymorfology Database y London neurogenetics Database" de R.M. Winter y M. Baraitser. Esta última nos permite no solo una revisión de los diferentes síndromes (incluye imágenes y citas bibliográficas) sino también la posibilidad de realizar determinados diagnósticos diferenciales a partir de determinados hallazgos importantes en el paciente. Debemos señalar, que la utilización de estas bases de datos tienen utilidad para la orientación preliminar en un paciente que puede ser

sindrónico o para obtener información inicial de un síndrome poco conocido. Con ello, queremos decir que no es útil para realizar un diagnóstico por una persona que no está familiarizada con la Dismorfología. En segundo lugar, para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes en Dismorfología es fundamental la obtención de fotografías. Ello nos permite poder comparar con otros pacientes, revisar la exploración escrita y observar como evolucionan determinados rasgos del paciente.

Para el diagnóstico necesitamos en muchas ocasiones consultar con determinados especialistas, tales como cardiólogos, radiólogos, endocrinólogos, etc. Frecuentemente, necesitamos determinadas exploraciones complementarias como comentamos anteriormente. Estas incluyen, cariotipo en sangre y otros tejidos, análisis bioquímicos de sangre y orina y de cultivos celulares, estudios radiológicos, estudios moleculares, etc. En la tabla II

describimos los principales exámenes complementarios que pueden ser útiles para el diagnóstico de enfermedades de origen genético.

Las anomalías cromosómicas pueden ser las responsables de rasgos dismórficos y diversas malformaciones. Por este motivo debemos realizar un cariotipo si estas anomalías están presentes, sobre todo si se acompañan de retraso mental. Las indicaciones de cariotipo quedan reflejadas en la tabla III. Es importante recordar que nuestra capacidad para identificar alteraciones cromosómicas estructurales depende del desarrollo tecnológico. Así, hace unos años solo disponíamos del bandedo cromosómico con un nivel inferior a 500 bandas. Mas recientemente, con la posibilidad de realizar estudios cromosómicos prometáfásicos, aumentó el nivel de bandas, pudiendo realizarse cariotipos con mas de 800 bandas. En la actualidad las técnicas de citogenética molecular nos permiten reco-

TABLA II
EXÁMENES COMPLEMENTARIOS PARA LOS GRUPOS DE ENFERMEDADES GENÉTICAS.

Tipo	Test diagnóstico
1. Trastornos cromosómicos	Cariotipo
2. Enfermedades monogénicas	Análisis bioquímicos Estudios moleculares-ADN
3. Enfermedades multifactoriales	Análisis bioquímico Estudios moleculares-ADN Otras investigaciones: - radiología, neuroimagen - estudios funcionales
4. Enfermedades mitocondriales	Estudios enzimáticos Estudios moleculares-ADN
5. Enfermedades genéticas de células somáticas	Histopatología Estudios moleculares-ADN Cariotipo

TABLA III
INDICACIONES PARA REALIZAR
UN CARIOTIPO

1) Periodo Prenatal:

- Edad mayor de 35 años.
- Ansiedad materna.
- Triple screening alterado.
- Oligoamnios-polihidramnios.
- Retraso de crecimiento intrauterino (CIR)
- Arteria umbilical única.
- Sospecha ecográfica de cromosomopatía
- Antecedentes de cromosomopatía balanceada en un progenitor

2) Periodo neonatal:

- Malformaciones mayores aisladas.
- Presencia de 3 o más defectos congénitos menores.
- Recién nacido con rasgos dismórficos.
- Recién nacido con genitales ambiguos.
- Parto con producto muerto de causa inexplicable.
- Muerte neonatal de causa inexplicada.

3) Periodo de lactancia:

- Niños con dificultades para el aprendizaje.
- Niños con rasgos dismórficos.
- Niños con retraso psicomotor.

4) Periodos Preescolar-Escolar:

- Trastornos del crecimiento.
- Retraso psicomotor.
- Rasgos dismórficos.

5) Periodo de adolescencia:

- Ginecomastia.
- Falta de desarrollo puberal.
- Amenorrea primaria o secundaria
- Retraso mental.
- Rasgos dismórficos.

6) Periodo del adulto:

- Padres de niños con anomalías cromosómicas estructurales.
- Abortos de repetición.
- Infertilidad inexplicable.
- Diagnostico prenatal (liquido amniótico y biopsia de corion).
- Rasgos dismórficos.

7) En todas las edades:

- Procesos malignos (cariotipo constitucional y tumoral).
- Control de transplantes de medula ósea.

nocer microdeleciones cromosómicas que no se pueden realizar con las técnicas de bandeado de alta resolución. Por todo ello, ante un niño con defectos congénitos, hay que realizar siempre un cariotipo con bandas de alta resolución (cromosomas prometáfásicos). Si un paciente tuviera un cariotipo previo normal pero con menos de 500 bandas, habría que repetírselo. De igual forma, si la clínica lo indica (pacientes con rasgos dismórficos, defectos congénitos, retraso de crecimiento y retraso mental), habría que realizar estudios de citogenética molecular para descartar microdeleciones cromosómicas. Para recoger una muestra a fin de realizar cariotipo se necesitan 2-3 cc de sangre (periférica o de corazón en casos de fetos muertos) en un tubo con heparina lito. Si tenemos que remitir la muestra a otro centro, se debe enviar a temperatura ambiente para que llegue al destino y pueda ser cultivada en 48-72 horas. Si se necesita muestra para estudio cromosómico de tejidos (para descartar mosaicismos), deben obtenerse al menos 5 mm de piel que deben colocarse en un medio especial para tejidos.

Los estudios de genética molecular deben ser considerados sobre todo en enfermedades monogénicas, enfermedades multifactoriales y enfermedades mitocondriales. En la tabla IV, señalamos las indicaciones para realizar estudios moleculares. En muchas ocasiones es importante obtener el ADN de determinados pacientes y almacenarlo para poder realizar estudios en un futuro, sobre todo ante pacientes fallecidos con sospecha de trastornos genéticos no definidos, tales como algunas displasias óseas, trastornos metabólicos, etc., cuyo trastorno genético no esté precisado. Las muestras para estudio de ADN, habitualmente se obtienen de 5-10 ml de sangre periférica que se colocan en tubos de EDTA, o de otro tejido que se deposita también en

TABLA IV
**INDICACIONES PARA REALIZAR
ESTUDIOS MOLECULARES.**

1. Paciente con trastorno monogénico conocido o sospechado
2. Trastorno monogénico conocido (estudio familiar si se necesita estudio de ligamiento).
3. Tejidos tumorales.
4. Muerte neonatal con sospecha de trastorno metabólico.
5. Algunos trastornos multifactoriales.
6. Enfermedad mitocondrial (conocida o sospechada).

medios para tejidos lo mismo que los estudios de citogenética.

Actualmente puede extraerse ADN mediante micrométodos a partir de una muestra inferior a 1cc de sangre.

BIBLIOGRAFÍA

1. Aase J. Dymorphologic diagnosis for the pediatric practitioner. *Pediatr Clin North Am* 1992, 39:135-156.
2. Carey JC, Viskochil DH. Current status of the human malformation map. *Birth Defects Original Series*, 1996, 32:13-33.
3. Jones KL, Jones MC. A clinical approach to the dysmorphic child. En: Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE (eds). *Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics. Vol.1.* Churchill Livinstone. New York, pp 687-696.
4. Delgado A, Galan E. Consejo Genético. *Grandes Síndromes en Pediatría. Volumen 11.* Bilbao 1999.

NOTAS
