

DIAGNÓSTICO PRENATAL DE ENFERMEDADES GENÉTICAS

ANTONIO VELÁZQUEZ ARELLANO

Instituto de Investigaciones Biomédicas UNAM

Un número importante de los óvulos fertilizados, probablemente más de la mitad, son abortados, aunque la mayoría de ellos ni siquiera se llegan a implantar y así la madre no se percata del embarazo. Se piensa que de un 70 a un 80% de estas pérdidas se debe a alguna anomalía del embrión o del feto; un 50% de estos productos defectuosos tienen aberraciones cromosómicas. Existe por lo tanto una potente selección natural en contra de embriones y fetos anormales. Estos mecanismos no son, sin embargo, completamente eficaces ya que a pesar de ellos aproximadamente un 2% de todos los nacimientos resultan en un niño con malformaciones congénitas importantes. En algunos pocos casos existe un tratamiento efectivo para estos defectos, si bien éste es usualmente costoso y difícil. Lo ideal sería prevenirlos. Como ya indicó previamente la doctora Carnevale, el principal procedimiento preventivo con que se contaba hasta hace poco tiempo era el consejo genético seguido de la abstención reproductiva cuando el riesgo es alto.

En la última década este panorama se ha modificado notablemente al introducirse métodos que permiten estudiar al feto en etapas tempranas del embarazo lo que constituye el diagnóstico prenatal. Muchas familias se abstienen de procrear un nuevo hijo o se sienten abrumadas ante un embarazo no planeado, cuando están a riesgo de tener un hijo defectuoso. En la mayoría de estos casos, el diagnóstico prenatal puede ayudarlos a tener esos hijos que deseaban o bien a evitar un aborto, al asegurarles que el futuro bebé no estará afectado con esta enfermedad que temen. Sólo en un pequeño número de casos, menores del 5%, la pareja tendrá que tomar la difícil decisión entre tener un hijo afectado o suspender el embarazo. Esto se conoce como aborto profiláctico, selectivo o eugenésico.

Tal como fue descrito por el doctor Lowenberg, la ultrasonografía permite visualizar el contorno fetal y diagnosticar malformaciones congénitas gruesas. Este procedimiento se ha ido mejorando y es ya posible la visualización de estructuras internas del feto, lo

que seguramente permitirá en el futuro el diagnóstico de malformaciones internas. Cuando se sospecha un padecimiento que produce anomalías óseas, pueden ser útiles estudios radiológicos, especialmente después de la semana 16 de la gestación, cuando ya muchos huesos se han calcificado y pueden ser observados en una radiografía. Existe también la posibilidad de introducir hasta la cavidad amniótica donde se encuentra el feto, a través de la pared abdominal de la madre, un aparato llamado fetoscopio que tiene una lente especial y que permite observar directamente al feto. La principal utilidad de este procedimiento es la de poder tomar una muestra de sangre de una vena fetal y practicar en la sangre diferentes análisis de laboratorio. Por ejemplo, un componente de los glóbulos rojos de la sangre es la hemoglobina, proteína que transporta el oxígeno a los tejidos.

En algunas enfermedades genéticas esta sustancia es defectuosa lo que provoca enfermedades graves. Es ahora posible analizar a la hemoglobina mediante estudios en la sangre fetal. Recientemente se pudo también diagnosticar intrauterinamente la presencia de distrofia muscular midiendo la cantidad de una enzima, la creatina fosfoquinasa, que se eleva anormalmente en la sangre de sujetos con esta enfermedad. La distrofia muscular es una enfermedad muy severa que va progresivamente incapacitando al niño afectado hasta causarle la muerte y para la que no existe ningún tratamiento.

El procedimiento más útil en la actualidad para realizar diagnóstico prenatal, es el estudio de los componentes químicos y celulares de líquido amniótico obtenido por amniocentesis transabdominal en la forma ya descrita por el doctor Lowenberg. Por ejemplo, el estudio químico del líquido amniótico permite descubrir la presencia de malformaciones congénitas conocidas como defectos de cierre del tubo neural. El tubo neural es una estructura embrionaria que da origen al cerebro y a la médula espinal. Cuando este tubo no se cierra se producen malformaciones congénitas tan severas como la anencefalia y la espina bífida. En estos casos varias sustancias que normalmente deberían estar confinadas al interior del organismo se escapan al líquido amniótico, elevándose su concentración en éste. Una de estas sustancias es la llamada alfa fetoproteína. Por lo tanto, su elevación en el líquido amniótico puede indicar la existencia de esta clase de defectos. Además de estos defectos anatómicos, existen también defectos metabólicos que se acompañan de elevación de un compuesto químico en el líquido amniótico, como es el caso de la acidémica metilmalónica, un defecto genético en el cual el ácido metilmalónico no es metabolizado normalmente.

El líquido amniótico contiene abundantes células que provienen del organismo fetal. Su estudio aporta valiosa información sobre el estado de salud del feto. Estas células pueden ser estudiadas directamente, pero la mayor cantidad de información se obtiene cultivándolas en frascos que contengan los nutrimentos requeridos para su reproducción. En esta forma, después de algunas semanas de cultivo, se contará con un número adecuado de células fetales vivas en las que se puede estudiar sus cromosomas o su metabolismo. Los cromosomas son corpúsculos celulares que contienen la información genética. Normalmente cada célula humana tiene 46 cromosomas, 23 de origen paterno y 23 de origen materno, incluyendo un par de cromosomas sexuales: XX para una mujer y XY para un varón. En el mongolismo o síndrome de Down, existe un cromosoma número 21 adicional, de tal manera que el número total de cromosomas es 47 en lugar de 46. Esto se conoce como trisomía 21. Si las células fetales cultivadas tienen este cromosoma en exceso, el feto estará afectado con mongolismo y esto podrá así saberse en el cuarto mes del embarazo. Hay algunas mujeres que tienen un mayor riesgo de tener a un hijo con síndrome de Down; éstas son, por un lado, las mujeres mayores de 35 años de edad y por el otro aquéllas que han tenido ya un hijo con esta enfermedad, especialmente cuando uno de los progenitores es portador del defecto cromosómico. Este último caso, conocido como translocación del cromosoma 21 constituye la forma hereditaria del mongolismo. Aquí uno de los progenitores, el portador, tiene uno de los cromosomas número 21 unido ("translocado") a otro cromosoma. Algunos de sus hijos pueden heredar este cromosoma 21 translocado junto con el 21 normal; como el otro progenitor aportará otro cromosoma número 21, el hijo tendrá así 3 de estos cromosomas y presentará el síndrome de Down. El diagnóstico prenatal establecerá con certeza si el futuro hijo será sano o estará afectado. Muchos otros defectos cromosómicos, incluyendo defectos en cromosomas sexuales, pueden fácilmente diagnosticarse intrauterinamente.

Además de los padecimientos cromosómicos, existe un centenar de errores innatos del metabolismo que pueden también ser descubiertos en forma prenatal. Éstas son enfermedades genéticas en las que hay una anomalía en el metabolismo causada por una deficiencia enzimática. Muy frecuentemente son responsables de retraso mental y otros síntomas graves. El enfoque usado para su detección neonatal consiste en buscar si la enzima responsable está o no presente en las células fetales en cultivo. Su ausencia indicará naturalmente que el feto tiene la enfermedad. En los últimos meses se

ha utilizado un nuevo procedimiento de diagnóstico que promete ser de gran utilidad. Consiste en estudiar directamente las moléculas que contienen la información hereditaria: el DNA o ácido desoxiribonucleico. Este enfoque permitirá en el futuro diagnosticar prenatalmente cualquier enfermedad genética y no, como en la actualidad, sólo un grupo de estos padecimientos. El nuevo enfoque tiene aún grandes limitaciones metodológicas pero cuando éstas se resuelvan llegará seguramente a ser el procedimiento más útil para el diagnóstico prenatal.

Todos los procedimientos diagnósticos considerados tienen un alto grado de certeza, superior a 99% en manos experimentadas. En esta forma, los padres pueden tomar una decisión con la información completa y no simplemente en base a un cálculo de probabilidades.

La realización de un diagnóstico prenatal es un procedimiento complejo y costoso. Por estas razones y aunque en manos experimentadas los riesgos de la amniocentesis son mínimos, el procedimiento está muy lejos de poderse practicar en forma rutinaria en todos los embarazos. Deben pues ponerse en la balanza los riesgos y sobre todo el costo del estudio contra los riesgos que presenta un embarazo dado de terminar en un bebé defectuoso. Las principales indicaciones del diagnóstico prenatal son edad materna avanzada, cuando la pareja tenga un alto riesgo de tener un hijo enfermo, la existencia de una historia familiar de un padecimiento genético y la presencia de un alto grado de angustia por parte de los padres. Consideremos en detalle estas indicaciones.

Hemos ya mencionado que después de los 35 años de edad una mujer presenta un riesgo progresivamente más alto de tener un hijo con síndrome de Down por trisomía 21. En países como el nuestro, en el que muchas mujeres continúan teniendo hijos después de los 35 años, la mayor parte de los niños con síndrome de Down son hijos de ellas. Otro grupo de familias en las que el diagnóstico prenatal está indicado, son aquéllas en las que un hijo previo estuvo afectado con una enfermedad genética.

Cuando se trata de un hijo previo con síndrome de Down, si éste es por trisomía 21, el riesgo de recurrencia es de aproximadamente uno por ciento, mientras que será considerablemente mayor si es por translocación del cromosoma 21 a otro cromosoma y si uno de los progenitores es portador del defecto. En estos casos y dependiendo del tipo de translocación, el riesgo puede variar desde un 5 hasta un 100%.

En el caso de enfermedades heredadas en forma autosómica dominante, con un riesgo de 50%, la familia podrá ser identificada fácilmente ya que uno de los progenitores estará también afectado. Desgraciadamente no existen aún métodos de diagnóstico prenatal para casi ninguno de estos padecimientos dominantes. En enfermedades ligadas al cromosoma X, como es el caso de la hemofilia o de la distrofia muscular tipo Duchenne, es frecuente que uno o varios de los pacientes varones de la madre estén afectados, lo que permitirá identificar a la pareja a riesgo. En estos casos no es raro que la madre haya crecido cuidando a un hermano que padeció la enfermedad y que no quiera por lo tanto arriesgarse a tener un hijo con el mismo padecimiento; esta mujer, en ausencia de diagnóstico prenatal, frecuentemente evitará embarazarse o bien buscará la inducción de un aborto.

Si se trata de defectos heredados en forma autosómica recesiva, con un riesgo de 25%, lo más común es que tanto los padres como los demás familiares estén aparentemente sanos, por lo cual es necesario el nacimiento de un hijo afectado para identificar a la pareja a riesgo. Lo ideal sería poder determinar si ambos padres son portadores del defecto genético antes del primer embarazo. En la práctica esto es sólo posible para pocas enfermedades que se presentan con alta frecuencia en algunos grupos étnicos; por ejemplo la enfermedad de Tay Sachs en judíos Ashkenazic, la anemia de células falciformes de algunas poblaciones de origen africano o la anemia talasémica en algunos grupos de origen mediterráneo.

En el caso de defectos de cierre del tubo neural, que son heredados en forma multifactorial, el riesgo es de 4 a 5% si un hijo previo estuvo afectado y si son dos los que ya presentaron la malformación el riesgo se eleva de 8 a 12%, aunque en algunas familias el riesgo puede ser hasta de 25%, como es el caso de una enfermedad conocida como síndrome Meckel, heredada en forma autosómica recesiva.

Existen familias en las que no hay evidencia de un riesgo elevado, pero que presentan una gran angustia de tener un hijo anormal. Esta angustia es considerada por algunos también como una indicación para practicar el diagnóstico prenatal. Más difíciles son los casos de condiciones tratables o de naturaleza benigna. Finalmente, hay parejas que solicitan el estudio para conocer el sexo del futuro hijo, con miras a abortar el producto si tiene un sexo diferente al deseado. En estos casos no consideramos aceptable el diagnóstico prenatal.

Hace aproximadamente un año iniciamos el primer programa de diagnóstico prenatal en nuestro país. Es este un estudio colabo-

rativo entre tres instituciones. La visualización fetal por ultrasonido y la amniocentesis, la practica el doctor Lowenberg en el Departamento de perinatología del Centro Hospitalario "20 de Noviembre" del ISSSTE. Los cultivos de células fetales y los estudios bioquímicos los llevamos a cabo en el Instituto de Investigaciones Biomédicas, mientras que los análisis cromosómicos son practicados por la doctora Carnevale, en el Servicio de genética del Hospital del Niño DIF. Colaboran además en este programa la doctora Ofelia Niño de Rivera, la bióloga Nina del Vecchio y la QFB Julieta Castillo. Hasta ahora hemos determinado el cariotipo en 30 líquidos amnióticos; en 15 el resultado fue femenino normal (46,XX), en 14 fue masculino normal (46,XY) y uno correspondió a un cariotipo femenino con trisomía 21 por translocación. En este último caso la madre decidió abortar el producto que seguramente estaría afectado con síndrome de Down, aunque este aborto lo llevó a cabo su gineco-obstetra particular.

En conclusión, el diagnóstico prenatal permite convertir una cifra de probabilidad de tener un hijo afectado en una certeza. Cuando se diagnostica un defecto en el feto, lo ideal sería administrarle intrauterinamente algún tratamiento que corrigiese este defecto y permitiese el nacimiento de un niño sano. Desgraciadamente esto no es posible para la mayoría de los padecimientos diagnosticables prenatalmente, por lo que es frecuente que los padres, al ser informados de la anormalidad en su futuro hijo, decidan abortarlo. Como se discutirá posteriormente en otra de estas mesas redondas, esta opción es ilegal en México. Afortunadamente en la gran mayoría de los casos en que se practica el diagnóstico prenatal el resultado del estudio es normal. En estos casos puede evitarse un aborto que sin esta información probablemente se llevaría a cabo.

Para finalizar, es conveniente aclarar algunas ideas relacionadas con las primeras etapas de la reproducción humana. Estrictamente hablando, la vida no se inicia en el momento de la fecundación, sino que es un continuo ya que tanto el espermatozoide como el óvulo tienen vida propia. Al fusionarse estas dos células y formarse el cigoto, queda integrada toda la información genética —contenida en los 23 cromosomas paternos y en los 23 maternos— necesaria para el desarrollo del nuevo individuo. Pero esta futura persona será mucho más, aun desde el punto meramente biológico, que esa célula que contiene ahora la información genética, de la misma manera que una casa es mucho más que sus planos. Lo que la genética nos ha enseñado es que la fecundación es sólo un proceso de recolección de información. De hecho, esta información permanece

latente y no es utilizada en las primeras generaciones celulares del embrión. En esta primera etapa de la vida es el embrión el resultado de la expresión genética materna y sólo más tardíamente los genes paternos comenzarán a funcionar. Resulta así que, volviendo al ejemplo anterior, un aborto temprano es análogo a la destrucción de los planos de una casa y no a la demolición de la misma.

BIBLIOGRAFÍA BREVE

- Dorfman, A. 1972. *Antenatal diagnosis*. The University of Chicago Press, Chicago.
- Emery, A.E.H. 1973. *Antenatal diagnosis of genetic disease*. Churchill Livingstone, Edinburgo.
- Fraser, G.R. y O. Mayo. 1975. *Textbook of human Genetics*. Blackwell, Oxford.
- Ommen, G. S. 1978. "Prenatal diagnosis of genetic disorders", *Science*. 200: 952-958.
- Velázquez, A. 1972. "Diagnóstico prenatal: aspectos metodológicos", *Gaceta Méd. Méx.*, 104: 110-120.
- Lowenberg Favela, E.; Del Vecchio, N.; Carnevale, A.; Niño de Rivera, O. y Castillo, J. 1979. "Diagnóstico prenatal de enfermedades genéticas; resultados preliminares", *Ginec. Obstet. Méx.* (en prensa).