

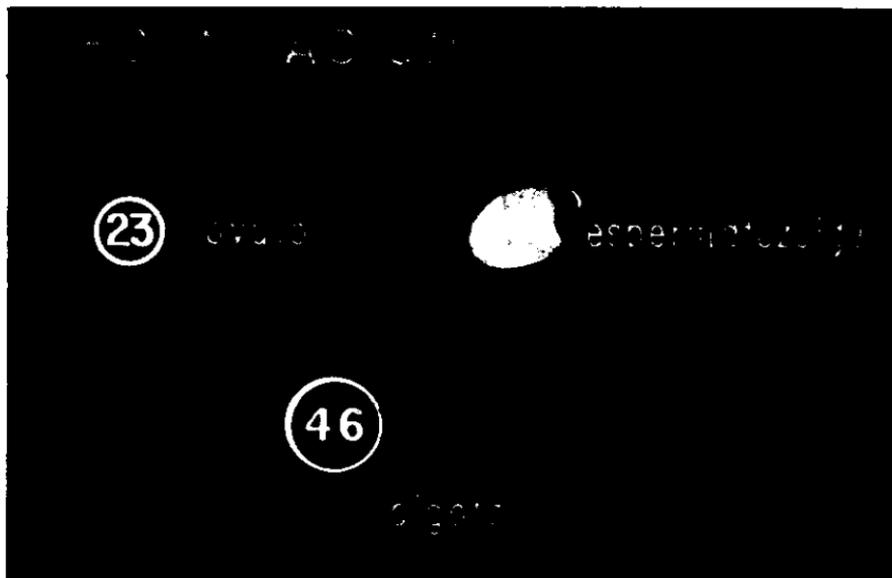
## LAS ENFERMEDADES GENÉTICAS Y SU PREVENCIÓN

ALESSANDRA CARNEVALE  
Hospital del Niño DIF

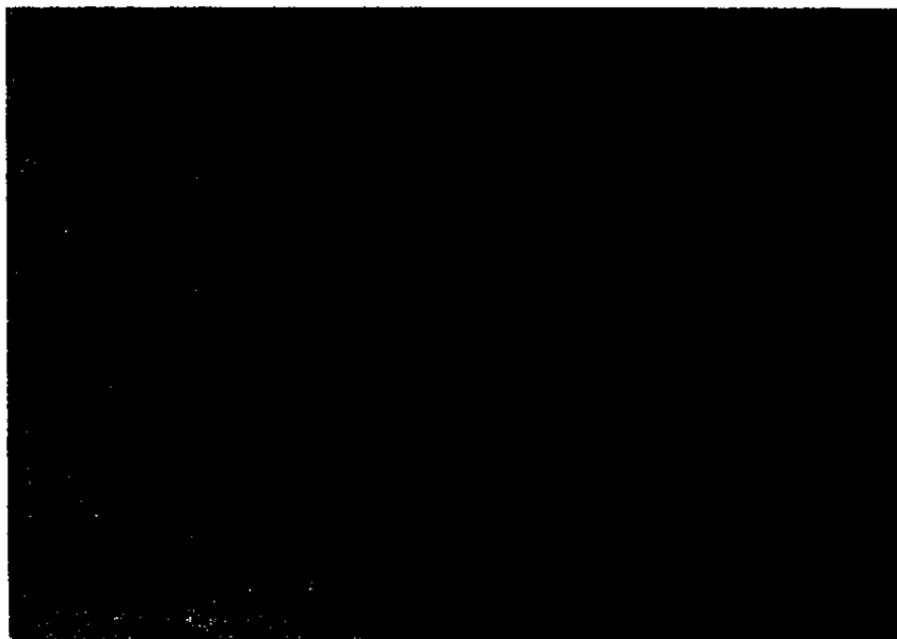
La genética moderna es, sin duda, una nueva rama de la medicina que está expandiéndose en múltiples direcciones y que ha aportado, en los últimos años, nuevos conocimientos sobre el crecimiento y desarrollo normales y la patología humana. Sin embargo, a pesar de que los maravillosos descubrimientos en la genética molecular y bioquímica han sido sobresalientes en las ciencias biológicas, estos avances no se han acompañado de adelantos comparables en la genética clínica y preventiva y los frutos de las investigaciones no se han utilizado plenamente en la práctica clínica. Esta discrepancia es todavía más evidente en países en vías de desarrollo como México; aunque cada día se acepta más la importancia de los factores genéticos en la morbimortalidad humana y la utilidad de las clínicas de genética para el diagnóstico, manejo y prevención de las enfermedades hereditarias.

Para poder comprender en que forma los factores genéticos contribuyen a la patología humana debemos recordar que todas las características fisiológicas, físicas y bioquímicas del organismo son el resultado de una estrecha interacción entre su estructura genética y el medio, relación que se inicia en el momento de la fecundación y termina con la muerte del individuo.

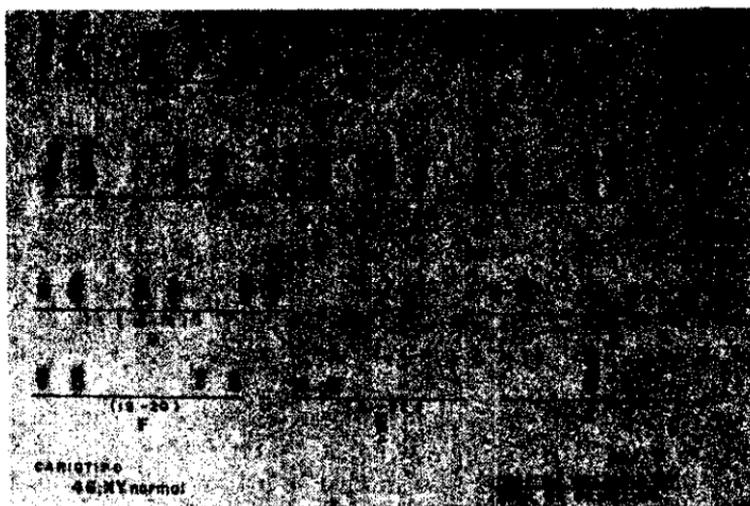
La estructura genética está constituida por los 46 cromosomas que el individuo recibe de sus padres, 23 del óvulo y 23 del espermatozoide (figuras 1, 2, 3). Estos 23 pares de cromosomas contienen miles y miles de genes y a su vez los genes están formados por un compuesto, el ácido desoxirribonucléico (ADN), cuya estructura molecular le confiere la particularidad de contener la información biológica necesaria para el organismo viviente (figura 4). Esto es posible porque el ADN controla la secuencia de los aminoácidos de todas las proteínas corporales y por lo tanto su estructura y propiedades, a través de lo que se denomina el “código genético”. De esta manera, un gen es una porción de ADN que contiene el código para la estructura de un polipéptido, y generalmente varios polipéptidos constituyen una proteína.



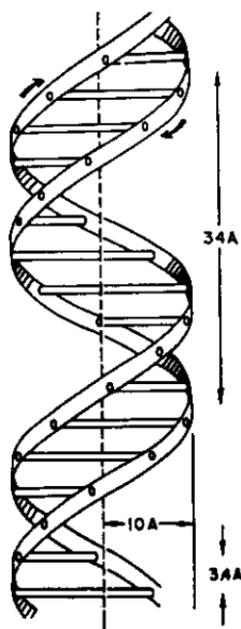
**Figura 1.** Esquema que muestra cómo durante la fertilización, el cigoto recibe 23 cromosomas maternos y 23 paternos.



**Figura 2.** Cariotipo de una persona normal del sexo femenino, con la técnica de bandas G, en el que se observan 22 pares de autosomas y el par de sexocromosomas XX.



*Figura 3. Cariotipo de una persona normal del sexo masculino, teñido con la técnica de bandas G. En éste el par de sexocromosomas es XY.*



*Figura 4. Esquema que ilustra la estructura molecular del ADN constituida por una doble hélice que gira alrededor de un eje longitudinal.*

Al tratar de explicar en que forma los genes y el medio actúan conjuntamente en el desarrollo de un individuo podríamos utilizar una analogía con la construcción de un barco. La concepción del barco se inicia con una serie de instrucciones específicas de cómo va a construirse, en dónde y en qué orden se situarán sus diferentes partes. Éstas son análogas a los genes que contienen las instrucciones específicas de cómo se deben ordenar los aminoácidos de cada proteína en sitios y momentos particulares. Las instrucciones del barco están escritas en hojas, y las hojas del organismo son sus cromosomas, 23 páginas para el hombre, con la diferencia de que las instrucciones para el organismo deben estar en duplicado: 23 pares de cromosomas.

Los materiales de construcción para el barco se acomodan siguiendo las instrucciones de los planos y en forma similar los sustratos biológicos que aporta la madre se utilizan para el desarrollo del embrión según sus instrucciones genéticas. Estos sustratos

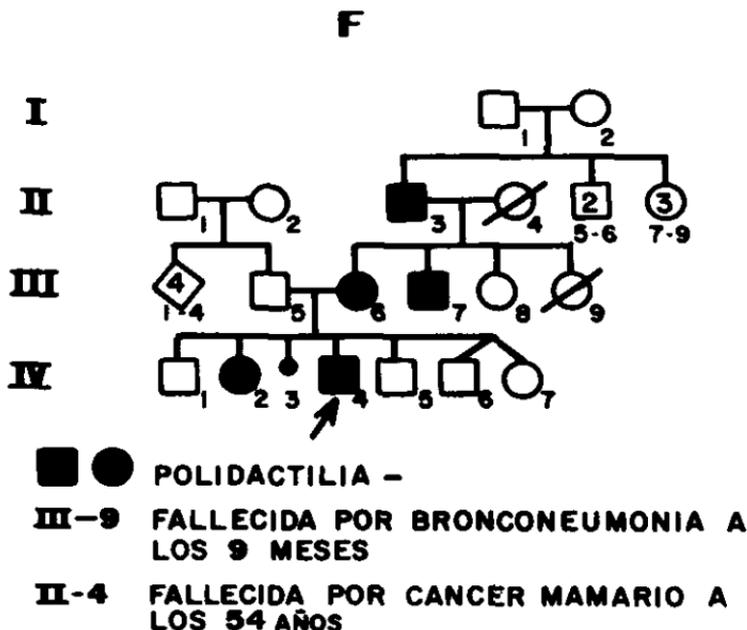


Figura 5. Este es el árbol genealógico esquematizado, según los símbolos internacionales, de una familia en la que varios miembros presentan un defecto autosómico dominante: la polidactilia. Se observa la transmisión de una generación a otra, a través de individuos con el defecto.

deben ser adecuados en cantidad y calidad. Por otra parte, el barco se construye en un astillero con determinadas características ecológicas y el embrión se forma y crece en el medio materno, que puede influir favorable o desfavorablemente en su desarrollo. Finalmente el barco es botado al agua e inicia la navegación, pero los ajustes continúan y en la misma forma el desarrollo del organismo sigue después del nacimiento.

El funcionamiento del barco, dependerá entonces de la exactitud de las instrucciones, la integridad de las páginas, la calidad de los materiales y del astillero en el que se construye y finalmente de las dificultades que encuentre durante su navegación. De la misma forma el crecimiento y desarrollo normales del ser humano dependerán de la integridad de su estructura genética (genes y cromosomas), de la calidad de los sustratos biológicos que recibe y del medio materno, de un parto normal y de los azares a los que se enfrente durante toda su vida.

A la luz de estos conceptos podemos inferir que los defectos en el desarrollo ocurren por errores a diferentes niveles:

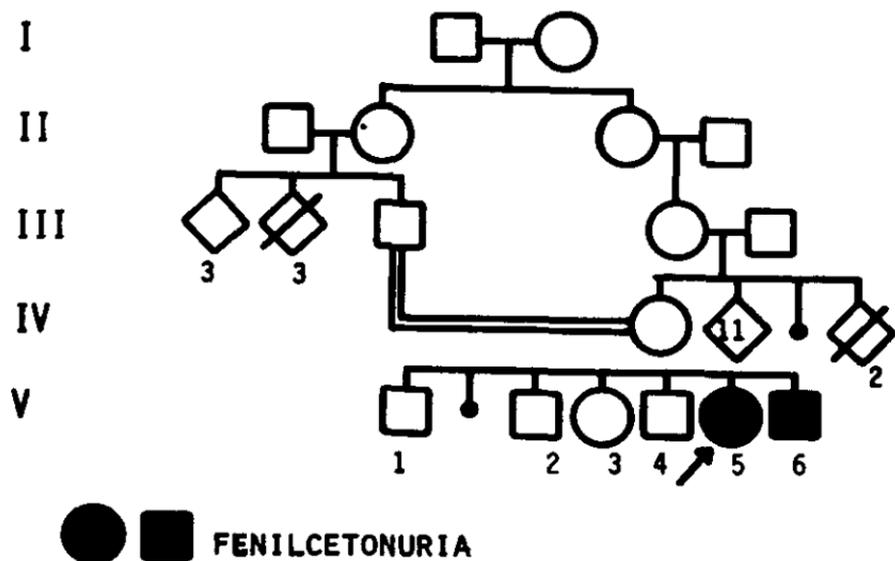


Figura 6. Este árbol genealógico ejemplifica una familia con una enfermedad autosómica recesiva: la fenilcetonuria. Los padres son consanguíneos, sanos pero portadores del gen anormal, los 2 niños enfermos han recibido el gen tanto del padre como de la madre y por lo tanto presentan el padecimiento.

## ARBOL GENEALOGICO

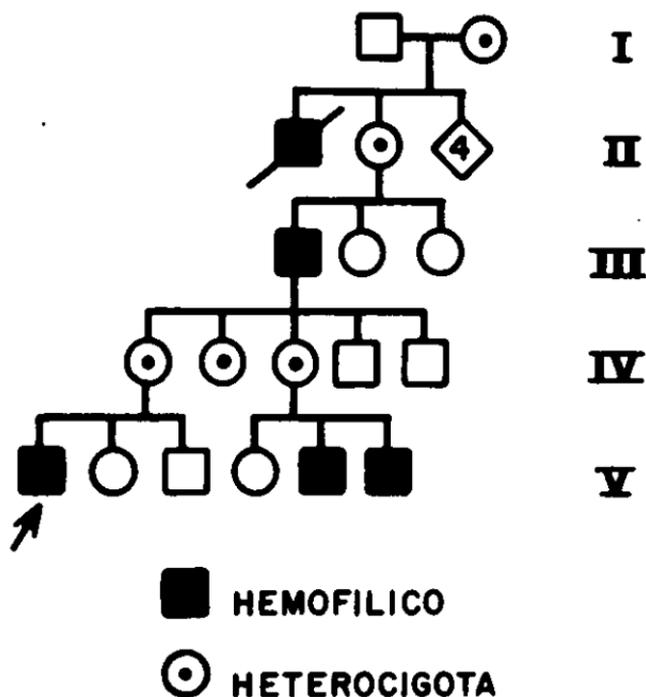


Figura 7. En este árbol genealógico se muestra la transmisión de una enfermedad ligada al cromosoma X. En ellas, las mujeres que tienen el gen defectuoso son sanas pero portadoras y cuando lo transmiten a un hijo varón, éste presenta la enfermedad.

- a) Errores en las instrucciones, es decir mutaciones en los genes. Estos constituyen el gran grupo de las enfermedades mendelianas o monogénicas cuya forma de herencia dependerá de la localización del gen mutante en autosomas o sexocromosomas y de su efecto dominante o recesivo (figura 5, 6, 7).

Al mutar o cambiar un gen se altera la secuencia de aminoácidos y por lo tanto la estructura de la proteína que de él depende. El efecto patológico variará dependiendo de la proteína alterada ya sea enzimática o estructural.

- b) Páginas extras o faltantes, o sea aberraciones cromosómicas. En estas enfermedades las células de la persona muestran una alteración en el número o la estructura de los cromosomas y de ellas

la más frecuente es sin duda la trisomía 21 o síndrome de Down (figuras 8, 9, 10, 11). Las manifestaciones clínicas principales de las alteraciones cromosómicas son malformaciones múltiples, retraso mental y esterilidad.

- c) Algunos defectos, sin embargo, no son el resultado del efecto de un solo gen o bien de una alteración cromosómica sino que se producen por la combinación de muchos factores, tanto genéticos como ambientales, y corresponden a la denominada herencia multifactorial.

Muchas enfermedades comunes como diabetes, asma, esquizofrenia, epilepsia, hipertensión arterial, así como malformaciones únicas del tipo del labio y paladar hendido, espina bífida, luxación de cadera, tienen una etiología multifactorial.

- d) Defectos de causa ambiental. Es evidente que el medio materno en el que se forma el feto, puede influir definitivamente en su desarrollo. Así sabemos que algunas infecciones virales como la rubeola, o bien drogas y medicamentos ingeridos por la madre, como la talidomida, algunos anticonvulsivantes y anticoagulan-

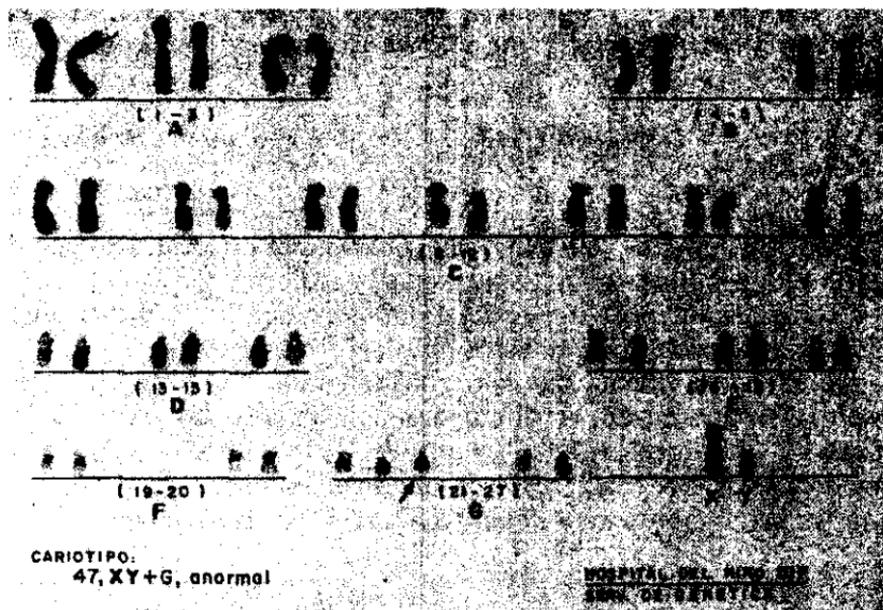


Figura 8. En este cariotipo se observa la presencia de un cromosoma extra en el par 21 es decir: trisomía 21.



*Figura 9. Paciente con trisomía 21 o Síndrome de Down, con las características faciales típicas, hipotonía, retraso en el desarrollo psicomotor.*

tes, el alcohol, etcétera, causan anomalías en el crecimiento y desarrollo al feto.

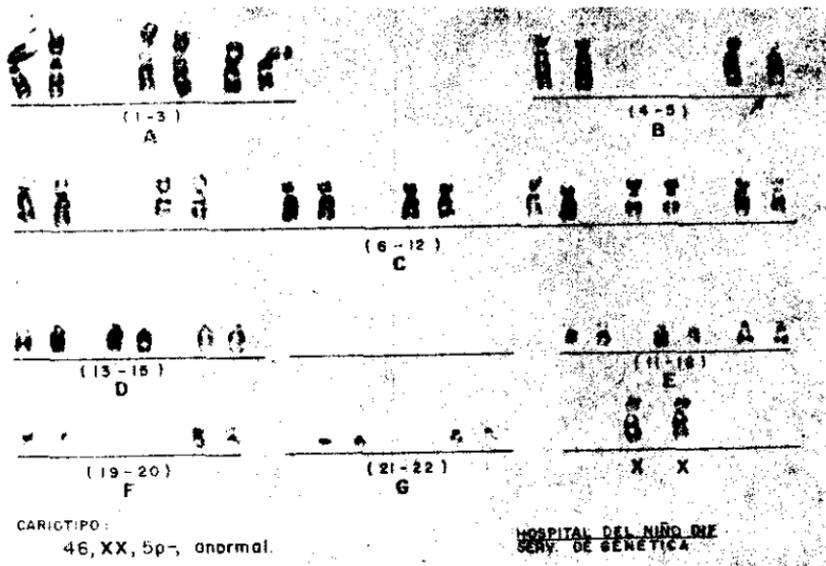
Estos defectos no son genéticos, puesto que no se ha alterado la estructura genética del organismo en desarrollo.

Con estos antecedentes es fácil entender que los factores genéticos sean causas importantes de patología en el hombre.

De hecho, se estima que aproximadamente el 10% de los recién nacidos vivos tendrán, en el curso de la vida, alguna enfermedad o invalidez de origen genético<sup>1</sup> y por otro lado los estudios cuidadosos de Carr y Gedeon,<sup>2</sup> sugieren que probablemente el 50% de los abortos espontáneos sean debido a alteraciones cromosómicas.

<sup>1</sup> Trimble, B.K. & Doughty J. H., "The amount of hereditary disease in human populations", *Ann. Hum. Genet.* 38, 199, 1974.

<sup>2</sup> Carr, D.H., Gedeon M., "Population cytogenetics in human abortuses", *Population cytogenetics studies in humans*, Academic Press Inc., Nueva York, 1977.



*Figura 10. En este cariotipo se ilustra una alteración cromosómica estructural. Un cromosoma del par 5 tiene una pérdida en sus brazos cortos.*

Es difícil precisar la incidencia de las enfermedades de origen genético y su contribución a la patología, sin embargo algunos estudios tanto en nuestro país, como en otros pueden proporcionar una idea aproximada.

Con respecto a los padecimientos debidos al defecto de un par de genes (monogénicos) su frecuencia individual es relativamente baja, pero habrá que recordar que el catálogo de Mc Kusick enlista aproximadamente 2 300 enfermedades.<sup>3</sup>

Un estudio realizado en una maternidad de la Ciudad de México indicó que 15 por mil recién nacidos presentaban defectos de nacimiento en los que los factores hereditarios contribuyen en forma directa o indirecta.<sup>4</sup> Entre estos vale la pena mencionar que el síndrome de Down tuvo una frecuencia similar a la de otros países,

<sup>3</sup> Mc Kusick, V.A., *Mendelian inheritance in man* (3a. ed.) The Johns Hopkins Press, Baltimore, 1971.

<sup>4</sup> Stevenson, A.C., Johnston, H.A., Steward, P. & Dolding, D.R., *Congenital malformations: A report of a study of series of consecutive birth in 24 centers*, Bull. W.H.O., supl. 34, 1966.



*Figura 11. Esta paciente tiene una pérdida de los brazos cortos del cromosoma No. 5 y clínicamente muestra el denominado síndrome de cridu-chat, caracterizado por algunas anormalidades faciales, daño neurológico con retraso en el desarrollo mental y anormalidades laríngeas que producen un llanto que semeja el maullido de gato.*

es decir 1.86 por mil y que otras malformaciones de etiología genética multifactorial, como son el labio y/o paladar hendido los defectos de cierre de tubo neural (anencefalia, espina bífida, mielomeningocele) y luxación congénita de cadera, tuvieron una frecuencia del tres por mil.

Las encuestas cromosómicas en recién nacidos indican que entre el 0.5 y el 1% presentan una alteración cromosómica; en México, un estudio de 5 000 recién nacidos, realizado por Salamanca y colaboradores<sup>5</sup> demostró una incidencia de 1 en 151.

Para conocer la magnitud de la contribución de los padecimientos genéticos en la mortalidad infantil Armendares y colaborado-

<sup>5</sup> Salamanca, F. y Armendares S., "Experiencia de diez años en un laboratorio de citogenética clínica." Simposio sobre genética humana, Syntex, México, 1978.

res,<sup>6</sup> por una parte, y Sánchez-Márquez, por otra,<sup>7</sup> analizaron las causas de muerte en dos hospitales infantiles de la Ciudad de México y compararon sus resultados con los obtenidos en otros países. Estos dos estudios mostraron que alrededor del 25% de los casos habían fallecido por causas total o parcialmente genéticas.

Mientras no exista un control adecuado de los factores etiológicos de las enfermedades genéticas o un tratamiento óptimo, las únicas alternativas para su prevención son la abstención de la reproducción como consecuencia del consejo o asesoramiento genético y la detección de los productos anormales por medio del diagnóstico prenatal. El consejo o asesoramiento genético implica el proceso de intercambio de información entre el médico y la familia que tiene algún riesgo de procrear un hijo con una enfermedad genética.

Generalmente es retrospectivo, es decir se proporciona a la familia en la cual existen uno o varios miembros con una enfermedad hereditaria y el objetivo es prevenir el nacimiento de otros niños igualmente enfermos.

Con esta información la pareja estará en posibilidad de tomar una decisión conciente con respecto a sus futuros embarazos.

En ocasiones el asesoramiento genético tranquiliza a los padres porque el riesgo de recurrencia del padecimiento es mucho más bajo de lo que la pareja supone. Por ejemplo, la infección materna por rubeola durante el embarazo causa malformaciones múltiples en el hijo en gestación pero este es un factor ambiental, no genético y el riesgo de que el evento se repita en un siguiente embarazo es prácticamente nulo.

Cuando la etiología de la enfermedad es genética el riesgo variará dependiendo del tipo de herencia. El cuadro 1 resume los riesgos de recurrencia para los diferentes grupos de padecimientos genéticos.

Sin embargo, el asesoramiento genético se basa en el cálculo de probabilidades y cuando el riesgo de tener un hijo con una enfermedad grave es alto, la pareja generalmente no se atreve a un siguiente embarazo y pierde toda posibilidad de tener un hijo normal. Más aún, si los métodos anticonceptivos fallan, es fre-

<sup>6</sup> Armendares S., Cortés, R. y Rosa, L. de la, "El componente Genético en la mortalidad infantil", *Rev. Invest. Clin.*, México, núm. 26, 1974, pp. 3-18.

<sup>7</sup> Sánchez-Márquez P.A., *El componente genético en la mortalidad infantil en el Hospital del Niño IMAN* (tesis para el diploma de especialista en pediatría) UNAM, 1976.

**CUADRO I**  
**RIESGOS DE RECURRENCIA**

22

<b>FORMA DE HERENCIA</b>	<b>PROBABILIDAD DE QUE NAZCAN OTROS HERMANOS AFECTADOS</b>	
<b>1. CROMOSÓMICA:</b>		
A. Por no disyunción	--	2%
B. Alteración estructural (padres normales)	—	0%
C. Alteración estructural (1 progenitor portador balanceado)	Variable 20% —	100%
<b>2. MONOGÉNICA:</b>		
A. AUTOSÓMICA RECESIVA		0%
a) Mutación fresca		50%
b) Progenitor afectado		50%
B. AUTOSÓMICA RECESIVA		25%
C. LIGADA AL X RECESIVA		
a) Mutación fresca	Hermanos	0%
b) Madre portadora	Hermanas	0%
	Hermanos	50%
D. MULTIFACTORIAL	Generalmente 5%—	10%

ALESSANDRA CARNEVALE

cuenta que se recurra al aborto por el temor de que nazca un niño afectado.

Los avances logrados en las técnicas de diagnóstico prenatal permiten ahora detectar la presencia o ausencia de la enfermedad en épocas tempranas del embarazo; de esta manera la probabilidad se transforma en certeza y es posible programar el aborto selectivo de los productos afectados y el embarazo a término de aquéllos que resultan normales.