

Prevención y diagnóstico prenatal de las enfermedades genéticas

MC Fernández-Novoa García, MT Vargas de los Monteros

Unidad de Genética. Dpto. Anatomía patológica. H.U. Virgen Macarena. Sevilla.

Prevención, según el programa de acción mundial para las personas con discapacidad, de las Naciones Unidas, significa la adopción de medidas encaminadas a impedir que se produzcan deficiencias físicas, mentales y sensoriales (prevención primaria), o a impedir que las deficiencias, cuando se han producido, tengan consecuencias físicas, psicológicas y sociales negativas.

Un 15% de la población mundial presenta algún tipo de deficiencia, siendo la más frecuente la deficiencia física, seguida de la sensorial y finalmente, de la deficiencia psíquica.

Existe una serie de medidas en diferentes niveles de actuación para evitar en lo posible las deficiencias. Vamos a tratar el nivel primario, en primer lugar, especificando los factores de riesgo causantes de las deficiencias psíquicas, fundamentalmente, (padres portadores de anomalías cromosómicas del tipo de translocaciones equilibradas, portadores de ciertas anomalías génicas, edad de los padres etc.) y seguidamente, pasaremos al nivel secundario, mostrando las posibilidades actuales en el diagnóstico precoz, y tratamiento si ello es posible. Dentro de la prevención primaria, es necesario concretar los factores de riesgo que existen en la población, en una familia, o persona determinada, para poder actuar sobre ellos lo más adecuadamente posible.

En la prevención secundaria, tenemos que destacar los factores ambientales y los factores genéticos como causas, ambas, de enorme importancia en el retraso mental. Existen genes letales que pueden producir la muerte ya en los primeros estadios, desde el momento de la fecundación, en la segmentación, o en la implantación, o bien, actuar posteriormente durante el desarrollo, o incluso en el momento del nacimiento. Otros genes no producen la muerte del individuo, pero producen malformaciones o alteraciones; estos genes se transmiten según las leyes mendelianas.

Las alteraciones en el desarrollo del embrión son debidas también a mutágenos químicos, físicos o bio-

lógicos, es decir, debido a causas externas. Aunque en realidad muchas de las malformaciones más frecuentes, provienen de la acción conjunta de ambos factores (genéticos y ambientales) y se denomina herencia multifactorial. Cerca del 15% de los cigotos son abortados, aunque se piensa que deben de ser más, puesto que durante las dos primeras semanas no se advierten.

Lo cierto es que según donde actúe el mutágeno y en qué período concreto del desarrollo del embrión, habrá muchísimas posibilidades de producirse alteraciones. Los dos primeros meses son aquéllos en que el embrión es más susceptible a factores mutágenos (teratógenos), que pueden interferir con el desarrollo normal. Y dentro de ellos, de la cuarta a la octava semanas, constituyen el período más crítico del desarrollo. Los trastornos en el desarrollo que suceden en este período pueden originar malformaciones congénitas mayores en el embrión.

Dentro de la prevención secundaria, el diagnóstico, durante el embarazo de las enfermedades de origen genético, es un capítulo fundamental. Las técnicas de diagnóstico prenatal pueden realizarse sobre el medio materno (estudios en orina y suero), y/o directamente explorando los tejidos fetales (mediante ultrasonidos, fetoscopia, funiculocentesis, amniocentesis, biopsia corial y radiología en casos excepcionales). Las técnicas de la amniocentesis y biopsia corial, son las más utilizadas para el diagnóstico genético en la actualidad.

En la década de los 60, el líquido amniótico fue empleado para efectuar estudios citogenéticos prenatales, aunque no se pudo realizar con éxito un cariotipo en células fetales, hasta que Stell y Breg lo lograron en 1966. Posteriormente, se utilizaron cultivos de células de líquido amniótico para estudios bioquímicos. Desde entonces hasta hoy se han llevado a cabo un gran número de amniocentesis con estos fines. Su rápida difusión se debe al escaso índice de riesgo, y a sus excelentes resultados diagnósticos, unido a un mayor número de enfermedades detectables.



Figura 1. Cariotipo: 45,X. Síndrome de Turner.

Antes de introducirnos en el estudio del diagnóstico prenatal, recordaremos que en el material genético, las mutaciones pueden originar alteraciones génicas o puntuales (si afectan a uno o pocos genes), o cromosómicas (cuando afectan a muchos genes y suelen ser visibles al microscopio, utilizando las técnicas adecuadas).

En las alteraciones génicas o puntuales, hemos de distinguir entre malformaciones no heredadas, es decir, aparecidas "de novo" y alteraciones heredadas debidas a la mutación de un solo gen: herencia monofactorial (siguiendo una herencia autosómica o ligada al sexo, ya sea dominante o recesiva), o bien a la mutación de varios genes: herencia poligénica o multifactorial. En todo momento debemos descartar las causas extrínsecas en la etiopatogenia de estas anomalías.

Entre las aberraciones cromosómicas debemos diferenciar las estructurales de las numéricas. Se utiliza la microscopía óptica, empleando diferentes técnicas denominadas de bandas, para la visualización y correcta clasificación de los cromosomas. Muchas alteraciones génicas y gran parte de las cromosómicas, cursan con retraso mental, de distinto grado.

Una vez hecha esta salvedad, pasaré a hablar del diagnóstico prenatal. La amniocentesis, se realiza entre la 14 y 16 semanas de gestación y actualmente algo más precozmente. El volumen de líquido amniótico que necesitamos, es aproximadamente de 10 a 15 cc. El control ecográfico permite la localización de la pla-

centa, la situación y diámetro del feto, así como el lugar idóneo en el cual se debe realizar la punción.

El líquido amniótico extraído se centrifuga y el sobrenadante puede ser utilizado para estudios bioquímicos, virales, etc. Las células se pueden emplear directamente para estudios de cromatina sexual, y una vez cultivadas, para ciertos estudios bioquímicos, de ADN, así como para la obtención del cariotipo Fetal.

A finales de los años 70, se intentaron diagnósticos más precoces utilizando la biopsia de corion, mediante la aspiración de tejido corial, diagnosticándose la cromatina sexual fetal por este método. Posteriormente, surgieron modificaciones en esta técnica, permitiendo el diagnóstico de la primera trisomía del cromosoma 21, en la 11ª semana de gestación en el año 1983. Hoy día, la aspiración de vellosidades coriales se realiza no sólo por vía transcervical, sino también, y más recientemente, por vía transabdominal. El método empleado en citogenética para estudiar sus células puede ser directo o mediante cultivo celular.

Podemos realizar en la actualidad diferentes tipos de diagnóstico:

* Cuando la célula está en período de interfase se puede diagnosticar el sexo fetal. Sin embargo, existen ciertas anomalías gonosómicas que nos pueden llevar a error, sobre todo si sólo estudiamos la cromatina femenina. El estudio del corpúsculo de Barr es interesante a la hora de conocer el sexo en ciertos trastornos hereditarios ligados al cromosoma X, aunque en la actualidad existen otros métodos mejores para determinar el sexo fetal.

* El método bioquímico permite el estudio de la alfa-fetoproteína o de la acetilcolinesterasa en suero materno, que está elevada en defectos de cierre del tubo neural, aunque existen otras malformaciones que cursan también con aumento de α -fetoproteína como en atresia esofágica, nefrosis congénita, etc. Por otra parte, la disminución de alfa-fetoproteína, y de estríol no conjugado, y el aumento de gonadotropina coriónica, en sangre materna, están en relación con un embarazo con posible trisomía cromosómica.

La posibilidad de diagnóstico de ciertos trastornos génicos, se puede realizar también por métodos bioquímicos detectando, así, un número importante de errores congénitos del metabolismo en células cultivadas del feto, o incluso en algunos casos directamente en el líquido amniótico.

* El diagnóstico molecular, se realiza analizando el ADN fetal. Se debe utilizar, siempre que sea posible,

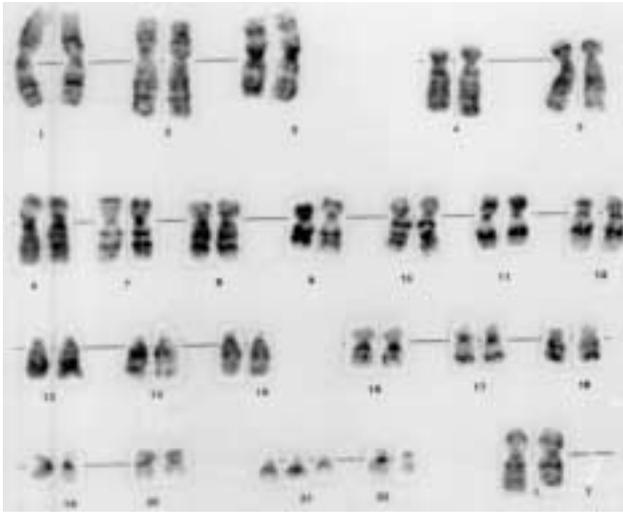


Figura 2. Síndrome de Down. 47,XX,+21.

el estudio mediante el análisis directo del gen que causa la enfermedad que deseamos estudiar, como por ejemplo, en la distrofia muscular de Duchenne, que afecta a 1 de cada 3.000 recién nacidos varones aproximadamente; el ADN complementario de este gen, se logró clonar en el año 1987. Cuando no es posible el análisis directo, es necesario recurrir a un análisis indirecto, es decir, estudiando un marcador cerca del gen. Este tipo de análisis se utiliza en la actualidad para diagnosticar las enfermedades genéticas.

* Se puede realizar un diagnóstico citogenético al obtener el cariotipo fetal, que permite observar con buen bandeo cromosómico, las diferentes alteraciones en número o estructura que pueda portar el feto. Las dificultades de la técnica derivan, en general, del propio cultivo celular (infección por bacterias, escasez de células en el líquido amniótico extraído, falta de crecimiento del cultivo, contaminación con células maternas, etc.).

Desde hace pocos años, se ha desarrollado una técnica que permite aunar un poco estos dos últimos métodos diagnósticos, es la hibridación *in situ* por fluorescencia (FISH), que permite visualizar genes en los cromosomas, es decir, *in situ*. Se pueden, así, diagnosticar en la actualidad por este método, genes trasladados a otro cromosoma, oncogenes, síndromes por microdelección, como el síndrome De Prader Willi, Angelman, etc. Así como también pequeños fragmentos cromosómicos imposibles de identificar con las técnicas de bandas utilizadas habitualmente en citogenética.

La técnica del FISH, permite, además, utilizando las sondas específicas adecuadas, descartar en menos de 48 horas, en células fetales sin cultivar, en interfase, la presencia de las anomalías cromosómicas numéricas más frecuentes.

En lo que se refiere al consejo genético, es necesario para realizarlo, en primer lugar un diagnóstico genético preciso (historia del probandus, árbol genealógico para visualizar el tipo de transmisión de la enfermedad, estudio Bibliográfico). En segundo lugar, calcular, lo más aproximadamente posible, el riesgo en futuros embarazos, valorando al mismo tiempo los matrimonios consanguíneos que aunque no añaden nuevos genes, sí los aparean más frecuentemente.

Existen familias denominadas de alto riesgo (con un riesgo superior al 5% de tener anomalías en la descendencia); tienen riesgo los hijos de individuos portadores de enfermedades autosómicas recesivas, hijos varones de mujeres portadoras de enfermedades ligadas al X, hijos en que alguno de los padres tiene una enfermedad dominante, hijos de portadores de translocaciones equilibradas hijos de pacientes con mosaicismos cromosómicos, y la descendencia de sujetos con ciertas inversiones cromosómicas, así como la edad, fundamentalmente, la materna. En alguno de estos casos, el riesgo llega a un 50% para la descendencia.

Es importante comentar el papel del genetista, ya que en realidad, el consejo genético en diagnóstico prenatal, conlleva dos procesos, el primero para realizar el estudio de líquido amniótico según riesgos, y el segundo, como resultado del análisis del líquido amniótico o biopsia de corion.

Finalmente, hay que indicar que el diagnóstico prenatal no está exento de algunos problemas, principalmente en cuanto a diagnóstico correcto, riesgo de presentar anomalías clínicas algunos individuos portadores de traslocaciones o inversiones, etc.

Por último, en cuanto a las posibilidades de tratamiento de algunas enfermedades de origen genético, ya sea a través de la madre o directamente al feto, todavía está en los comienzos, aunque ya se han conseguido algunos logros en cirugía y con algunos tratamientos bioquímicos durante el embarazo.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Alberts, B. Bray, D; Lewis, J. y cols.: Biología molecular de la célula. Barcelona. Ed. Omega. 1994.
- 2 Emery, A.E.H; Mueller, R.F.: Principios de Genética Médica. Madrid. Churchill Livingstone. 1992.

- 3 Jorde, LB; Carey, JC; White, RI: *Genética Médica*. Madrid. Ed. Mosby. 1996.
- 4 McKusick, VA: *Mendelian Inheritance in man*. Tenth edition. Baltimore and London. The Johns Hopkins University Press. 1992.
- 5 Moore, KL: *Embriología Básica*. México. Ed. Interamericana Mc. Graw-Hill. 1990.

Correspondencia:
M.C. Fernández-Novoa García
Unidad de Genética
Dpto. Anatomía patológica
H.U.V. Macarena
Avda. Dr. Fedriani, s/n
14009 Sevilla