

Genética y pediatría

J.M.^a Román*

El reconocimiento del rol que juegan los factores genéticos en la etiología de la enfermedad ha hecho de la genética médica uno de los campos más rápidamente desarrollados en medicina.

Los importantes avances en el estudio de los procesos genéticos en el último decenio han permitido así el conocimiento de un mayor número de genopatías (Tabla I). El impacto que todo ello ha producido en la práctica médica ha sido considerable, ya que en la actualidad no existe prácticamente ninguna enfermedad en la cual la genética no desempeñe un papel básico para su prevención, diagnóstico y tratamiento. Y así, el concepto clásico de la genética como ciencia auxiliar de la medicina, que estudiaba junto con la epidemiología la causa de las enfermedades, se transforma, y la «nueva genética» se convierte en la piedra angular que permite el conocimiento de los mecanismos de desarrollo normal y patológico y por tanto de la salud y de la enfermedad en todas sus manifestaciones.¹

Contrariamente a lo que se pensaba, muchas enfermedades genéticas están lejos de ser entidades raras y de hecho suponen una causa significativa de enfermedad y de muerte. Aproximadamente en el 5-6 % de todos los embarazos, el recién nacido presenta algún tipo de defecto congénito (alteración cromosómica, enfermedad hereditaria de tipo mendeliano y/o malformación congénita). Una reciente revisión de más de 1 millón de nacimientos consecutivos en British Columbia mues-

tra que al menos 1 de cada 20 individuos menores de 25 años, desarrollan una enfermedad severa con un importante componente genético.² La naturaleza crónica de estas enfermedades va a imponer una pesada carga tanto médica como emocional y financiera a los pacientes afectados, a sus familiares y a la sociedad.

En cuanto a la patología genética como causa de muerte, en dos estudios de más de 1.200 niños admitidos en Hospitales del Reino Unido^{3,4} se identificaron determinadas enfermedades genéticas como contribuyentes en un 38 a 42 % de la mortalidad total (Tabla II).

La valoración de 17.000 admisiones en un Hospital Pediátrico^{5,6} demuestra alteraciones genéticas claras en un 5-10 %. Si se incluyen enfermedades en que se sospecha que los factores genéticos juegan un rol, la cifra se incrementa en un tercio o en la mitad de los ingresados (Tabla III).

En cuanto al término «no genético» reseñado en los estudios anteriores, obliga a algunas consideraciones. Es evidente, en primer lugar que el desarrollo del individuo depende de la interacción de influencias genéticas y ambientales, y aunque los factores genéticos están presentes desde la concepción, su expresión varía durante el desarrollo, ya que las influencias ambientales están en constante cambio. Y así, puesto que toda variación humana es hasta cierto punto genética, todas las enfermedades son por lo tanto genéticas.⁷ Las enfermedades infecciosas podrían ser un claro ejemplo representativo de enfermedades no genéticas, ya que puede ser identificado el agente exógeno específico, sin embargo, actualmente se considera que las defensas del huésped están genéticamente determinadas, jugando un importante rol en la susceptibilidad a la infección y a la naturaleza de la respuesta inmune ante los agentes infecciosos.

La identificación de factores genéticos predisponentes a la enfermedad y la de individuos genéticamente predispuestos, son la clave para el descubrimiento de los factores ambientales desencadenantes, que van a permitir, modificando el entorno, el

* Servicio de Pediatría. Hospital Son Dureta. Palma de Mallorca.

TABLA I
INCREMENTO PROGRESIVO DE LAS ENFERMEDADES GENÉTICAS (McKUSICK, 1988)

| Herencia | 1966 | | 1988 | |
|------------------|---------|-----------|---------|-----------|
| | ciertas | probables | ciertas | probables |
| Autos. dominante | 269 | 568 | 1.443 | 1.114 |
| Autos. recesiva | 237 | 294 | 626 | 851 |
| Ligada al sexo | 68 | 61 | 139 | 171 |
| Total | 574 | 913 | 2.208 | 2.136 |

TABLA II
MOTIVOS DE ORIGEN GENÉTICO COMO CAUSA DE MORTALIDAD INFANTIL EN EL REINO UNIDO

| Causa del fallecimiento | Newcastle | Londres |
|-------------------------|-----------|---------|
| Cromosómico | 2,5 % | |
| Monogénico | 8,5 % | 12,0 % |
| Poligénico | 31,0 % | 25,5 % |
| No genético | 58,0 % | 62,5 % |
| Muertes | 1.041 | 200 |

TABLA III
FRECUENCIA DE LOS DESÓRDENES GENÉTICOS ENTRE LAS ADMISIONES DE UN HOSPITAL PEDIÁTRICO EN EE.UU. Y CANADÁ

| Motivo | Seattle | Montreal |
|-------------------|---------|----------|
| Cromosómico | 0,6 % | 0,4 % |
| Monogénico | 3,9 % | 6,9 % |
| Poligénico | 48,9 % | 29 % |
| No genético | 46,6 % | 63,7 % |
| Número admisiones | 4.115 | 12.881 |

tratamiento y la prevención de la enfermedad en individuos con riesgo genético. El creciente interés de la pediatría por la patología genética se justifica por múltiples factores:

- Inversión de la tendencia de la patología neonatal y pediátrica en los países industrializados donde la enfermedad infecciosa y la malnutrición no representan ya un problema mayor, en tanto que la enfermedad genética ha adquirido un interés predominante.
- La posibilidad de intervención terapéutica más precoz consiguiendo una mayor supervivencia del neonato con defecto genético.
- La posibilidad de actuación en un número

mero mayor de situaciones realizando una prevención eficaz mediante el Diagnóstico Prenatal aplicable en estadios más precoces del embarazo.

- La evolución de la mentalidad de la pareja paralela a la limitación del número de hijos transformando el preocupante problema de la cantidad por el de la calidad.

Las enfermedades de origen genético se han clasificado tradicionalmente en tres importantes grupos: anomalías cromosómicas, enfermedades mendelianas o monogénicas y desórdenes multifactoriales, habiéndose incorporado recientemente el nuevo capítulo de mutaciones celulares somáticas que permiten explicar la estrecha relación entre malformaciones y cáncer.

Anomalías cromosómicas

Estas enfermedades son el resultado de la ganancia o pérdida de parte o totalidad de cromosomas. A causa de que cada cromosoma contiene cientos de miles de genes, las manifestaciones físicas de las alteraciones cromosómicas son casi siempre relevantes.

Extremadamente comunes, afectan al 7,5 % de todas las concepciones. Suponen: 50 % de abortos espontáneos, 1 % de recién nacidos, 1 % de admisiones en hospitales pediátricos, 2,5 % de muertes en la infancia.

Las anomalías cromosómicas mayores son usualmente clasificadas en numéricas o aneuploides y estructurales.

En las *anomalías numéricas* se trata de errores en la mecánica cromosómica en el curso de la gametogénesis, de la fecun-

dación o durante las primeras divisiones mitóticas del cigoto (Tabla IV).

**TABLA IV
EJEMPLOS DE ANOMALÍAS
CROMOSÓMICAS NUMÉRICAS**

| Cariotipo | Comentario |
|-------------|----------------------------|
| 92,XXYY | tetraploidía |
| 69,XXY | triploidía |
| 47,XX + 21 | trisomía 21 |
| 47,XX, + 18 | trisomía 18 |
| 47,XY, + 13 | trisomía 13 |
| 47,XXY | síndrome de Klinefelter |
| 47,XXX | trisomía X |
| 45,X | síndrome de Turner |
| 49,XXXXY | variante s. de Klinefelter |

Durante la gametogénesis el accidente de la no-disyunción, da lugar a Trisomías, que son las anomalías cromosómicas mejor conocidas. Diferentes factores ambientales pueden influir en el accidente cromosómico de la no-disyunción, pero de todos ellos el único bien documentado es el factor de la edad materna avanzada.

En el momento de la fecundación, la penetración del óvulo por dos espermatozoides conduce a un huevo triploide.

Durante las primeras divisiones del cigoto errores de segregación de un cromosoma en el curso de las primeras mitosis van a conducir a varios tipos de mosaicos.

Las *anomalías de la estructura* cromosómica son la resultante de roturas cromosómicas que afectan uno o varios cromosomas, seguido de reorganizaciones anormales de los mismos (traslocación, duplicación, etc.) (Tabla V).

El 90 % de las anomalías cromosómicas con manifestaciones en el fenotipo son anomalías de número cuyos progenitores presentan un cariotipo normal. El 5 % son transmisiones desequilibradas de una anomalía de estructura.

Los defectos cromosómicos se asocian a malformaciones congénitas múltiples tanto más graves cuanto mayor sea el balance genético (aneuploidías, triploidías, etc.) (Tabla VI).

**TABLA VI
FRECUENCIA DE LOS DIFERENTES TIPOS
DE ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS
HALLADAS EN ABORTOS ESPONTÁNEOS**

| <i>Anomalías numéricas</i> | |
|--------------------------------|---------------|
| Monosomías del cromosoma X | 15-20 |
| Monosomías autosómicas | excepcionales |
| Trisomías de un autosoma | 50-60 |
| Triploidías | 12-20 |
| Tetraploidías | 3-7 |
| Mosaicos | 0,5-4 |
| <i>Anomalías estructurales</i> | |
| | 3-6 |

La incorporación de las modernas técnicas de alta resolución cromosómica han permitido en los últimos años identificar un gran número de anomalías dentro de las que destacan los denominados síndromes de microdelección.

Enfermedades mendelianas o monogénicas

Son debidas a la mutación de un único gen, con gran afectación clínica. Existen actualmente catalogadas alrededor de

**TABLA V
EJEMPLOS DE ANOMALÍAS
CROMOSÓMICAS ESTRUCTURALES**

| Cariotipo | Comentarios |
|---------------------------|-------------------------------------|
| 46,XY,t(5; 10)(p13; q25) | Translocación recíproca 5/10 |
| 45,XX,t(13; 14)(p11; q11) | Fusión céntrica 13/14 |
| 46,XY,del(5)(25) | S. Cri du Chat (delección crom. 5) |
| 46,X,i(Xq) | Isocromosoma del Xq |
| 46,XX,dup(20)(p13p22) | Duplicación parcial crom. 20 |
| 46,XY,r(3)(p26-q29) | Anillo crom. 3 |
| 46,XY,inv(11)(p15q14) | Inversión pericéntrica del crom. 11 |

4.300 alteraciones diferentes, clasificándose en: autosómicas dominantes, autosómicas recesivas y ligadas al sexo (Tablas VII, VIII y IX). Las anomalías metabólicas congénitas o errores innatos del metabolismo son un grupo importante dentro de este capítulo de genopatías.

**TABLA VII
ENFERMEDADES AUTOSÓMICAS
DOMINANTES**

| Enfermedad | Frecuencia/1.000 nacimientos |
|------------------------------|------------------------------|
| Otosclerosis dominante | 3 |
| Hipercolesterolemia familiar | 2 |
| Riñón poliúístico | 1,0 |
| Exostosis múltiple | 0,5 |
| Corea de Huntington | 0,5 |
| Neurofibromatosis | 0,4 |
| Distrofia miotónica | 0,2 |
| Esferocitosis congénita | 0,1 |
| Esclerosis tuberosa | 0,1 |
| Poliposis | 0,1 |
| Ceguera dominante | 0,1 |
| Sorgera congénita dominante | 0,1 |
| Otras | 1,8 |
| Total | 10/1000 |

**TABLA VIII
ENFERMEDADES AUTOSÓMICAS RECESIVAS**

| Enfermedad | Frecuencia/1.000 nacimientos |
|----------------------------|------------------------------|
| Mucoviscidosis | 0,5 |
| Retraso mental recesivo | 0,5 |
| Ceguera congénita | 0,2 |
| Fenilcetonuria | 0,1 |
| Atrofia espinal muscular | 0,1 |
| Sordera congénita recesiva | 0,1 |
| Síndrome adrenogenital | 0,1 |
| Mucopolisacaridosis | 0,1 |
| Otras | 0,3 |
| Total | 2/1.000 |

Afectan al 1 % de la población y suponen aproximadamente del 5 al 10 % de las admisiones en los hospitales pediátricos. Es en estas enfermedades monogénicas donde los avances de la genética molecular han hecho su mayor contribución. Su identificación clínica puede considerarse básica, en orden a etiquetar de forma exacta la entidad que sufre un caso indi-

**TABLA IX
HERENCIA LIGADA AL CROMOSOMA X**

| Rasgo | Frecuencia R. Unido/10.000 varones |
|------------------------------|------------------------------------|
| Daltonismo | 800 |
| X frágil | 5 |
| Retraso mental no específico | 5 |
| Distrofia m. de Duchenne | 3 |
| Distrofia m. de Becker | 0,5 |
| Hemofilia A (factor VIII) | 2 |
| Hemofilia B (factor IX) | 0,3 |
| Ictiosis ligada al X | 2 |
| Agammaglobulinemia | 0,1 |

ce (tarea estrictamente pediátrica), para poder planificar el Diagnóstico Prenatal y el Consejo Genético.

Es mediante el Diagnóstico Prenatal y a través de sus múltiples técnicas (amniocentesis precoz, biopsia de vellosidades coriónicas, sexado fetal, funiculocentesis, etc.), que pueden actualmente diagnosticarse en la etapa prenatal mediante estudios citogenéticos, bioquímicos y/o ecográficos, más de 400 defectos incluidos en el «Catalog of Prenatally Conditions».

Enfermedades poligénicas o desórdenes multifactoriales

Estas enfermedades resultan de la integración de múltiples genes, siendo su herencia multifactorial. Es el grupo más común y el menos conocido de la patología genética. Supone el 25-50 % de las admisiones en los hospitales pediátricos, aproximadamente el 25-35 % de la mortalidad infantil, y, a causa de la cronicidad, muchas de ellas se encuentran en la población adulta.

Especial mención merecen las *Malformaciones Congénitas*, las cuales se conciben en el momento actual como alteraciones estructurales que están presentes al nacimiento, siendo la frecuencia de malformaciones mayores aisladas al nacer de 30 por mil. Es la causa del 20-30 % de las muertes neonatales, y supone el grupo de mayor interés pediátrico por su número y por

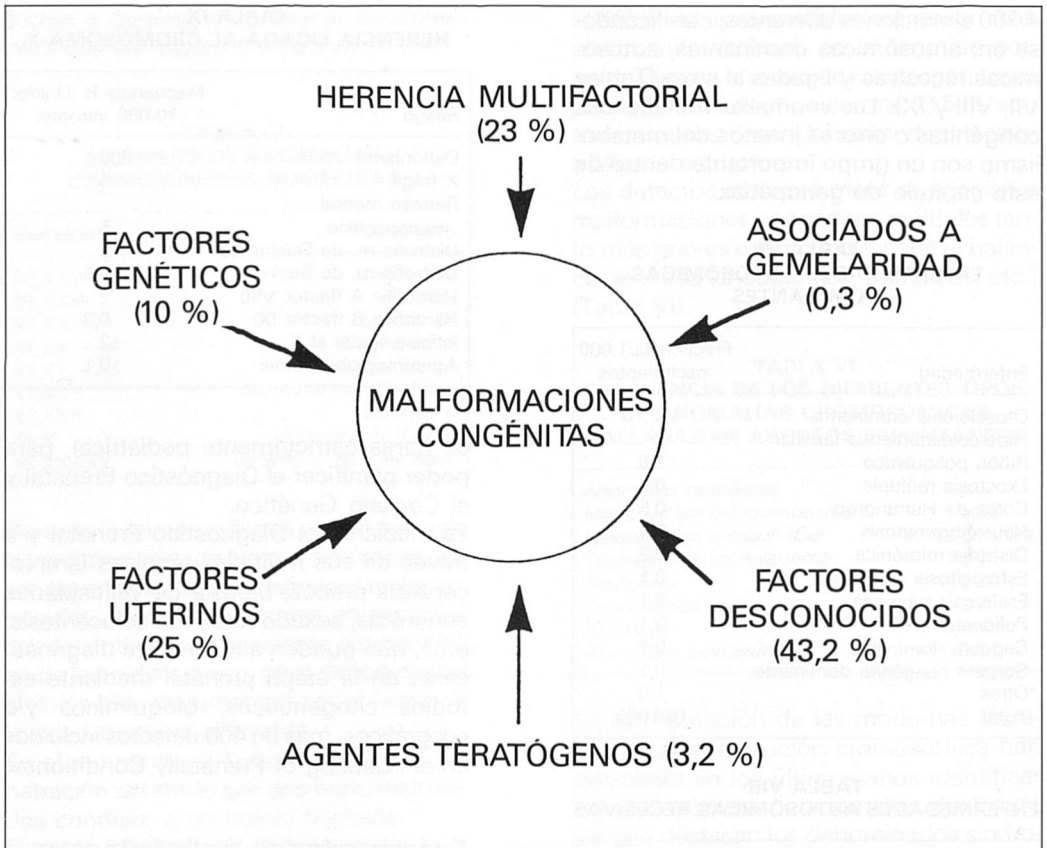


Gráfico 1

la supervivencia, ya que de aquí deriva predominantemente la mayor parte de la patología crónica de nuestros hospitales pediátricos.⁸

El conocimiento de su modo de transmisión es uno de los elementos esenciales para establecer el pronóstico de embarazos ulteriores y valorar la conducta a seguir. Para un gran número de malformaciones congénitas, su modo de transmisión o de aparición permanece desconocido. Para algunas, los factores genéticos son supuestos sin que su naturaleza pueda ser precisada (p. ej. los defectos de cierre del tubo neural, ciertas malformaciones cardíacas, etc.); para otras, su modo de aparición permanece desconocido y ningún aumento de riesgo de recurrencia ha sido puesto en evidencia. En la práctica, sólo

en algunas malformaciones congénitas, un diagnóstico orientado con la noción precisa de riesgo, podrá ser propuesto a la pareja a partir del comienzo del embarazo.⁹

En cuanto a su etiología, las malformaciones congénitas pueden obedecer a dos grandes categorías: factores genéticos o endógenos y factores ambientales o exógenos. Entre ambos grupos se sitúa un amplio apartado, en el que es preciso la interacción de factores hereditarios y ambientales (herencia multifactorial) (Graf. 1). Actualmente puede ser precisada la etiología de las malformaciones congénitas en un 60 % de los casos, pero permanece el restante 40 % sin etiología conocida. Los grandes progresos en genética humana y en teratología no han conseguido superar

este último capítulo, por lo menos hasta el momento.

Alteraciones genéticas de las células somáticas

En contraste a las tres categorías anteriores, en las que la anormalidad genética es encontrada en el ADN de todas las células del cuerpo, incluyendo las germinales, en este grupo, las alteraciones afectan sólo a las células somáticas específicas. El paradigma de estas enfermedades es el cáncer, en el cual el desarrollo de la malignidad es la consecuencia de mutación de genes que controlan el desarrollo celular. Dos tipos de genes parecen estar implicados: oncogenes y genes tumorales supresores (antioncogenes). Los oncogenes expresan su acción por intermedio de diversas oncoproteínas cuya estructura y mecanismo de actuación son cada vez mejor conocidas. Por el contrario, se desconoce todavía la función y formas de expresión de los antioncogenes.

Falta mencionar el grupo de enfermedades de etiología desconocida que erróneamente se asimilan a «no genéticas», cuando la experiencia de los últimos años demuestra que al descubrirse su etiología resultan ser en su mayoría de causa genética (p. ej. endocrinopatías, neuropatías, autoinmunopatías... en las que la respuesta del huésped a una agresión ambiental está claramente ligada a la existencia de marcadores genéticos).

Si desde el punto de vista cuantitativo, el centro de gravedad de la genética se ha desplazado hacia la infancia, no menos trascendente en este sentido ha sido la influencia metodológica científica actual. Las aplicaciones médicas de la biología molecular son enormes en este momento y se vislumbran ilimitadas en el futuro, pero paradójicamente, la primera consecuencia de estos avances ha sido una gran potenciación del valor de la clínica y más concretamente del pediatra como médico situado en primera línea de actuación.

El presente obliga a contemplar hasta qué punto la genética ha desbordado su primitivo propósito que consistía en explicar los fenómenos de la herencia en el sentido estricto de la palabra, hasta desembarcar en un campo infinitamente más dilatado, en el que descubrimos que el gen constituye para todos los seres vivos el privilegiado soporte donde convergen simultáneamente la historia del individuo, la de la especie y sin lugar a dudas la de la vida. Y el futuro se vislumbra como un prodigioso período gracias al creciente desarrollo de la técnica biológica. El conocimiento progresivo del genoma humano y la terapia génica, podrán modificar sin duda el patrimonio genético del individuo. Pero sin duda el centro de atención será el niño y la familia, y el pediatra habrá de asumir un importante rol en este equipo multidisciplinario, que gracias a los continuos progresos, va a hacer posible la prevención.

Bibliografía

1. Schriver ChR, Lloy JK. Genetic causes of deviant metabolism. What do we know? What can we do? En Lloyd JK, Schriver ChR. (eds.): Genetic and metabolic disease in pediatrics. London: Dutterworth Co, 1985; 1-8.
2. Baird PA, Anderson TW, Newcombe HB, Lowry RB. Genetic disorders in children and young adults: A population Study. Am J Hum Genet 1988; 42: 677-693.
3. Roberts DF, Chavez J, Dourt SDM. The genetic component in child mortality. Arch Dis Child 1970; 45: 33-38.
4. Carter CO. Changing patterns in the causes of death at the Hospital for sick children. Great Ormond St J 1956; 11: 65-68.
5. Hall JG, Powers EK, Mallvaine RT, Ean VH. The frequency and financial burden of genetic disease in a pediatric hospital. Am J Med Genet 1978; 1: 417-436.
6. Scriver CR, Neal JL, Safimer R, Clowd. The frequency of genetic disease and congenital malformation among patients in a pediatric hospital. Care Med Assoc J 1973; 108: 1.111-1.115.
7. Edwards JH. The importance of genetic diseases and the need for prevention. Phil Trans R - Soc Lond. B 1988; 319: 211-227.
8. McKusick VA. Mendelian inheritance in man. 8to. Ed University Prep Baltimore, 1988.
9. Delgado A. Embrinopatías y fetopatías. Medicina 1987; 79: 21-40.