

Propuesta de protocolo de estudio en casos de consanguinidad. Factor de malformaciones congénitas en pediatría y estomatología

Motion study protocol in cases of consanguinity.
Factor congenital malformations in pediatrics and dentistry

Resumen

Es importante el estudio de alteraciones genéticas y/o congénitas secundarias a la consanguinidad considerada su incidencia elevada en poblaciones mexicanas, principalmente pequeñas y aisladas, o dependiendo de grupos específicos raciales como italianos, libaneses, popolocas, menonitas, donde el índice de consanguinidad es muy alto. Se presentan dos alteraciones genéticas secundarias a consanguinidad como es el Albinismo y Síndrome de Cockayne, entre muchas alteraciones existentes. Se propone un Protocolo de Estudio en este tipo de padecimientos genéticos secundarios a consanguinidad, debido a la frecuencia con la que se han observado alteraciones genéticas autosómicas recesivas como son las alteraciones metabólicas que existen en nuestro país, especialmente en comunidades pequeñas y alejadas de la población en general, que dan como consecuencia factores epidemiológicos genéticos de riesgo importantes para la alteración de la herencia de algunos grupos étnicos mexicanos y su evolución.

Abstract

It has been considered important the genetic and congenital alteration studies due to consanguinity. It has been observed a high impact in specific mexican population, mainly at small towns or specific racial groups as italian, lebanese, popoloca and menonita groups, where consanguinity incidence is considered to increase. Two genetic diseases due to consanguinity are reported in this study, Albinism and Cockayne Syndrome among many other known alterations. A clinical trial is proposed in these specific diseases due to consanguinity due to recessive alterations as inborn error of metabolism, reported in Mexico. Especially in small population towns where epidemiologic and genetic factors are found due to evolution of some specific mexican ethnic groups.

Descriptor: Malformaciones congénitas, consanguinidad, protocolo para odontología

Keyword: Congenital malformations, consanguinity, dental protocol

Juan Manuel Aparicio Rodríguez*
Maricruz Gutiérrez Brito**
María de Lourdes Hurtado Hernández***
Margarita Barrientos Pérez****
Enrique Huizil Muñoz*****

*Departamento de Genética HNP. Autor responsable

**Departamento de Epidemiología HNP

***Departamento de Citogenética HNP

****Departamento de Endocrinología HNP

*****Departamento de Estomatología FEBUAP

HOSPITAL PARA EL NIÑO POBLANO
BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

Aparicio, R.J.M., Gutiérrez, B.M., Hurtado, H.M.L., Barrientos, P.M., Huizil, M.E.
Propuesta de protocolo de estudio en casos de consanguinidad. Factor etiológico
de malformaciones congénitas en pediatría y estomatología. Oral Año 15.
Núm. 48. 2014. 1123-1127

Recibido: Junio, 2013. Aceptado: Enero, 2014.

Oral. Año 15 No. 48, Agosto, 2014.

Introducción

El estudio de las alteraciones genéticas constituye actualmente una parte importante en el área de la salud médica, pediátrica y estomatológica humana sobre lo que se desconocen aún varios factores que intervienen en su etiología; pero a los que cada vez se dedica mayor atención en el área de la medicina. La consanguinidad se ha asociado frecuentemente a defectos de nacimiento, lo cual ha adquirido mayor importancia en el campo de la Salud Pública y la Epidemiología ya que por un lado su contribución a la morbi-mortalidad infantil ha aumentado siendo considerada de tal importancia como lo es la desnutrición o enfermedades infecciosas.

En México se estableció en 1978 el "Registro y Vigilancia Epidemiológica de las Malformaciones Congénitas Externas (RYVEMCE)", que genera programas de información preventiva dirigidas a la población en riesgo^{1,2,3,4,5,6,7}.

Actualmente se ha creado el INFOGEN en el Distrito Federal, como centro para la captación y estadística de todo tipo de malformaciones congénitas y alteraciones genéticas en la República Mexicana.

En México la prevalencia de malformaciones congénitas

(MC) y/o genéticas de acuerdo al RYVEMCE, se estima de 2.76%⁷, cifras acordes con otros estudios en Latinoamérica^{8,9}. Los reportes han estimado que el 10% de todos los nacimientos anuales en México presentan algún defecto al momento del nacimiento, la trascendencia del problema se puede enfocar además de la frecuencia en términos de sufrimiento y de costo. Lo atención y el tratamiento de las MC van a representar un costo directo para la familia y un costo indirecto para el Estado, algunos de estos defectos requieren atención especial, o veces por períodos prolongados y en ocasiones toda la vida, se ha considerado que en México uno de cada cincuenta recién nacidos vivos y uno de cada nueve nacidos muertos presentan una o más malformaciones mayores o menores⁷, cursan con invalidez parcial o total hasta la vida adulta y tienen una repercusión social que debe de valorarse en todos aspectos.

Aproximadamente en el 60 al 70% de las alteraciones congénitas, no se conoce una causa definida. Las causas identificadas son: alteraciones cromosómicas 3-5%, mutaciones genéticas por consanguinidad 20%^{10,11,12,13,14,15,16} (Figuras 1, 2, 3, 4, 5, 6) agentes ambientales, radiaciones 1%, infecciones 2-3%, drogas y agentes químicos 2-3% y por alteraciones metabólicas 1-3%.

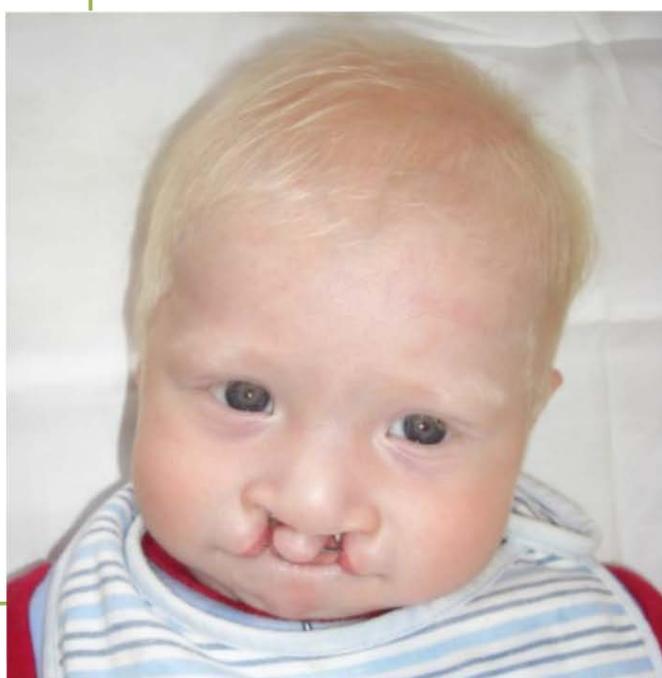


Figura 1.
Paciente masculino con albinismo óculo cutáneo. Presenta como variabilidad labio y paladar hendido bilaterol.



Figuras 2A.
Paciente con
albinismo
tirosinemia
positivo, frente.



Figuras 2B.
Perfil donde se
observa hipoplasia
del maxilar inferior.



Figura 3.
Reunión multidisciplinario anual de Estomatología, Pediatría, Nutrición y Genética con pacientes diagnosticados con albinismo.



Figura 4.
Pacientes (hermanos) con síndrome de Cockayne, con datos clínicos principalmente de envejecimiento precoz, alteraciones dermatológicas, oftalmológicas y estomatológicas.



Figura 5.
Pacientes con síndrome de Cockayne. A. Paciente femenino con Xerodermia Pigmentosa y alteración oftalmológica. B. Paciente masculino con sensibilidad de la piel, retinitis pigmentaria y pérdida de órganos dentarios (edentulosis parciales).

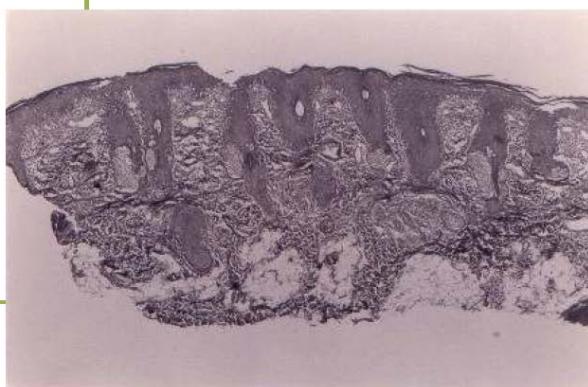


Figura 6.
Biopsia de piel de uno de los pacientes con síndrome de Cockayne con daño de la epidermis y dermis por exposición a los rayos ultravioleta del sol.

Proyecto de estudio de alteraciones genéticas por consanguinidad.

Los proyectos de investigación que se realicen en poblaciones donde existan alteraciones autosómica recesivas (AR) por consanguinidad deberán de estar bien fundamentados. Se anexa a continuación un proyecto realizado en el Hospital para el Niño Poblano que puede ser utilizado en Instituciones de Salud como medida de estudio y se presentan como ejemplo dos patologías genéticas AR (albinismo y síndrome de Cokayne) secundarias a consanguinidad. (Figuras 1, 2, 3, 4, 5, 6)

1. Antecedentes generales y específicos.

Las alteraciones genéticas son consideradas como aquellos defectos en el patrón hereditario, que pueden afectar a cualquier órgano, tejido o sistema, resultante de un proceso del desarrollo intrínsecamente anormal y que puede acompañarse de alteraciones funcionales y/o metabólicas.

Los verdaderos factores etiológicos presentes en varias alteraciones donde existen procesos metabólicos son los antecedentes hereditarios y factores como la consanguinidad, los cuales pueden ser decisivos o sólo contribuir a la aparición de una

enfermedad metabólica específica. La mayoría de las alteraciones metabólicas son de etiología desconocida y, a consecuencia de ello, la clasificación está basada principalmente en estudios cromosómicos (cariotipo), tamiz metabólico temprano y de las características clínicas fenotípicas.

Existen varios tipos de anomalías en los procesos metabólicos como son el albinismo, síndrome de envejecimiento precoz, etc, con relación a alteraciones bioquímicas y procesos metabólicos disfuncionales, principalmente. La naturaleza de las anomalías depende, en gran parte de la afectación en la capa embrionaria y de los factores enzimáticos dañados. La frecuencia con que puede presentarse una alteración autosómica recesiva, depende de los antecedentes heredofamiliares, grado de consanguinidad, forma de herencia y otras leyes de probabilidad.

2. Justificación.

Debido a la frecuencia con la que se han observado alteraciones genéticas AR con relación a la consanguinidad, como son las alteraciones metabólicas que existen en nuestro país, especialmente en comunidades pequeñas y alejadas de la población en general, que dan como consecuencia factores epidemiológicos genéticos de riesgo importantes para la alteración de la herencia de algunos grupos étnicos y su evolución.

3. Planteamiento del problema.

La consanguinidad es uno de los factores etiológicos más importantes con relación a las alteraciones metabólicas, que constituyen un grupo de enfermedades cuyo tratamiento y rehabilitación puede ser muy variable, lo cual no siempre tiene una buena evolución, que puede ser crónico y lo mayoría de veces da como consecuencia secuelas sociales y psicológicas con un alto costo para la familia y el estado.

4. Objetivos.

4.1. General:

Estimar la prevalencia en la localidad de estudio del índice de consanguinidad.

4.2. Específicos:

- Medir el grado de consanguinidad en la población de estudio.
- Identificar los padecimientos crónicos más frecuentemente asociados con alteraciones genéticas.
- Contribuir al conocimiento e identificación de los factores genéticos, ambientales y aquellos asociados al estilo de vida.
- Proporcionar consejo genético a la población afectada.
- Definir estrategias de prevención hereditaria.

5. Diseño de la investigación.

5.1. Metodología:

El estudio se llevó a cabo en poblaciones y consiste en la revisión de las familias afectadas genéticamente. La recolección de datos se realiza por medio de una historia clínica específica para este estudio obteniendo la información de manera directa (Tabla A anexa al final del artículo).

- Alteración clínica que presenta.
- Características principales.
- Alteraciones dermatológicas.

5.2. Tipo de estudio:

Puede ser un estudio descriptivo (encuesta), observacional, prospectivo, transversal, por el objetivo es considerado de impacto.

5.3. Ubicación espacio-tiempo:

El estudio se debe realizar en una determinada población afectada.

5.4. Universo de trabajo:

Lo constituyen todas las familias de los pacientes, se divide en dos grupos:

- 1) Pacientes que dentro de sus antecedentes heredofamiliares existe consanguinidad positiva.
- 2) Pacientes que no tengan dentro de sus antecedentes heredofamiliares datos de consanguinidad, sin embargo los datos genéticos sean positivos de alteraciones autosómicas recesivas en sus antecesores.

5.5. Delimitación de la muestra:

Para definir el tamaño de la población participante en el estudio se requiere inicialmente efectuar un estudio descriptivo con el objeto de determinar las características de las familias, posteriormente se realizará mediante un muestreo aleatorio estratificado el estudio comparativo de costo-beneficio.

5.5.1. Criterios de inclusión:

Para los propósitos del estudio, se incluirán todos aquellos pacientes que consignen las siguientes variables:

- Edad (sin grupo de edad específico).
- Sexo (ambos sexos).
- Lugar de nacimiento.
- Grado de consanguinidad o,
- Antecedentes heredofamiliares positivos de alteraciones recesivas.
- Complicaciones sistémicas o morfológicas agregadas.

5.5.2. Criterios de exclusión:

Se excluirán todos aquellos pacientes que:

- Tengan malformaciones congénitas sin asociación a consanguinidad.
- Tengan diagnósticos genéticos o recesivos no especificados.

5.6. Condiciones éticas:

La realización del estudio se llevará a cabo de acuerdo a las políticas y lineamientos establecidos por la comisión de bioética del Hospital encargado del estudio y la Secretaría de Salubridad y Asistencia.

5.7. Tratamiento estadístico de datos:

El análisis de los datos se realizará con estadísticas descriptivas y medidas de tendencia central, los datos se van a concentrar en una base de datos en programa de computación.

5.8. Recursos:

- Materiales: Estudios de laboratorio y gabinete.
- Humanos: Personal involucrado en el estudio.
- Financieros: El costo de transporte y estudios que amerite.

5.9 Procedimientos:

- Se aplicará la encuesta a cada uno de las familias con pacientes que tengan consanguinidad positiva, haciendo un rastreo casa por casa.
- A los casos positivos detectados se les realizarán historia clínica de genética y estudios de laboratorio:

- a.- Tamiz metabólico.
- b.- Biopsia de piel.

Dos casos clínicos de alteraciones genéticas asociadas a consanguinidad con crecimiento anormal y alteraciones estomatológicas con un tipo de herencia AR, que pueden ser estudiados utilizando el formato de protocolo mencionado anteriormente en este trabajo.

Albinismo

El albinismo^{10,11,12} (Figuras 1, 2, 3) óculo-cutáneo es debido a genes mutantes autosómicos de efecto AR y puesto que para manifestarse exige doble dosis, si los genes están en los autosomas, el genotipo de un individuo afectado con albinismo será del padre y de la madre, así cuando los albinos procrean, cuando exista consanguinidad positiva y dependerá de la alteración bioquímica de la tirosinasa, que es el proceso metabólico más importante en el albinismo, que podrá variar con relación al riesgo de tener un hijo afectado.

Existen formas diferentes de albinismo (Figuras 1, 2, 3) como el albinismo óculo-cutáneo^{11,12}, al que se denomina mutante amarillo, los afectados muestran albinismo generalizado al nacimiento y a los dos años aunque presente el nistagmo que nos habla de la persistencia del albinismo ocular, la piel se ha pigmentado normalmente y el pelo se ha hecho de color amarillo.

Existen entonces tres tipos de albinismo o considerar:

1. Albinismo tirosina negativo.
2. Albinismo tirosina positivo.
3. Mutante amarillo.

Algunas formas de albinismo pueden presentarse como la única alteración hereditaria evidente. Otras se presentan como parte de un problema genético mucho más complejo aunado a síndromes genéticos con/sin malformaciones, como labio y paladar hendido. (Figura 1)

Bibliografía

- 1.-Pinlo-Cisternas, J. La genética humana en Odontología. Algo superfluo o algo fundamental. *ADM* 1979; (36) 5:561-5.
- 2.-Molina, J., Galindo, S., Padilla, B. y cols. *Malformaciones Genéticas*. PO 1984; (5) 5:32-3.
- 3.-Gorlin, R. *Thomas F. Patología Oral*. Salvat 1985; 123-5, 135-43, 151-4, 170-11.
- 4.-Shaffer, W., Levy, B. *Tratado de Patología bucal*. Edit Interamericana México 1987; (1):3-11.
- 5.-Goodfroy, P. *Frecuencia de malformaciones congénitas en seres humanos*. *Clin Pediatr Nort*. 1980; (5): 123-33.
- 6.-Molina, J., Galindo, S., Padilla, B. y cols. *Malformaciones Genéticas. La boca y la medicina*. 1984;(5):35-41.
- 7.-Mutchnik, O., Lisick, R., Bobinski, V. *Programa mexicano de "Registro y vigilancia epidemiológica de malformaciones congénitas externas*. Salud Pub de Mex 1988; 30(1):88-100.
- 8.-Castilla, E.F., Mutchnik, O., Paz, J., Muñoz, E., Gelman, Z. *Estudio Latinoamericano sobre malformaciones congénitas*. Bol Of Sanit Panam 1974; 494-501.
- 9.-Penchaszadeh, V.B. *Frequency and characteristics of birth defects in Venezuela*. *Am J Med Genet* 1979; 3:359.
- 10.-Summer, G.S. *Albinism: classification, clinical characteristics, and recent findings*. *Optom Vis Sci*. 2009;86:659-662.
- 11.-Hutton, S.M. RA de Spritz (el marzo de 2008). "Un estudio genético comprensivo del albinismo ocular recesivo autosómico en pacientes caucásicas". Invited. *Ophthalmol. Vis. Sci.* 49 (3): 86872.
- 12.-E. Nettleship. En algunas enfermedades hereditarias del ojo. *Transacciones de los socios-dos oftalmológicos del Reino Unido*, 1908-1909, 29: 57-198.
- 13.-Nance, M., Beery, S. *Cockayne syndrome: review of 140 cases*. *Am J Med Genet* 1992; 42: 68-4.
- 14.-Aparicio-Rodríguez, J.M., Barrientos-Pérez, M., García-Valdés, J., Trejo-Olvera, H. *Síndrome de Cockayne: Informe de 6 pacientes en 2 familias*. *Salud Pub Infant Mex* 1995; 52: 304-9.
- 15.-Aparicio-Rodríguez, J.M., Barrientos-Pérez, M., Gutiérrez-Brito, M., García-Valdés, J., Trejo-Olvera, H. *Factores no genéticos con relación al síndrome de Cockayne. Influye la radioactividad al igual que la consanguinidad en su desarrollo*. *Salud UPAEP* 1996; 3 (6): 3-9.
- 16.-Cockayne, E.A. *Dwarfism with retinal atrophy and deafness*. *Arch Dis Child* 1936; 21: 52-4.

Síndrome de Cockayne

En 1936 Cockayne¹⁶ (Figuras 4, 5, 6) fue el primero en describirlo; es de herencia autosómica recesiva, se ha asociado a consanguinidad y cursa con disfunción neurológica progresivo. Sólo 140 casos han sido reportados en todo el mundo^{13,14,15,16}. Con un predominio masculino de 3/1.

Manifestaciones clínicas: a)enanismo caquético; b)envejecimiento prematuro; c)deficiencia mental; d)microcefalia; e)calcificaciones intracraneales; f)alteraciones neurológicas; g)anormalidades pigmentarias retinianas; h)sordera sensitivo-nerviosa (Figuras 4, 5) foto sensibilidad. (Figura 6)

Facies: La falta de grasa facial subcutánea particularmente de las mejillas, causa prominencia de los huesos faciales. Existe microcefalia, ojos hundidos, nariz delgada que dan al paciente un aspecto de pójoro. (Figuras 4, 5)

Piel: Foto sensibilidad, aparece dermatitis hacia el segundo año de vida en regiones expuestas al sol con una disposición en mariposa sobre la cara. Hay disminución de cabello y de cejas (Figuras 4, 5, 6)

Ojos: Hay enoftalmos, atrofia óptica. En adolescentes se desarrollan cataratos. Con menor frecuencia se observó distrofia corneal, nistagmos y fotofobia.

Tabla A.

ENCUESTA PARA LA DETECCIÓN DE CASOS SECUNDARIOS A CONSANGUINIDAD.

- 1.-NOMBRE DEL RESPONSABLE DE LA FAMILIA: _____
- 2.-EDAD: _____
- 3.-DOMICILIO: _____
- 4.-LUGAR DE NACIMIENTO: _____
- 5.-NÚMERO DE INTEGRANTES DE LA FAMILIA: VIVOS _____ MUERTOS _____
- 6.-ALGUNA PERSONA DE LAS QUE VIVE AQUÍ TIENE ALTERACIONES Y/O MALFORMACIONES. _____
- 7.-SI HAY UNA PERSONA ASÍ, CÚAL ES SU EDAD _____ SEXO _____
NOMBRE _____
- 8.-A QUÉ ESCUELA VA: _____
- 9.-AÑO ESCOLAR QUE CURSA: _____
- 10.-LUGAR DE TRABAJO: _____
- 11.-EXISTEN ANTECEDENTES DE MATRIMONIOS ENTRE FAMILIARES: _____