

42
25



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN

ASESORAMIENTO GENETICO EN EL
SINDROME NEFROTICO CONGENITO

TESIS DE LICENCIATURA
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA
P R E S E N T A
BLANCA ANGELICA MENDOZA FARIAS

ASESOR: M. en C. SANDRA DIAZ BARRIGA ARCEO

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEX. 1999

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

230104



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLÁN

DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
PRESENTE

ATN: Q. Ma. del Carmen García Mijarès
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la TESIS

Asesoramiento Genético en el Síndrome Nefrótico
Congénito.

que presenta la pasante: Blanca Angélica Mendoza Farías.
con número de cuenta. 9057003-0 para obtener el TITULO de:
Química Farmacéutica Bióloga

Considerando que dicha tesis reúne los requisitos necesarios para ser discutida en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO

ATENTAMENTE.

"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"

Cuautitlán Izcalli, Edo de Méx., a 8 de Julio de 199 98.

PRESIDENTE

Dra. Gilda Flores Rosales

VOCAL

Q.F.B. Ma. Eugenia R. Posada Galarza

SECRETARIO

M. en C. Sandra Díaz Barriga Arceo

PRIMER SUPLENTE

Q.F.B. Ma. Esther Revuelta Miranda

SEGUNDO SUPLENTE

Dr. Francisco López Mejía

Agradecimientos:

Antes que nada quiero darle las gracias a mi madre por darme la vida, ya que por ella estoy aquí. Por su ejemplo de mujer luchadora. Por su cariño, sus consejos y su apoyo incondicional en los momentos mas difíciles. Por tu cariño y por todo lo demás gracias mamá.

Quiero agradecer también a mis tías Sara, Consuelo y a mi abuelita Lucha, por estar conmigo en el transcurso de mi vida, por apoyarme y demostrarme su interés y cariño.

A mis hermanas Martha, Norma, Dora, Consuelo y Socorro les agradezco su compañía y sus palabras de aliento para seguir adelante. Así mismo a mis hermanos Miguel y Jesús por ser como son conmigo.

A mi papá quiero agradecerle su ejemplo y sus consejos ya que influyeron mucho para que yo tomara la decisión de seguir una carrera profesional.

Y a Pablo mi esposo que durante toda la carrera me apoyo en todas las desiciones que tomé, me impulso para tratar de ser mejor en todos los aspectos de mi vida y siempre estuvo conmigo. Por todo lo compartido gracias.

A la maestra Sandra Díaz Barriga mi asesora de tesis a quien admiro muchísimo tanto como profesora así como persona, quiero agradecerle su enseñanza, su apoyo para la elaboración de esta tesis y sobre todo su paciencia.

Agradezco al Dr. Mario Matos por su colaboración en la realización de esta tesis.

A todos los profesores que durante la carrera compartieron conmigo sus conocimientos para mi formación académica.

Y a la F. E. S. - Cuautitlán UNAM por haberme dado la oportunidad de integrarme a ella. Gracias.

Indice general.

- Índice de figuras.....	III
- Índice de cuadros.....	IV
- Resumen.....	V
- Abreviaturas.....	VI
1. Objetivos.....	1
2. Introducción.....	2
3. Generalidades.....	4
3.1. Asesoramiento Genético.....	4
3.1.1. Definición.....	4
3.1.2. Indicaciones.....	6
3.1.3. Proceso de asesoramiento.....	8
3.1.4. Probabilidad de recurrencia.....	11
3.1.5. Soluciones posibles.....	12
3.1.6. Detección de portadores.....	12
3.1.7. Aspectos psicológicos.....	14
3.2. Morfología normal del riñón.....	16
3.3. Síndrome Nefrótico Congénito.....	25
3.3.1. Descripción.....	25
3.3.2. Clasificación.....	25
3.3.3. Pronóstico.....	31
3.3.4. Tratamiento.....	31
3.3.5. Manejo de la CCPD después de la nefrectomía.....	36
3.3.6. Nutrición.....	37

3.3.7. Medicación adicional.....	38
3.3.8. Transplante renal.....	39
3.3.9. Genética de la enfermedad.....	40
3.3.10. Análisis de ligamiento.....	42
3.4. Diagnóstico en el síndrome nefrótico congénito.....	44
3.4.1. Diagnóstico clínico.....	44
3.4.2. Diagnóstico prenatal.....	44
3.4.3. Amniocentesis.....	45
3.4.4. Alfa-fetoproteína.....	49
3.4.5. Diagnóstico de portadores.....	54
4. Metodología.....	57
5. Resultados y discusión.....	61
6. Conclusiones	67
7. Glosario.....	68
8. Bibliografía.....	74

Índice de figuras

1. Corte esquemático de riñón.....	17
2. Localización cortical y medular de los componentes..... de la nefrona.	20
3. Corpúsculo de Malpighi.....	22
4. Ultraestructura del glomérulo.....	23
5. Cromosoma 19.....	41
6. Esquematación gráfica del procedimiento de la técnica..... de amniocentésis.	46
7. Fotografía de la punción transabdominal en la técnica..... de la amniocentésis.	49
8. Pasos de la metodología.....	58
9. Arbol genealógico de la pareja índice.....	65

Índice de cuadros

1. *Factores que causan malformaciones genéticas*..... 8
2. *Padecimientos recesivos ligados al cromosoma X*..... 14
3. *Clasificación de las enfermedades renales en el primer*..... 28
año de vida.
4. *Tratamiento recomendado*..... 34
para el Síndrome Nefrótico Congénito.
5. *Cuadro de Punnett para el modo de herencia autosómica*..... 40
recesiva, contemplando la probabilidad del 25% de tener un hijo afectado.
6. *Cuadro en el que se muestran los estudios que se*..... 47
realizan en el procedimiento de la amniocentesis, tanto a las células como al sobrenadante.
7. *Condiciones tanto maternas como fetales en las*..... 50
que se puede elevar o la alfa-fetoproteína.

RESUMEN

En el presente trabajo, se proporcionó asesoramiento genético a una pareja con una niña que falleció a causa del síndrome nefrótico congénito (SNC). La pareja, que fue diagnosticada en el Centro Médico La Raza, tenía al momento de la gestación 25 y 23 años, padre y madre, respectivamente.

Para poder proporcionar el asesoramiento adecuado a la pareja, se les aplicó un cuestionario para obtener los antecedentes heredo-familiares. Este cuestionario contiene algunas de las preguntas más usuales de una historia clínica, pero fueron seleccionadas de manera específica para el caso que se estaba tratando. Además, con esta información se procedió a la elaboración de su árbol genealógico.

Se realizó también, una amplia revisión bibliográfica sobre el tema, para proporcionar una información actualizada sobre la clasificación, evolución y tratamiento de la enfermedad y las posibilidades del diagnóstico prenatal en el SNC.

Los progenitores fueron informados de que el SNC está clasificado de acuerdo a la edad de aparición de la enfermedad, sus causas y las alteraciones histopatológicas que se observan en el glomérulo renal. Dentro de todos esos tipos de SNC el síndrome nefrótico tipo finlandés (SNF) y el síndrome nefrótico con esclerosis mesangial difusa tienen una gran importancia en el conocimiento de la enfermedad. El primero, porque es la forma más conocida del síndrome nefrótico congénito y del cual se han realizado múltiples estudios en todas las áreas para su entendimiento e incluso ya se tiene la localización del gen que lo produce en el cromosoma 19. La importancia del síndrome nefrótico con esclerosis mesangial difusa radica en el hecho de que esta es la forma en la que se presenta la

enfermedad en México. Dada la baja incidencia de ésta enfermedad, en nuestra población, se conoce muy poco sobre su etiología y se brinda escaso asesoramiento a los padres de niños afectados.

Se les informó a los padres que debido a que no existen antecedentes de la enfermedad en sus genealogías, a la baja incidencia de la enfermedad en el país y a que se desconoce el marcador genético de esta variante de la enfermedad, no se pudo determinar si ellos son portadores sanos del gen que condiciona el SNC con esclerosis mesangial difusa, mas sin embargo ahora cuentan con un panorama menos incierto al poder realizar en la mujer el diagnóstico prenatal de la enfermedad y estan concientes del tipo de tratamiento y expectativas para los niños que nacen afectados por la enfermedad.

Abreviaturas

AFP. Alfa-fetoproteína.

AT III. Antitrombina III.

CCPD. Continua diálisis cíclicas peritoneales.

GFR Porcentaje de filtración glomerular.

Ig. Inmunoglobulina.

IgG. Inmunoglobulina G.

SN. Síndrome nefrótico.

SNC. Síndrome Nefrótico Congénito.

SNF. Síndrome Nefrótico tipo Finlandés.

PCR. Reacción en cadena de la polimerasa.

PTT. Tiempo de tromboplastina parcial.

RDA. Asignación de la dieta recomendada, (Recommended dietary allowance).

TSH. Hormona estimulante de la tiroides.

TT. Tiempo de trombina.

UI. Unidades Internacionales.

1

Objetivos

OBJETIVO GENERAL:

- Proporcionar asesoramiento genético a la pareja con el caso índice de Síndrome Nefrótico Congénito.

OBJETIVOS PARTICULARES:

- Realizar una investigación documental completa acerca del Síndrome Nefrótico Congénito, con la finalidad de disponer de un texto que nos determine el estado actual de la enfermedad.
- Buscar a una pareja con antecedentes de éste síndrome y establecer su historial clínico-genético.

2

Introducción

En la actualidad se han detectado muchas enfermedades genéticas que anteriormente no se podían diagnosticar como tales, esto es debido al avance innovador de la ingeniería genética, mediante la cual se puede hacer análisis de ADN ya sea directo o indirecto (análisis de ligamiento), amplificando el material genético mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa. (Barrera Saldaña, 1993). Entre los tantos genes mórbidos que se han podido localizar dentro de los cromosomas está el gen del síndrome nefrótico congénito tipo finlandés, que se ha detectado por medio del análisis de ligamiento encontrando varios marcadores ligados, y utilizando a varias familias informativas, así pues, el gen fue localizado en el brazo largo del cromosoma 19 en el locus 19q12-q13.1. (Fuchshuber, 1996; Kestilä, 1994). El síndrome nefrótico congénito (SNC) tiene variantes en cuanto a sus manifestaciones clínicas así como a su origen genético. Se ha encontrado en varias partes del mundo y con mayor frecuencia en Finlandia; donde más se ha estudiado, tanto desde el punto de vista clínico, como genético, en México se ha encontrado una variante de la enfermedad (igualmente grave). Ambas enfermedades se caracterizan por presentar antes de los tres primeros meses de vida proteinuria masiva acompañadas por edema y que desgraciadamente su desenlace, por lo regular es fatal, por las diversas complicaciones que se presentan.

Hoy en día se puede dar a los pacientes una mejor calidad de vida y un mejor pronóstico, gracias a una alimentación alta en proteínas y calorías e infusión de albúmina. (Holmberg, 1995). En México es reciente el hallazgo de la enfermedad y el tipo que se ha encontrado viene acompañado con esclerosis mesangial difusa, no habiendo reportado la etiología, por tal motivo se dice que es una enfermedad idiopática y como se han presentado pocos casos, no ha sido posible un estudio extenso. (Matos, 1994).

Ya que en la mayoría de los casos (hasta hace poco) el paciente muere a los pocos meses, se precisa que los padres tengan asesoramiento genético y si el diagnóstico es SNC se puede precisar la probabilidad de que se tenga nuevamente un hijo afectado, en caso de que sea una entidad autosómica recesiva, la probabilidad es de 25 % de tener un hijo con la enfermedad.

Y al embarazarse se puede recurrir al diagnóstico prenatal que se basa en la determinación de la alfa-fetoproteína por medio de la amniocentesis. Y así tomar la mejor decisión. (Milunsky, 1977; Morris, 1995).

No se conoce con certeza el problema bioquímico de la enfermedad, pero se cree que se debe a alteraciones en la membrana basal, para saber con mayor precisión la falla en el glomérulo, es necesario conocer exactamente al gen mutante y saber para que proteína codifica (Fuchshuber, 1996; Kestiä, 1994). En esta época, la genética avanza a pasos agigantados en todas sus ramas y no es de sorprender que en un futuro cercano, muchas enfermedades como ésta, que actualmente tienen mal pronóstico, puedan manejarse directamente por medio de la terapia génica y que los pacientes puedan llevar una vida completamente normal.

Generalidades

3.1. ASESORAMIENTO GENETICO.

3.1.1. Definición.

El asesoramiento genético es un proceso de comunicación relacionado con problemas de salud humana, que se generan cuando se detecta una enfermedad hereditaria en una familia (Guizar, 1994; Penchaszadeh, 1993). Consiste en informar a la pareja de los riesgos genéticos a los que está expuesta y ofrecer las distintas opciones disponibles para enfrentar ese riesgo. Cuando la pareja ya tiene un hijo afectado, se procurará que comprenda la causa del problema y conozca los riesgos de repetición en futuros embarazos (Penchaszadeh, 1993).

Sin pretender interferir con la autonomía reproductiva de la pareja, el asesoramiento genético procura que las decisiones reproductivas estén basadas en el conocimiento de los riesgos y no en ideas erróneas y mal fundadas.

El asesoramiento genético es un servicio de salud a las personas y no debe tener objetivos poblacionales o eugenésicos.

Simplemente atiende el derecho de toda pareja de estar informada sobre sus riesgos genéticos, particularmente si ya ha tenido un hijo afectado. Es decir capacita a la pareja, para decidir cual de las diferentes opciones reproductivas es la que más se ajusta a su realidad y sus intereses. Abstenerse de tener más hijos, considerar la adopción, correr los riesgos, recurrir al diagnóstico prenatal, etc. (Penchaszadeh, 1993).

La labor de asesoramiento consiste en proporcionar a la pareja adecuada información sobre el curso, evolución y pronóstico del padecimiento o la malformación, así como en establecer en forma clara, cuales son los riesgos de su aparición o recurrencia. Además, debe proporcionarse la información sobre si el padecimiento es diagnosticable tempranamente in útero(Salamanca, 1990).

En el asesoramiento, como paso inicial, se debe precisar, y confirmar el diagnóstico para lo cual se elabora el árbol genealógico con una anamnesis completa, se practica la valoración clínica cuidadosa, se solicitan los exámenes generales de laboratorio y gabinete y se practican las pruebas apropiadas de alta especialización, tales como el cariotipo por técnicas de bandas, las pruebas de tamiz metabólico y la cromatografía de gases, determinaciones enzimáticas y pruebas bioquímicas, y las metodologías del ADN recombinante o de ingeniería genética (Salamanca, 1990).

Al establecer el diagnóstico, deben descartarse los factores ambientales teratogénicos para lo cual también se hace necesario practicar pruebas de laboratorio y gabinete.

Deben tomarse en cuenta los fenómenos genéticos del pleiotropismo, la expresividad variable, la edad de aparición y la heterogeneidad genética. Un diagnóstico equivocado lleva a una valoración errónea de los riesgos. (Salamanca, 1990).

Después de tener el diagnóstico se toman en cuenta los siguientes aspectos para ayudar al paciente y a su familia:

- 1) Entender los mecanismos hereditarios por los cuales se produce el padecimiento y el riesgo de recurrencia en pacientes específicos.
- 2) Conocer diversas opciones encaminadas a evitar la recurrencia.

- 3) Elegir el curso de la acción que el consultante o los consultantes consideren apropiado de acuerdo a sus riesgos y metas familiares, y actuar en base a esa decisión.
- 4) Realizar la mejor adaptación posible del sujeto afectado y determinar los riesgos de recurrencia del padecimiento en estudio para el resto de sus familiares.

3.1.2. Indicaciones.

Frecuentemente, los pacientes que acuden al asesoramiento genético son padres de niños con algún trastorno hereditario, pero pueden ser también personas con alguna anormalidad o de familia con antecedentes de algún trastorno genético.

Las principales causas por las que se indica un asesoramiento genético son las siguientes:

- Desorden de un solo gen.
- Desorden multifactorial.
- Desorden cromosómico encontrado al consultante o a otro miembro de la familia.
- Tener un rasgo anormal.
- Consanguinidad.
- Diagnóstico prenatal por edad avanzada materna u otras causas.
- Exposición a teratógenos.
- Repetidos abortos o infertilidad.

Personal calificado para realizar el asesoramiento genético:

El médico asesor debe conocer a fondo la historia natural del padecimiento y actuar con sentido humano, ya que por ejemplo hay gran diferencia en que solicite asesoramiento un paciente con problema de talla baja y fértil que uno cuyo problema sea esterilidad

causa genética. Tampoco es lo mismo asesorar a los padres de un niño con síndrome de Down que es estéril y con retraso mental, que a los padres de un paciente con síndrome de Marfan que es fértil y tiene inteligencia normal. Es decir que la responsabilidad del asesor es observar el problema con una perspectiva amplia. Se recomienda que un asesor sea estudioso de bioquímica, inmunología, citogenética, embriología, psicología, epidemiología, estadística y ética entre otros (Guizar, 1994).

El asesor no debe ser necesariamente genetista y, aunque es una ventaja que sea médico, tampoco es un requisito indispensable. Esta consideración es muy importante y sobre todo en nuestro país y otros en vías de desarrollo en donde no existen suficientes genetistas que cubran las necesidades de prevención y asesoramiento. De allí surge la necesidad de inducir en el curriculum de los médicos y de los profesionistas orientados al área clínica, los fundamentos y aplicaciones clínicas de la genética y la citogenética, con el objeto de capacitarlos en la atención de los problemas mas frecuentes que se presentan en la comunidad (Salamanca, 1990).

Es una gran responsabilidad del asesor el mantenerse constantemente al día en las innovaciones científicas que ofrecen con una gran rapidez nuevas oportunidades para la identificación, prevención, rehabilitación y el tratamiento de problemas genéticos. El asesor debe contar con la capacidad de obtener confianza de quienes lo consultan, de comprender los problemas emocionales y de discutir la situación con el debido equilibrio y objetividad. (Salamanca, 1990).

3.1.3. Proceso de asesoramiento.

Diagnóstico de certeza.

Para proporcionar un adecuado asesoramiento genético es necesario, en primer lugar, contar con un diagnóstico preciso del padecimiento.

Al establecer el diagnóstico el asesor debe tener en cuenta los factores que causan malformaciones congénitas y definir si la condición es esporádica o tiene riesgo de recurrencia (Salamanca, 1990).

Los factores etiológicos de estos trastornos son los siguientes:

FACTORES QUE CAUSAN MALFORMACIONES GENÉTICAS.

factores	frecuencia
Aberraciones cromosómicas	5%
Mutaciones génicas	20%
Multifactoriales	65%
Ambientales (teratógenos)	
Radiaciones	1%
Infecciones	3%
Drogas, agentes químicos y tóxicos	3%
Factores metabólicos y nutricionales maternos	3%

Cuadro 1.

Así mismo se debe tomar en cuenta la edad tanto del padre como de la madre, ya que a medida que aumenta la edad se presentan con mayor frecuencia las trisomías autosómicas y sobre todo después de los 35 años.

La edad paterna avanzada predispone a la aparición de síndromes malformativos con herencia autosómica dominante por mutaciones de novo, como es el caso de la neurofibromatosis y la acondroplasia en el síndrome de Apert.

Como primer paso se debe precisar y confirmar el diagnóstico para lo cual se elabora el árbol genealógico con una anamnesis completa, se practica la valoración clínica cuidadosa, se solicitan los exámenes generales de laboratorio y gabinete y se practican las pruebas apropiadas de alta especialización, tales como cariotipo por técnicas de bandas, las pruebas de tamiz metabólico y la cromatografía de gases, determinaciones enzimáticas y pruebas histoquímicas, y las metodologías de ADN recombinante o de ingeniería genética.

(Salamanca, 1990). Una vez que se estableció el diagnóstico y se descartaron factores ambientales para lo cual también se hace necesario practicar pruebas de laboratorio y gabinete, se establece si es un problema genético.

Deben tomarse en cuenta los fenómenos genéticos del pleiotropismo, la expresividad variable, la edad de aparición y la heterogeneidad genética. La expresividad variable se define como la distinta gravedad que muestra el padecimiento en una misma familia y es importante tenerla en cuenta en el asesoramiento porque algunas manifestaciones pueden ser tan mínimas que pasen desapercibidas si el examen clínico no es minucioso (Guizar, 1994).

Cuando se habla de la no penetrancia se refiere al fenómeno genético en el que un individuo que recibe el gene de su progenitor afectado no manifieste el padecimiento, fenotípica o clínicamente.

Cuando se dice en términos de población que una enfermedad tiene un 90% de penetrancia quiere decir que de 100 individuos que reciban el gen, en 10 puede ocurrir la no penetrancia y por lo mismo pasar desapercibido. El problema está en que estas personas pueden transmitir el padecimiento.

Así mismo es importante la edad de aparición del padecimiento. De hecho no todos los padecimientos genéticos son congénitos, ni tampoco, todo lo que es congénito es genético (Salamanca, 1990). Sabemos que existen numerosos agentes ambientales que producen malformaciones congénitas y, por otra parte, las enfermedades genéticas pueden aparecer en cualquier edad.

Al nacimiento se pueden diagnosticar aberraciones cromosómicas y mutaciones génicas; hay errores innatos del metabolismo que se manifiestan meses después del nacimiento tales como la fenilcetonuria y galactosemia; la enfermedad de Tay-Sachs se comienza a observar clínicamente a los seis meses de edad; la distrofia muscular de Duchenne cuando el niño empieza a caminar; otras lo hacen cuando la persona es adulta como la porfiria intermitente aguda; pero otras lo hace tardíamente como la Corea de Huntington, que se manifiesta hacia la cuarta o quinta década de la vida.

También en el asesoramiento genético es fundamental considerar la heterogeneidad genética por lo cual se entiende que distintos genotipos producen el mismo fenotipo por ejemplo, existen dos formas de transmisión hereditaria de la DMD, la transmitida como recesiva ligada al cromosoma x y la autosómica recesiva.

3.1.4. Probabilidad de recurrencia.

Una vez precisado el diagnóstico se procede a establecer la probabilidad de recurrencia para lo cual el padecimiento se clasificará en algunas de éstas categorías:

- a) Cromosomopatías.
- b) Mutaciones génicas
- c) Mutaciones poligénicas o multifactoriales.

En las aberraciones cromosómicas el riesgo depende de la naturaleza de la alteración (Salamanca, 1990). Si es una trisomía hay que tomar en cuenta la edad materna y si es una translocación se estudiará cromosómicamente a los padres.

Si corresponde a una mutación génica, se aplicará la segregación mendeliana de acuerdo con el patrón hereditario del padecimiento: Autosómico dominante, autosómico recesivo o ligado al cromosoma X. Se tomará en cuenta la heterogeneidad genética, la frecuencia de las mutaciones de novo, y la existencia del fenómeno de no penetrancia. Si se trata de un componente poligénico, se buscará si existen estudios sobre la valoración de los riesgos realizados en la misma población de la que proviene el paciente, teniendo en consideración los antecedentes familiares del defecto, la gravedad de sus manifestaciones y el número y sexo de los sujetos afectados. Algunas manifestaciones fenotípicas pueden deberse a problemas de las tres categorías genéticas mencionadas o incluso a factores ambientales. Por ejemplo una cardiopatía congénita o el labio leporino pueden corresponder a cromosomopatía por trisomía 13, a mutación mendeliana síndrome de Holt-Oram o síndrome de Varden Woode, a malformaciones comunes, poligénicas, aisladas, o a síndrome de rubéola congénita.

3.1.5. Soluciones posibles.

Una vez que se ha comunicado y ayudado a interpretar a la familia el riesgo de repetición. Se van a tomar las decisiones particulares en cada caso.

1. Diagnóstico prenatal.
2. Control de la natalidad.
3. Esterilización.
4. Interrupción del embarazo.
5. Adopción.
6. Inseminación artificial
7. Fertilización in vitro.

3.1.6. Detección de portadores.

En algunas ocasiones el asesoramiento genético no sólo se da en los afectados y a sus padres sino que se hace indispensable el estudio del resto de la familia. Esto es muy importante en la detección de portadores, en los casos en que existe predisposición o susceptibilidad especial a un padecimiento, como en las que debe hacerse un seguimiento a tiempo para evitar un padecimiento maligno (Salamanca, 1990)

Las principales indicaciones para un diagnóstico de heterocigocidad son:

1. Portadores de aberraciones cromosómicas balanceadas.

Cuando se descubre una translocación cromosómica no balanceada se procede a estudiar citogenéticamente a los progenitores. Para saber si la translocación es de novo o es familiar. Si no se trata de una

translocación robertsoniana común se prefiere utilizar estudios cromosómicos de bandas de alta resolución; incluso puede recurrirse a las técnicas de ADN recombinante para precisar rearrreglos muy sutiles a nivel molecular.

2. Padecimientos autosómicos recesivos.

Hay poblaciones que por sus costumbres tanto socioculturales o religiosos se explica la elevada frecuencia de algunos errores del metabolismo como la enfermedad de Tay-Sachs en los judíos de origen Ackenazi; así como en los matrimonios consanguíneos, en las familias en las que se ha detectado un niño afectado y hay que precisar si hermanos u otros parientes son portadores, se pueden realizar pruebas bioquímicas como la determinación de producto anormal o la determinación directa y cuantitativa de la enzima.

Se ha aumentado la precisión del diagnóstico al utilizarse recientemente las técnicas de ingeniería genética.

3. Padecimientos autosómicos dominantes.

Se pueden identificar a sujetos con no penetrancia de un gene dominante por medio de técnicas del ADN recombinante, o diagnosticar desde mucho antes de que se presenten, incluso prenatalmente, como es el caso de la Corea de Huntington.

4. Padecimientos recesivos ligados al cromosoma X.

Es muy importante en el asesoramiento genético identificar a las mujeres portadoras de genes recesivos ligados al cromosoma X (Salamanca, 1990).

Sobre todo para las hijas o hermanas de una mujer reconocida portadora, en una familia en la que solo existe un varón afectado y hay que esclarecer si la madre es portadora o el caso corresponde a una mutación de novo y, por lo mismo, en las hermanas de un hemofílico.

Mediante el empleo de las técnicas del ADN recombinante, es posible diagnosticar con gran precisión si una mujer es portadora o no de un gene recesivo ligado al cromosoma X. Hay padecimientos de este tipo en los que, utilizando directamente la sonda molecular del gene, o mediante los fragmentos polimórficos de longitud variable que se producen con enzimas de restricción, es posible identificar a las mujeres portadoras. Como por ejemplo:

EJEMPLOS DE PADECIMIENTOS RECESIVOS LIGADOS AL CROMOSOMA X.

Padecimiento	Localización	Autores
Distrofia muscular de Duchenne	Xp21.2	Koenig y cols.
Enfermedad granulomatosa crónica	Xp21	Bachner y cols.
Renitis pigmentosa	Xp11	Kunkel y cols.
Síndrome de Hunter	Xq26	Patel y cols.
Hemofilia B	Xq27	Kurachi y Dave.



También es necesario hacer un seguimiento a largo plazo en todos los miembros de una familia cuando la condición hereditaria predispone al cáncer, con el propósito de evitarlo o de diagnosticar a tiempo una complicación maligna como sucede en la poliposis múltiple del colon o con los heterocigotos de la ataxia telangectásica.

3.1.7. Aspectos psicológicos.

Al saberse el paciente o sus familiares poseedores de un mal hereditario, las reacciones pueden ser:

- 1) Emocionales específicas de los padres, como negación, ansiedad, culpa y responsabilidad, autculpa, depresión, resentimiento y rechazo.
- 2) Extrafamiliares de los padres, es decir, la imagen social que los padres tienen frente a la malformación de su hijo.
- 3) De los hermanos del paciente hacia sus padres.
- 4) Del equipo de salud hacia el paciente o sus familiares.
- 5) Del paciente.

Las soluciones posibles a la crisis inicial dependerán en gran parte, de las bases familiares y del impacto producido por la enfermedad.

Los problemas genéticos pueden afectar la imagen social de los progenitores (autoestima) o su estabilidad personal, omnipotencia y necesidades narcisistas, llegando incluso a producir discordia en las parejas, divorcio, disfunciones sexuales y hasta impotencia, relaciones extramaritales o aumento de alcoholismo. Es necesario recalcar a los progenitores que no descarguen el cuidado del enfermo a los hermanos sanos, pues pueden producirles daño psicológico, a tal grado que no es raro que hermanos de pacientes con enfermedades hereditarias lleguen a la farmacodependencia o al psiquiatra.

Ya que el tema es asesoramiento genético en el SNC y esto es relacionado con una anomalía del riñón, en el siguiente apartado se hablará a grandes rasgos del riñón y del sistema urinario.

3.2. MORFOLOGIA NORMAL DEL RIÑÓN.

El sistema urinario está formado por un conjunto de órganos alojados en su mayor parte en el abdomen y la pelvis, cuyas funciones principales consisten en regular los líquidos y sales corporales, así como eliminar sustancias tóxicas y los productos terminales del metabolismo celular. Ambas requieren de la filtración de la sangre y la adecuación ulterior de la orina (Líceaga, 1996).

La capacidad combinada de ambos riñones es tal, que pueden purificar la cuarta parte de todo el volumen de sangre que sale del corazón en un breve lapso. Gran parte del agua y otras sustancias útiles en el filtrado de orina, se absorben conforme se desplazan por los túbulos, para después salir del organismo en forma de constituyentes de la orina que pasa a la vejiga por medio de los uréteres; al regular el volumen de agua que se pierde por la orina, el riñón desempeña una función importante al conservar el equilibrio de líquidos en el organismo; también regula la pérdida diferencial de electrolitos en dicho líquido, y otra función más de dichos órganos es la producción de eritropoyetina, hormona que regula la eritropoyesis en el tejido mieloide (Cormack, 1988).

Durante el catabolismo de las células, éstas generan sustancias de desecho entre las cuales figuran el bióxido de carbono que es eliminado por pulmones, así como productos nitrogenados y otras sustancias tóxicas que se eliminan por los riñones desde el torrente sanguíneo. El sistema urinario está formado por dos riñones, dos uréteres, una vejiga y una uretra. Los riñones son dos órganos que se ubican en la parte posterior del abdomen a la altura de las vértebras lumbares a los lados de la columna vertebral; tienen la forma parecida

a un frijol o haba con una superficie convexa hacia afuera y un borde cóncavo de menor tamaño. Mide entre 12 y 14 cm de largo, 6 a 7 cm de ancho y 3 a 4 cm de espesor (Liceaga,1996). Como puede apreciarse en la figura 1.

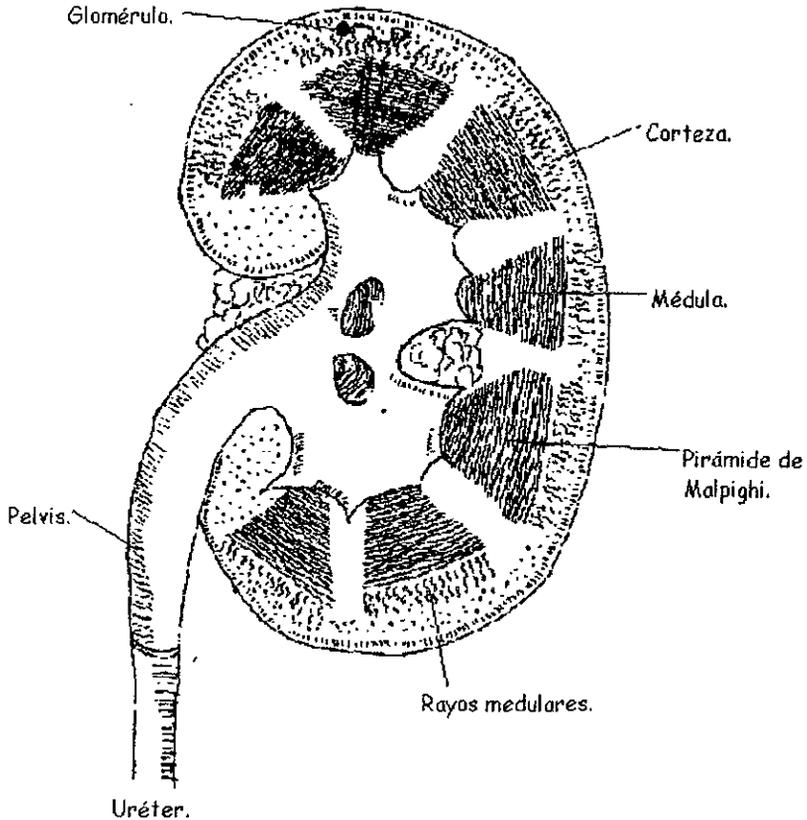


FIG. 1. CORTE ESQUEMATICO DE RIÑON QUE REPRESENTA LA ORGANIZACION ANATOMICA MACROSCOPICA GENERAL. (JUNQUEIRA,1979).

El órgano se encuentra protegido por una doble capa de tejido graso que funciona como amortiguador, además está sostenido por tejido fibroso que lo mantiene en su lugar.

En el borde superior se encuentra una pequeña glándula de secreción interna conocida como glándula suprarrenal. El borde interno (cóncavo) es atravesado por los vasos sanguíneos y los nervios que entran y salen del riñón, esta concavidad se llama hilio renal, ahí suele haber una cantidad variable de tejido adiposo.

Los uréteres son conductos excretores rectos de diámetro irregular que se extienden desde los riñones hasta la vejiga urinaria; están revestidos de epitelio transicional (que puede soportar la distensión sin romperse). La vejiga urinaria es un órgano hueco localizado en la pelvis, atrás del pubis y adelante y por encima del recto en el hombre y delante de la vagina y atrás del pubis en la mujer. Cuando está vacía tiene el aspecto de una bolsa y cuando se llena se hace esférica; está revestida de epitelio transicional (Cormack,1988). La vejiga tiene como función almacenar temporalmente la orina que va llegando por los uréteres; cuando la cantidad de orina sobrepasa los 400 o 500 ml. se estimulan unos receptores que llevan el impulso a la médula espinal, que provoca el reflejo de la micción mediante la cual se expulsa la orina.

La uretra es el conducto en situación central que expulsa la orina de la vejiga al exterior. Es distinta en el hombre que en la mujer, tanto en sus características anatómicas como funcionales, ya que ha debido adaptarse a los genitales de cada uno de los sexos. La uretra de la mujer es un tubo de paredes musculares bastante recto cuyo interior tiene forma semilunar en el corte transversal (Cormack, 1988).

La uretra masculina mide 15 a 20 cm de largo y consta de tres partes:

- La primera atraviesa la próstata, uretra prostática y está revestida por epitelio de transición.

- La porción corta de la uretra que atraviesa el diafragma urogenital, es la membranosa, revestida de epitelio cilíndrico estratificado.
- La porción más larga de la uretra es la esponjosa o peneana. Comienza en el punto en que la uretra llega al cuerpo esponjoso y se extiende hasta el orificio uretral externo (Cormack, 1988).

El riñón está formado por tres tipos de tejido; el estroma consiste en una cápsula fibrosa de tejido conectivo denso y tejido conectivo que se extiende en todo el parénquima. Este tejido intersticial forma solo el 5% de la masa total del riñón. Una cápsula de tejido adiposo que envuelve a la cápsula fibrosa. Y el parénquima renal que se divide en la corteza renal y médula renal:

La corteza renal es una zona granulada, 7-10 mm de espesor, compuesta de un corpúsculo renal, túbulos proximal y distal, túbulos colectores en forma de arco y rayos medulares (Figura 2).

La médula renal está formada de los túbulos proximal y distal, asa de Henle, túbulos colectores y ductos papilares.

El hilio renal es una escotadura del lado cóncavo del órgano a través del cual pasan la vena, arteria y linfático renal, plexo nervioso así como el uréter por donde sale la orina.

Ultraestructura del riñón.

La nefrona es la unidad básica morfofuncional de los riñones. Se estima que su número oscila entre 1 y 2 millones por riñón.

Los componentes de la nefrona se pueden dividir en:

1. Corpúsculo renal que consiste en el glomérulo el cual está rodeado por la cápsula de Bowman (figura 3).

2. Túbulo renal que consiste de un tubo contorneado proximal, túbulo delgado y túbulo contorneado distal (en la figura 2 se esquematizan los componentes de la nefrona)

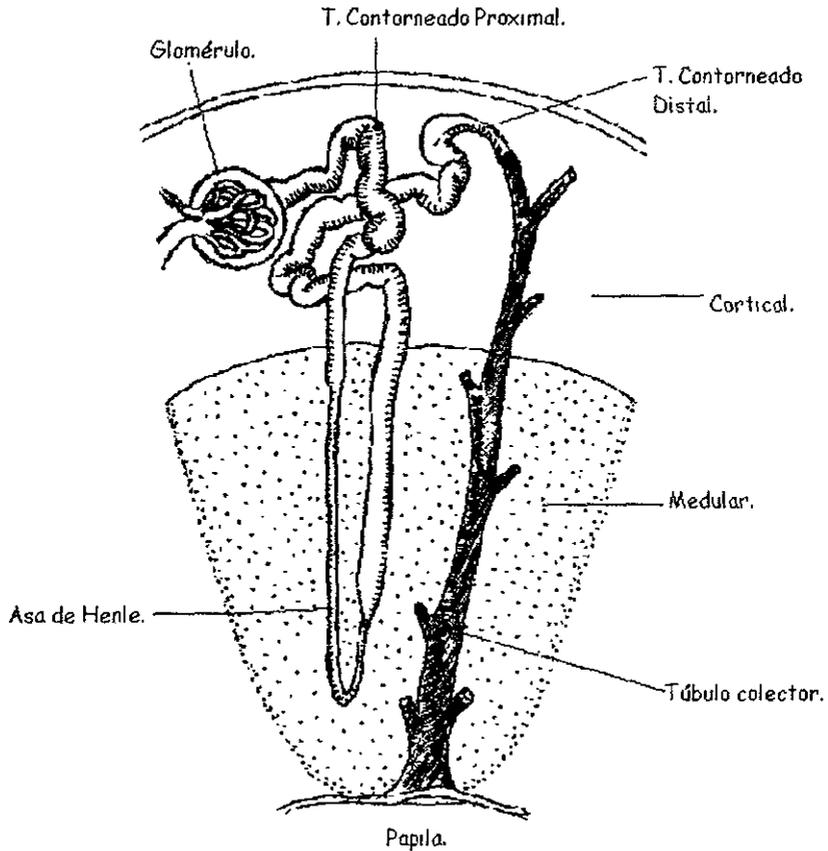


FIG. 2. LOCALIZACION CORTICAL Y MEDULAR DE LA NEFRONA DEL SISTEMA DE LOS CONDUCTOS COLECTORES. (JUNQUEIRA, L. C. Y CARNEIRO, J. 1979).

Los túbulos rectos proximal y distal y el túbulo delgado forman una estructura muy característica de cada nefrona, el asa de Henle (Radivoj, 1994).

El glomérulo renal consiste de capilares glomerulares, membrana basal, podocitos y células mesangiales (obsérvese la figura 4). Los capilares glomerulares son terminación de una rama de la arteriola aferente. Son del tipo fenestrado y tienen algunos poros. El glomérulo adopta entonces las características de un aparato con capas múltiples por el cual puede pasar el ultrafiltrado plasmático.

La membrana basal glomerular forma parte de la membrana de filtración glomerular junto con el endotelio de los capilares glomerulares y el epitelio glomerular o la capa visceral de la cápsula de Bowman (Radivoj, 1994).

El epitelio está fenestrado y tiene poros abiertos cuyo diámetro es de 65-100 nm y por lo tanto no puede devolver ningún elemento que sea menor al de las células hemáticas o plaquetas. La membrana basal tiene un grosor de 250-450 nm y representa una membrana basal fusionada integrada por las membranas basales de epitelio y endotelio (Radivoj, 1994).

Esta membrana está compuesta por la lámina lúcida interna, o rara que está junto al entorilo; la capa media lámina densa y la que se encuentra junto al epitelio visceral, lámina lúcida externa o rara. La disposición especial de los vasos permite a los capilares glomerulares producir grandes cantidades de ultrafiltrado. En tanto que los capilares suelen desembocar en venillas, los del glomérulo lo hacen en la arteriola eferente, que les aporta sangre. El epitelio de los capilares (podocitos); es un diafragma muy delgado entre los pedicelos

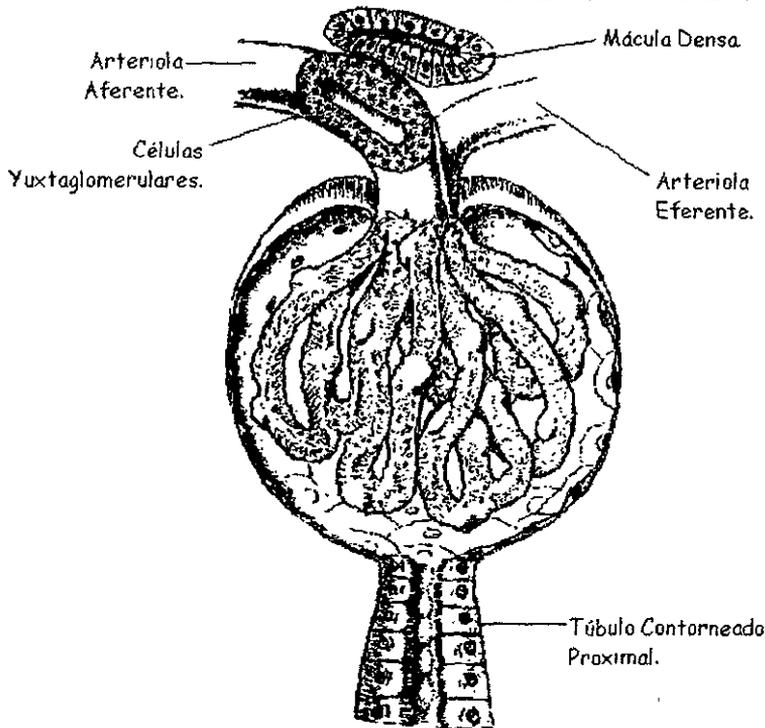


FIG. 3. CORPUSCULO DE MALPIGHI. EN LA PARTE SUPERIOR DE LA FIGURA APARECE EL POLO VASCULAR CON SUS ARTERIOLAS AFERENTE Y EFERENTE, Y LA MACULA DENSA. LA PARED DE LA ARTERIOLA AFERENTE MUESTRA LAS CELULAS YUXTAGLOMERULARES. EN LA PARTE INFERIOR DE LA FIGURA APARECE EL POLO URINARIO CON EL TUBULO CONTORNEADO PROXIMAL. (JUNQUEIRA L. C. Y CARNEIRO, 1979).

cercanos a la lámina externa. Esta membrana normalmente está separada por los pedicelos, sin embargo puede estar ausente entre algunos pedicelos.

Se ha sugerido que la carga negativa que rodea a las prolongaciones pediculadas de las células epiteliales impide que se fusionen. En muchos estados patológicos se produce la fusión de estas prolongaciones, como en el síndrome nefrótico.

Los podocitos son largas células que abrazan a los capilares glomerulares por medio de prolongaciones. Además de las células endoteliales y de los podocitos, los capilares glomerulares poseen en ciertas regiones de su pared celular células mesangiales. Las células mesangiales son células de forma irregular situadas en las asas capilares del glomérulo.

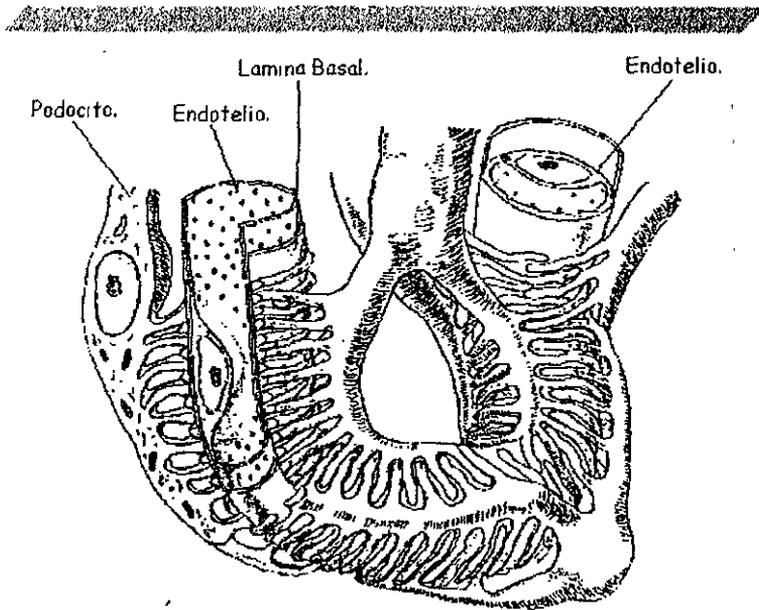


FIG. 4. ULTRAESTRUCTURA DEL CAPILAR GLOMERULAR Y DE LA CAPA VISCERAL DE LA CAPSULA DE BOWMAN FORMADA POR PODOCITOS. (JUNQUEIRA, L. C., 1979).

La matriz mesangial es como una lámina basal en la que también se llenan las invaginaciones de las células mesangiales. Las células mesangiales pueden extender sus prolongaciones citoplásmicas entre células endoteliales, hasta llegar al interior del capilar,

sitio en que fagocitan materiales macromoleculares que vienen desde los espacios intercapilares. Por esa razón se cree que las células mesangiales son fagocitos, parte de la lámina basal del glomérulo. De ésta manera contribuye a eliminar proteínas grandes que son retenidas durante la filtración. Actualmente las células mesangiales son consideradas como macrófagos (Cormack, 1988). Proliferan en estados patológicos tales como algunas glomerulonefritis.

La matriz mesangial junto con las células mesangiales, forman el mesangio intraglomerular, el cual forma arriba del 15% del volumen glomerular.

Las células mesangiales poseen dos funciones importantes:

1. Conservar el filtrado glomerular sin restos celulares o de otro tipo;
2. Brindar apoyo adicional en sitios en que falta la membrana basal de origen epitelial (Cormack, 1988).

El plasma que entra en las asas capilares glomerulares debe pasar primero por la capa de células endoteliales. La capa de células endoteliales retiene las células, pero permite que penetren aún grandes macromoléculas. El filtrado llega luego a la membrana basal glomerular, que es la principal barrera para el paso de macromoléculas. Más allá de la membrana basal glomerular se encuentran las células epiteliales que terminan sobre la membrana basal por una serie de prolongaciones en forma de pedículos. Para pasar la barrera de filtración en el riñón, una molécula que viene de sangre necesita cruzar:

- El endotelio de los capilares glomerulares;
- La membrana basal glomerular;
- El epitelio de los capilares (el epitelio glomerular o la capa visceral de la cápsula de Bowman) (Cormack, 1988).

3.3. EL SINDROME NEFROTICO CONGENITO.

3.3.1. Descripción.

El Síndrome Nefrótico Congénito SNC es una enfermedad en la cual se presenta proteinuria masiva, hipoproteinemia con hipercolesteronemia, hipoalbuminemia con edema, que aparece durante los primeros meses de vida.

El SNC fue inicialmente reportado en Finlandia en donde hay una incidencia de 1 en 8000 nacimientos, estudios realizados por Norio demostraron que dicho síndrome sigue un patrón hereditario autosómico recesivo.

La base bioquímica de la enfermedad no se conoce aún, sin embargo se sugiere que hay una lesión en la membrana basal del glomérulo (Kestilä y col, 1994).

3.3.2. Clasificación.

El síndrome nefrótico en pediatría, aparece por lo general en niños mayores de un año. Solamente de 1 a 6% de los niños nefróticos tienen menos de esa edad.

Como resultado de diversos estudios sobre la relación clínica y patológica en niños nefróticos, se ha derivado su clasificación patológica, que ha sido útil para fines pronósticos y terapéuticos (Mota, 1976).

El estudio clínico patológico más extenso que se ha realizado es el de Habib y Bois en él tuvieron 37 pacientes, otros estudios han sido reportados con menos casos o en enfermos aislados (Mota, 1976). Las dificultades en una descripción clinicopatológica del síndrome Nefrótico ha resultado en algunas confusiones en su clasificación en el primer año de vida.

La enfermedad microquística infantil, SN con lesión mínima, esclerosis focal glomerular y esclerosis mesangial difusa son las entidades patológicas reconocidas. El síndrome de Nail-patella y desordenes genitorrenales embrionarios, incluidos nefroblastoma, anomalías genitales y pseudohermafroditismo, se han asociado con el síndrome nefrótico en la infancia, sífilis congénita y toxicidad con mercurio se reconocen como causales de dicho síndrome en la infancia.

La infección por citomegalovirus es ocasionalmente encontrada en algunos casos. Evidencias sugieren que la trombosis en vena renal es una consecuencia del síndrome nefrótico.

El síndrome nefrótico congénito aparece en los tres primeros meses de vida, y hay generalmente dos tipos que son el finlandés y el que se presenta con esclerosis mesangial difusa, estas enfermedades sólo se han encontrado en menores de un año, el síndrome nefrótico que se presenta después de los primeros seis meses de la vida se denomina infantil y las lesiones se pueden encontrar también en personas adultas, estos son: SN con lesión mínima, SN esclerosis glomerular focal y SN con glomerulonefritis membranosa.

El SNF (Síndrome Nefrótico Finlandés) tiene las siguientes características:

El embarazo por lo general se efectúa sin complicaciones, pero la mayoría de los nacimientos son prematuros; antes de las 37 semanas. Los productos son relativamente pequeños en relación al tiempo de embarazo y muestran signos de asfixia intrauterina, se presenta placenta voluminosa.

Las características físicas del recién nacido son: palidez, distrofia, distensión abdominal, nariz achatada y separación de suturas craneales,

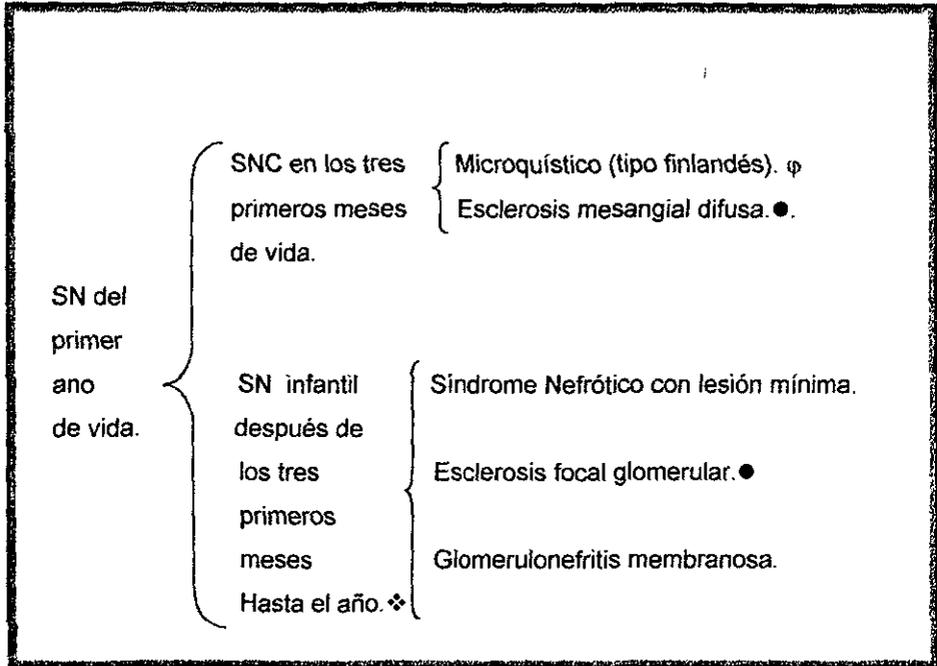
puede también observarse, piernas delgadas con posición calcánea de los pies, hernia umbilical y debilidad muscular. Con frecuencia se encuentra también aminoaciduria moderada, glucosuria, hematuria microscópica y aumento de leucocitos en orina.

De las diferentes fracciones proteicas, la albúmina y la IgG se encuentran disminuidas, en tanto que la alfa-2-globulina y la IgM son altas. El colesterol sérico y los lípidos totales están aumentados, el potasio sérico habitualmente es normal y el calcio total bajo, pero la fracción ionizada es normal. El nitrógeno de urea en sangre es normal en niños pequeños, pero en los casos en que los pacientes sobreviven por más tiempo suele aumentar. Los niños son muy susceptibles a infecciones. Son frecuentes la neumonía y la gastroenteritis. Hay un alto índice neonatal pero generalmente los niños mueren antes de los cinco meses de edad, llegando solo un 3 % a los dos años. La causa inmediata de la muerte es debida a infecciones, en el 40 %, un 10% fallecen por trombosis, el otro 40 % por la nefrosis sin encontrar otro motivo. Ninguno ha muerto por uremia.

Otro tipo de SNC que es menos frecuente es en el que se encuentran glomérulos con esclerosis mesangial difusa. Tanto el embarazo como el nacimiento son normales al igual que la placenta, la aparición de edema, proteinuria o de ambas cosas, se observa desde el primer mes hasta el onceavo de edad. También presentan hematuria microscópica. Después de un tiempo con SN (Síndrome Nefrótico) desarrollan insuficiencia renal y al cabo de este tiempo mueren por uremia. La edad en que fallecen varía de 10.5 a 36 meses.

En México el SNC que se ha diagnosticado es del tipo con esclerosis mesangial difusa.

**CLASIFICACION
DE LAS ENFERMEDADES
RENALES EN EL PRIMER AÑO DE VIDA**



Cuadro 3.

❖ Poco frecuente que sea secundario a infecciones del complejo de TORCH.

● Estas son las que actualmente se han reportado en nuestro país.

φ Este tipo de enfermedad no se ha encontrado en México (Matos y col. , 1994).

En el cuadro tres se muestra la clasificación del SN que aparece antes de un año de edad, se basa principalmente en los hallazgos morfológicos encontrados en la biopsia renal.

El SNC encontrado en México es poco frecuente y por consiguiente poco documentado pero lo importante es que se ha presentado y éstos son los casos que han sido detectados y llevados al centro médico La Raza y a otros institutos importantes, pero podría ser la causa de abortos y muertes neonatales no diagnosticadas.

➤ ***Síndrome Nefrótico Congénito microquístico o tipo finlandés:***

La característica de la lesión es la dilatación de los túbulos proximales; en la corteza se nota más la lesión que en la médula, los túbulos dilatados tienen células epiteliales planas, pérdida del borde y membranas intactas. segmentos redondos y estrechos han sido encontrados por estudios de microdissección.

Las alteraciones microscópicas varían con la edad del paciente, en niños pequeños, la histología renal es casi normal. Los primeros cambios histológicos que se presentan son: proliferación glomerular mesangial y dilatación de los túbulos proximales, la lesión es más notoria en la corteza que en la médula. La ectasia tubular aumenta con la edad. Posteriormente, el epitelio tubular, se atrofia y aparece fibrosis intersticial. Los podocitos están fusionados y existen numerosas microvellosidades epiteliales.

La membrana basal es delgada, con buena definición de la lámina densa y las láminas interna y externa.

En los glomérulos esclerosados, la membrana capilar se engrosa y arruga, causando la obstrucción de los capilares. En los glomérulos escleróticos se encuentran depósitos ocasionales de fibrina y colágena. Este tipo es el más común de nefrosis congénita idiopática que se ha reportado.

- **Síndrome Nefrótico Congénito con esclerosis mesangial difusa:** Los glomérulos presentan esclerosis mesangial difusa y uniforme, ocasionalmente dilatación.

El intersticio muestra inflamación y fibrosis moderadas y hay atrofia tubular. Los túbulos contienen cilindros hialinos (Kaplan y col., 1974; Mota, 1976). Hay pocos casos reportados en esta condición, aparece tempranamente y las características clínicas dan un pronóstico pobre. El curso clínico del SN es con insuficiencia renal progresiva.

- **Síndrome Nefrótico con lesiones mínimas:** Se presenta generalmente después de los primeros 6 meses de vida, estos pacientes responden a terapia con corticosteroides. La biopsia aparece normal.

La intoxicación con mercurio ha sido reportada como causa de este síndrome (Kaplan y col.), 1974).

- **Síndrome Nefrótico Glomerular Focal:** En poca proporción se presenta en el primer año de vida.

Moncrieff y col. (Kaplan, 1974) encontraron varios casos familiares en los cuales las primeras imágenes histológicas mostraron únicamente hiperplasia mesangial; y después de varios años se hizo aparente la esclerosis focal.

La enfermedad es resistente a los esteroides. El pronóstico es malo. La mayoría presentan con el tiempo insuficiencia renal crónica y la muerte. El curso de la enfermedad es lento y pueden vivir más de 10 años.

- **Síndrome Nefrótico con glomerulonefritis membranosa:** La enfermedad idiopática ha sido descrita en pocos niños. El SN debido a sífilis congénita es conocida como causa de glomerulonefritis membranosa en niños. Estos casos se inician a la mitad del primer año de edad y tienen curso progresivo con resistencia al tratamiento con esteroides.

3.3.3. Pronóstico.

El pronóstico para el SNC en los dos tipos es desalentador ya que tanto en los reportados en otros países como en los que se han encontrado en México no responden al tratamiento evolucionando rápidamente a una falla renal grave y mueren usualmente antes de los seis meses de vida. Pero con los actuales tratamientos es posible que vivan más tiempo y sobre todo poder ofrecerles una mejor calidad de vida.

3.3.4. Tratamiento.

Históricamente, la mayoría de los niños con SNC tienen un pronóstico extremadamente pobre y mueren usualmente en los primeros seis meses de vida. Sin embargo, con una mejoría en la suplementación de proteínas, soporte nutricional, continuas diálisis cíclicas peritoneales y una transplatación renal en la infancia, se puede dar a éstos pacientes una buena calidad de vida.

Este tratamiento se ha seguido con niños los cuales tienen el SNF, sin embargo pacientes con otro tipo de SNC pueden ser tratados de manera similar (Holmberg y col., 1995).

El problema básico en estos niños es la pérdida de proteínas por vía urinaria de la cual 90% es albúmina. Esta pérdida deja una mal nutrición, reduce el crecimiento presentándose los síntomas de la hipoproteinemia.

C. Holmberg y col. reportaron buenos resultados al administrar infusiones de albúmina por vía intravenosa al nacimiento con una dosis de 3-4 g de albúmina por día y por medio de un catéter a la edad de 4 semanas. La albúmina es administrada junto con furosemide (0.5 mg/kg.).

Con esta sustitución de albúmina i.v. la concentración de albúmina sérica es alrededor de 15g/l, los pacientes no tienen edema sustancial y el crecimiento es normal.

Si se incrementa la dosis de albúmina i.v. solo se va a encontrar una pérdida urinaria mayor con incremento de edema, habiendo una sobrecarga de fluido e insuficiencia cardiaca como consecuencia.

Aparte de la infusión de albúmina, los pacientes reciben 130 kcal de energía y Ag. de proteína/kg. por día, resultando en 10%-14% de proteínas, 40%-50% de grasas y 40%-50% de carbohidratos, 10-15ml de aceite de semilla y 2ml de aceite de pescado se adiciona diariamente para incrementar la proporción de ac. grasos monoinsaturados y poliinsaturados en la dieta. Los pacientes reciben también vitamina D2 y vitamina E. magnesio suplementario y calcio (Holmberg y col., 1995).

El principal problema en SNC es la pérdida de proteínas. Aparte de la albúmina, IgG, transferrina, apoproteína, AT III, ceruloplasmina y muchas otras están perdidas en orina.

Pacientes con SN principalmente tienen baja la hormona tiroidea en suero. Mc Clean y col. (Holmberg y col., 1995). reportan incremento en

la TSH en cuatro de cinco pacientes con SNC y una respuesta positiva a la sustitución de tiroxina. C. Holmerg reporta una experiencia similar en SNF. La concentración de tiroxina siempre es baja, TSH puede ser normal al principio, pero se incrementa en más pacientes durante el primer mes. Por lo tanto tomaron la política rutinaria de sustitución con tiroxina al nacer, ajustando la dosis de acuerdo a la TSH.

La excreción urinaria de plasminógeno y AT III resulta en deficiencia en el plasma y la síntesis de proteína compensatoria puede resultar en incremento de los niveles de macroglobulinas, fibrinógeno, tromboplastina y factores II, V, VII, VIII, X Y XIII que contribuyen a la hipercoagulopatía.

En una serie de Minesota, 21 de 27 niños con SNC tuvieron un tiempo de tromboplastina parcial PTT anormal frecuentemente acompañado por un prolongado tiempo de trombina TT una trombosis de venas renales ha sido reportada en niños y varios problemas severos de coagulación ocurrieron en 4 de 41 infantes reportados por Mahan y Col. Ellos recomiendan como terapia, bajas dosis de acetosalicilato y dipiramidele para niños con hipercoagulabilidad y manifestaciones clínicas de trombosis.

17 de los niños con SNF que atendieron C.Holmerg y Col. de 1985 a 1989 de 5 con problemas vasculares 4 sufrieron secuelas neurológicas. Después de 1989 todos los pacientes con SNF han sido tratados con warfarina de sodio desde 3 a 4 semanas de edad y no han tenido complicaciones trombóticas.

Las infecciones son un gran problema en niños con SNC. Se reportó por Mahan y col. que de 35 a 41 niños con SNC sufren de infecciones bacterianas y un tercio mueren por ellas. Porque de orina se pierden inmunoglobulinas gama IgG y factores del complemento B y D, los niños con nefrosis son reportados como susceptibles a infecciones causadas

por bacterias capsulares tal como neumococo, y debido a eso se recomendó el uso de penicilinas.

C. Holmberg y col. han estudiado la incidencia, tipo y etiología de infecciones en 21 niños con SNF durante el estado de nefrosis. El efecto de inmunoglobulinas y del antibiótico fue analizado. Los pacientes sufren en un 5% de episodios sépticos causados principalmente por Staphylococos y coliformes. Sin embargo se comprobó que la incidencia de infecciones focales bacteriana viral y por hongos a pesar de los antibióticos e Ig fue normal.

Haciendo un análisis antimicrobial retrospectivo la profilaxis no afecta la incidencia de infecciones sépticas y por tanto no se debe indicar

TRATAMIENTO RECOMENDADO PARA EL SINDROME NEFROTICO CONGENITO

➤ **Sustitución de albúmina**
3-4g/kg por día i.v.
con furosemide 0.5 mg/kg.

➤ **Nutrición**

130 Kcal de energía y 4 g de proteínas/Kg. por día.

(Adicionada a la sustitución de albúmina i.v.)

15 ml de aceite de semilla y 2 ml de aceite de pescado.

Fluidos 100-130 ml/Kg. por día.

Vitamina D2 (2,000 UI/día) vitaminas hidrosolubles (de acuerdo a la RDA),

magnesio (40-60 mg/día) y

Calcio 500 mg <6, 750 mg 6-12 y 1000 mg >12 meses de edad.

➤ **Medicación adicional**

Tiroxina (desde el nacimiento, ajustado al TSH),

warfarina de sodio (para mantener TTP al 20-30% de lo normal),

y la pronta terapia con antibiótico para infección séptica.

antibiótico. Tampoco el uso profiláctico de la Ig es indicado. La infusión de Ig se pierde rápido por orina y la preparación de Ig comercial es baja en contenido de IgG que es la principal defensa contra bacterias de episodios sépticos. Debido al incremento de riesgo a infecciones y al cuestionable beneficio, las vacunas durante la nefrosis no son indicadas (Holmberg y col, 1995).

Durante el primer año de mayor actividad del tratamiento tres infantes sucumben pero desde 1987 no ha habido muertes durante la nefrosis. El desarrollo motor es reducido debido a una hipotonía muscular. Muchos niños también tienen el corazón dilatado, probablemente debido a la mal nutrición proteica, algunos pacientes necesitan digotoxina durante la nefrosis.

Algunos centros han adoptado el realizar una nefrectomía unilateral como rutina para reducir la pérdida de proteínas y hacer la sustitución fácil. Pero C. Holmberg y col. observaron que la nefrectomía unilateral no elimina la necesidad de una nutrición agresiva como soporte y la sustitución de albúmina.

Así C. Holmberg y col. siguen un tratamiento agresivo al nacimiento para hacer una nefrectomía bilateral, CCPD y transplante renal a una edad temprana. Una nefrosis prolongada es acompañada también por un estado patológico de lípidos, progresando con el tiempo y dejando un cambio vascular en el primer año, éste puede ser corregido sólo por un transplante renal temprano el cual también introduce al niño y la familia a una vida normal.

A. Pomeranz y Col. sugieren la terapéutica combinando captopril e indometacina en pacientes con SNF antes de que la nefrectomía ya sea unilateral o bilateral se realice (Pomeranz y col., 1995).

En lo que consiste el tratamiento es en una reducción de la excreción de proteína total a un nivel tolerado por más pacientes los cuales mantienen algún grado de función renal y producción de orina. Basado en la acción antiproteinúrica de ACE inhibidor y nonsteroidal droga antiinflamatoria en varios estados nefróticos. La baja de proteinuria por ACE inhibidor es independiente del efecto antihipertensivo o un decremento en GFR; el efecto es aparente después de una semana o más y persiste por varias semanas después de discontinuar el agente. La droga antiinflamatoria nonsteroidal también baja la excreción de proteínas por orina; su modo de acción es rápido y alcanza un máximo efecto de 1 a 3 días y se disipa su efecto al cesar la terapia.

Aunque el efecto antiproteinúrico de ambas drogas probablemente da como resultado una reducción de la presión hidrostática del capilar glomerular, ellos alcanzan esta reducción por diferentes mecanismos. Captopril actúa por dilatación preferencial de la arteriola eferente y la indometacina actúa por vasoconstricción selectiva de la arteriola aferente. Sus pacientes tuvieron una marcada reducción en proteinuria con una elevación paralela de albúmina sérica para alcanzar niveles normales.

3.3.5. Manejo de la CCPD después de la nefrectomía.

Aunque el crecimiento normal puede llevarse a cabo con la terapia descrita en la tabla de tratamiento, niños con SNF están malnutridos y tienen hipoproteinemia. Para optimizar el tratamiento se realiza una nefrectomía bilateral y se inicia la CCPD (continua diálisis peritoneal cíclica) cuando se alcanza un peso de 7 kg. El objetivo de esta terapia

es terminar con la proteinuria y corregir el estado tanto de las proteínas como de los lípidos preparando así para un trasplante posterior. De esa manera el resultado del trasplante será el mejor.

Dos semanas antes a la nefrectomía se coloca un catéter en la zona peritoneal. El catéter se fluye cada cuatro horas con 50-80 ml de heparina (500 UI heparina) hasta que el fluido sea claro y subsecuentemente hasta una semana.

Después de 2 semanas sin diálisis se comienza CCPD con incremento de volumen en la diálisis de 20-30 ml/Kg. y la nefrectomía bilateral es realizada cuando se sabe que la diálisis se ejecutó. CCPD se continúa de acuerdo a un niño normal.

Se realizan de ocho a diez intercambios de 30-40 ml/Kg. durante la noche y dos cambios adicionales manuales durante la tarde y noche, para invalidar a la hipervolemia e hipertensión. La heparina siempre se adiciona en la diálisis (250-500 UI/l) para evitar que se taponé el catéter. En niños nefrectomizados, la variación en volemia se observa si se utiliza una baja concentración de dextrosa en CCPD.

Para alcanzar una óptima prescripción individual de solución en la diálisis se mezclan diferentes concentraciones de dextrosa durante la CCPD.

La hipervolemia es eliminada durante la transfusión sanguínea realizando continua diálisis peritoneal cada hora.

3.3.6. Nutrición.

Muchos pacientes fueron alimentados por medio de un tubo nasogástrico. La dieta fue basada principalmente en leche infantil y la fórmula de cereal, suplemento con caseína, proteína y polímeros de glucosa para alcanzar una energía diaria de entrada de 110% del RDA para un niño sano de la misma edad. La toma de proteína sugerida ha

sido de 2.5g/Kg por día (140% del RDA). Aceite de semilla 15ml/día y aceite de pescado 2ml/día son adicionados a la dieta como vitaminas solubles en agua.

3.3.7. Medicación adicional.

Solo hace poco tiempo que los pacientes han recibido el recombinante humano eritropoyetina, se empieza con 50 UI/Kg. tres veces al día y después se ajusta de acuerdo a la respuesta. Alfa-calcidol para prevenir el hiperparatiroidismo y carbonato de calcio y fosfato como ligando; resina de sodio poliestireno sulfonato si lo necesita para la hipercalemia.

Se aplican todas las vacunas necesarias cuando hay CCPD de acuerdo a las recomendaciones finlandesas.

Después de 1985 los pacientes con SNF fueron tratados con CCPD y nefrectomía bilateral. La nefrectomía se hacía en un promedio a los 1.2 años y el tiempo de CCPD antes del transplante era de 10 meses. Sin embargo, con soporte nutricional, los últimos pacientes han sido nefrectomizados a una edad de solo 0.7 años y la CCPD es realizada en casa con visitas cada tres semanas a la clínica.

Un peso compatible con el transplante renal es de nueve Kg y fue alcanzado después de los 3-4 meses con CCPD (Holmberg y col., 1995). La complicación más común durante la diálisis es la peritonitis. Y el patógeno más frecuente estafilococo, el cual usualmente responde a vancomicina intraperitoneal y metilmicina en pocos días. La mayor parte de los pacientes presentan hipertensión, principalmente causada por la hipervolemia. Los medicamentos antihipertensivos más usados son nifedipina, labetalol, hidrazina y en pocas cantidades minoxidil (Holmberg y col., 1995).

3.3.8. Transplante renal.

Desde el principio fue necesario utilizar cadáveres de niños como donadores pero ellos resultan más incompatibles comparados con un donador adulto vivo (Miller y col, 1982). A niños, los cuales tienen programado un transplante, se les hace la nefrectomía bilateral y la esplenectomía, cuando la nefrosis es severa, una infección bacteriana constituye un riesgo no aceptable en la esplenectomía. Por eso a esos niños, la esplenectomía se les realiza al mismo tiempo que el transplante; la esplenectomía se realiza para ayudar a que el injerto renal sobreviva. Además después del transplante se les provoca una inmunosupresión con prednisona, azatioprine y globulina antilinfocitos.

El primer reporte de transplante exitoso en SNC data de 1973 el cual tuvo un excelente término y fue presentado por Mahatan y col. (Holmberg y col., 1995). En 1987 C. Holmberg y Col. realizaron en 32 pacientes con SNF transplantes renales, todos nefrectomizados y con CCPD durante 3 meses. El 97% de los pacientes sobrevivieron, solo un paciente fue perdido después del transplante debido a una crisis hipertensiva. Después del transplante se presentaron infecciones como episodios sépticos, neumonías, infecciones del tracto urinario, Epstein Bar, Varicela e infecciones por cytomegalovirus. Algunas de estas se eliminaron con antibiótico. Cinco pacientes perdieron su injerto. En dos pacientes la proteinuria responde al tratamiento con esteroides. Solo pacientes tratados tempranamente con esteroides y cyclosporinas responden a total remisión con posterior inmunosupresión.

Después del transplante, la nefrosis llega como un especial problema solo en pocos pacientes.

3.3.9. Genética de la enfermedad.

Modo de herencia.

El SNC como se mencionó anteriormente se clasifica en SNC con esclerosis mesangial difusa y SNC microquístico, éste último es el tipo más común y por consiguiente el más estudiado. Tiene un modo de herencia autosómico recesivo (Fuchshuber, 1996).

Características de la herencia autosómica recesiva:

- La enfermedad casi nunca se presenta en padres ancestros o parientes colaterales.
- Los hermanos de un niño afectado tienen la probabilidad de 1/4 de estar afectados independientemente del sexo.

CUADRO DE PUNNETT PARA LA HERENCIA AUTOSOMICA RECESIVA.

Cuadro 5. →

	A	a
A	AA	Aa
a	Aa	aa

A: Alelo dominante.

a: Alelo recesivo.

AA: Estado homocigoto dominante, paciente sano.

Aa: Estado heterocigoto portador.

aa: Estado homocigoto recesivo. Enfermo.

- Se expresa en estado homocigoto.
- Los niños afectados tienen con mayor frecuencia padres consanguíneos que el promedio.
- Los afectados son hijos de padres sanos portadores.

Localización génica del alelo mutante:

Puesto que el SNF no ha sido ligado a cualquier gen candidato potencial, Kestilä y col. tienen un mapa casualmente aproximado, el cual utilizó marcadores altamente informativos asignados a un cromosoma individual para mapear el gen del cromosoma del SNF. Ellos

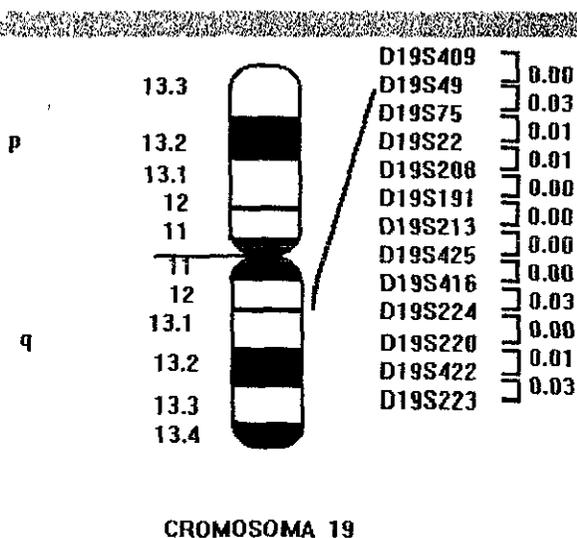


Fig. 5. La utilización de marcadores y su estimado orden y distancia (i.e.,0) en el cromosoma 19q12-q13.1.

reportaron el asignamiento del locus del SNF definiendo la región cromosomal en 19q12-q13.1. Para definir dicha región se estudiaron un total de 86 individuos, procedentes de 17 familias con SNF, cada una de ellas con uno o dos individuos afectados y de uno a nueve hermanos sanos. Antes de iniciar el análisis se hizo un diagnóstico diferencial para excluir otro tipo de síndrome nefrótico congénito. Se ocuparon líneas celulares de fibroblastos o linfocitos inmortalizados por el virus de

Epstein-Barr, fueron estabilizados y el DNA genómico fue extraído de células de cultivos usando un biosistema automatizado.

La detección de polimorfismos se realizó analizando los microsatélites polimórficos mediante PCR y gel de poliacrilamida para electroforesis. La PCR fue realizada utilizando primers etiquetados al final 5' P-Gama ATP (Fuchshuber y col., 1996).

3.3.10. Análisis de ligamiento.

Se asumió en el análisis penetrancia completa de la enfermedad, porque la edad de aparición de ésta es durante el primer mes de vida. También se asumió que la posibilidad de heterogeneidad en el locus debería ser ignorado. El análisis de ligamiento fue realizado con el MLINK y LINKMAP opciones de ligamiento del paquete (versión 5.10) (Lathrop y col. 1984).

La prueba X2 se realizó con el CONTING opción de LINKUTIL, y el EH se utilizó para estimar frecuencias halotípicas de marcadores con desequilibrio de ligamiento. Se realizó análisis de multipoint, el cual adapta desequilibrio de ligamiento y combina información de los marcadores D19S224 y D19S220, se utilizó la combinación como un marcador demostrando una desviación en frecuencias alélicas en el cromosoma de SNF.

El marcador D19S416 fue incorporado en la frecuencia de halotipos, asumiendo equilibrio, porque éste no demostró desequilibrio en ligamiento.

Un gen de enfermedad con frecuencia de 0.01 fue usado por la frecuencia halotípica, la cual fue determinada por cada intervalo del mapa, dependiendo de la localización del locus de SNF. Un total de 90 marcadores altamente informativos difundidos casualmente en todos

los autosomas fueron analizados en las familias en estudio hasta que de las puntuaciones Lod se observaron elevadas con marcadores localizados en el brazo largo del cromosoma 19. Después más marcadores de esa región se analizaron; y la mayor puntuación Lod observada se encontró en los marcadores D19S49, D19S75, D19S225, D19S416 y D19S224.

El orden y las distancias de los marcadores se basan en recombinaciones observadas en el material (familias) y en información previa obtenida por J. Weissenbach. En la recombinación observada en dos de las familias del locus SNC puede ser limitado D19S409 y D19S225 o entre los marcadores D19S416 y D19S224. Cuando la información de estos marcadores fue combinada en un análisis de multipoint, la puntuación Lod elevada, 4.58, fue observada en la posición entre marcadores D19S416 y D19S 224, lo que sugiere que el gen de SNF se localiza a 3CM de la región flanqueada por estos marcadores.

El desequilibrio de ligamiento es una excepcional herramienta poderosa para determinar la posición del loci en la enfermedad en una población aislada con una elevada probabilidad de una mutación, Kestilä y col. probaron para un posible desequilibrio de ligamiento con marcadores ligados en el cromosoma SNF usando la prueba de X². En los marcadores D19S224 y D19S220 se encontró que mostraba un desequilibrio de ligamiento significativo. Con el marcador D19S224, 7 alelos muestran un 66% de asociación alélica para cromosomas SNF y con el marcador D19S220, 8 alelos muestran un 69% de asociación alélica. El análisis de haplotipos generado con marcadores D19S224 y D19S220 revela que ocho diferentes haplotipos pueden ser observados en SNF y 25 haplotipos en cromosomas que no sean SNF (Fuchshuber y col., 1996).

3.4. DIAGNOSTICO EN EL SINDROME NEFROTICO CONGENITO.

3.4.1. Diagnóstico clínico.

Como primer paso se le realiza al paciente una exploración física completa que va dirigida a encontrar un fenotipo. Así mismo se abre una historia clínica la cual incluye edad de los padres, escolaridad, ocupación, antecedentes patológicos de los padres antes o durante la gestación y condición socioeconómica.

En el SNC la manifestación inicial que se presenta es el edema, que nos indica alguna alteración renal y que acompañada de otras alteraciones se podría sospechar de una enfermedad renal. Por tal motivo se realizan los estudios de rutina de laboratorio como son química sanguínea, glucosa, urea, creatinina, proteínas totales, albúmina y globulina, colesterol, ácido úrico y lípidos totales. En la química sanguínea lo que se encuentra alterado es la urea, creatinina, se encuentra hipoproteïnemia con hipoalbuminemia e hipercolesteronemia. También se realizan electrolitos séricos así como examen general de orina. Determinando con éste examen la proteïnuria masiva, cuando esta más avanzada la enfermedad se encuentran cilindros hialinos. Se realiza también biometría hemática encontrando anemia y leucocitos elevados. La anemia se puede considerar dilucional.

3.4.2. Diagnóstico prenatal.

El diagnóstico prenatal es el estudio del feto entre la semana 15 a la 20 de embarazo por medio de ultrasonido y análisis cromosómico entre otros para detectar defectos congénitos y enfermedades no rehabilitables (García, 1994).

Los objetivos del diagnóstico prenatal son los siguientes:

1. Proporcionar una serie de opciones informadas a los padres en riesgo de tener un hijo con anomalías.
2. Tranquilizar y reducir la ansiedad, en especial entre grupos de alto riesgo.
3. Permitir a las parejas en riesgo de tener un hijo con un defecto específico, que de otra forma continuaría teniendo hijos, comenzar un embarazo con el conocimiento de que puede detectarse la presencia o ausencia del trastorno en el feto (Thompson, 1996).

Históricamente fue hasta el año de 1955 cuando Fuchs y Riis determinaron por primera vez en Copenhague el sexo de un producto prenatalmente por medio del estudio de las células amnióticas. Aproximadamente diez años después, Steele y Breg, tuvieron éxito al cultivar éstas células pudiendo hacer así el diagnóstico de las aberraciones cromosómicas.

Actualmente se utilizan técnicas como son la amniocentesis, obtención de vellosidades coriales, cordocentesis, fetoscopia, ultrasonografía, electrocardiogramas así como el análisis de la sangre materna.

Estos métodos que sirven para el diagnóstico en la etapa intrauterina se clasifican en invasivos y no invasivos. Con el método invasivo se introduce una aguja o un endoscopio, hasta el ambiente intrauterino. El no invasivo utiliza el ultrasonido, con el cual se puede visualizar el feto y estructuras anexas a través de una pantalla (Cruz, 1994). En éste escrito se va a describir únicamente la amniocentesis como procedimiento para la obtención de tejidos fetal debido a que es la técnica por medio de la cual se determina la presencia de la enfermedad renal congénita (SNC).

3.4.3. Amniocentesis.

El procedimiento consiste en llevar a cabo una punción transabdominal, hacia la decimocuarta o decimosexta semana de la

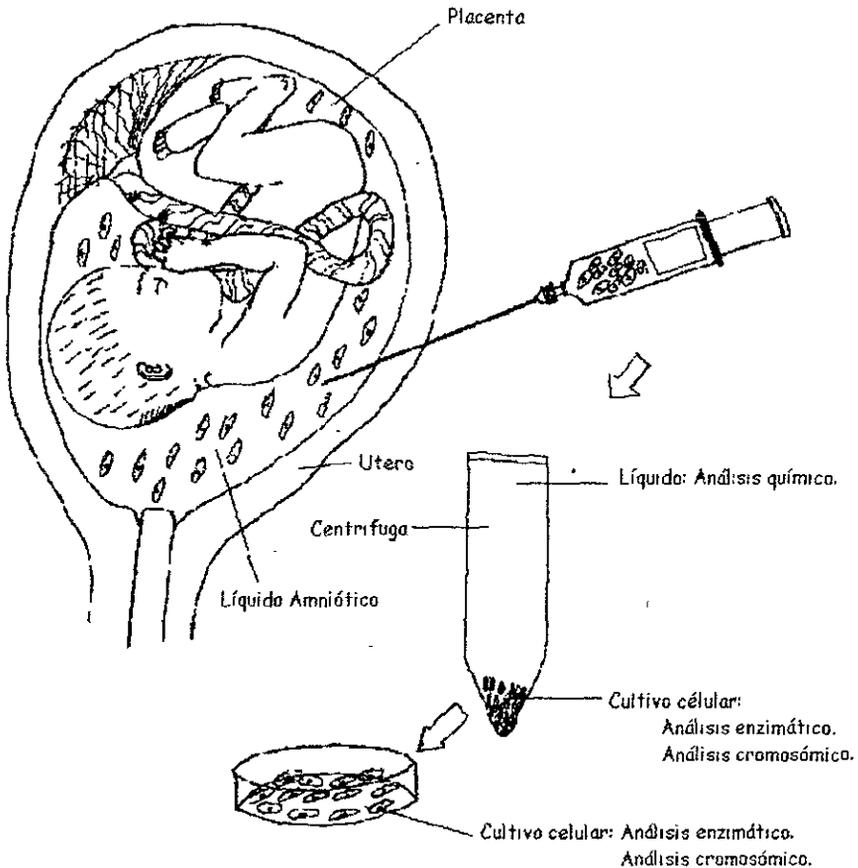
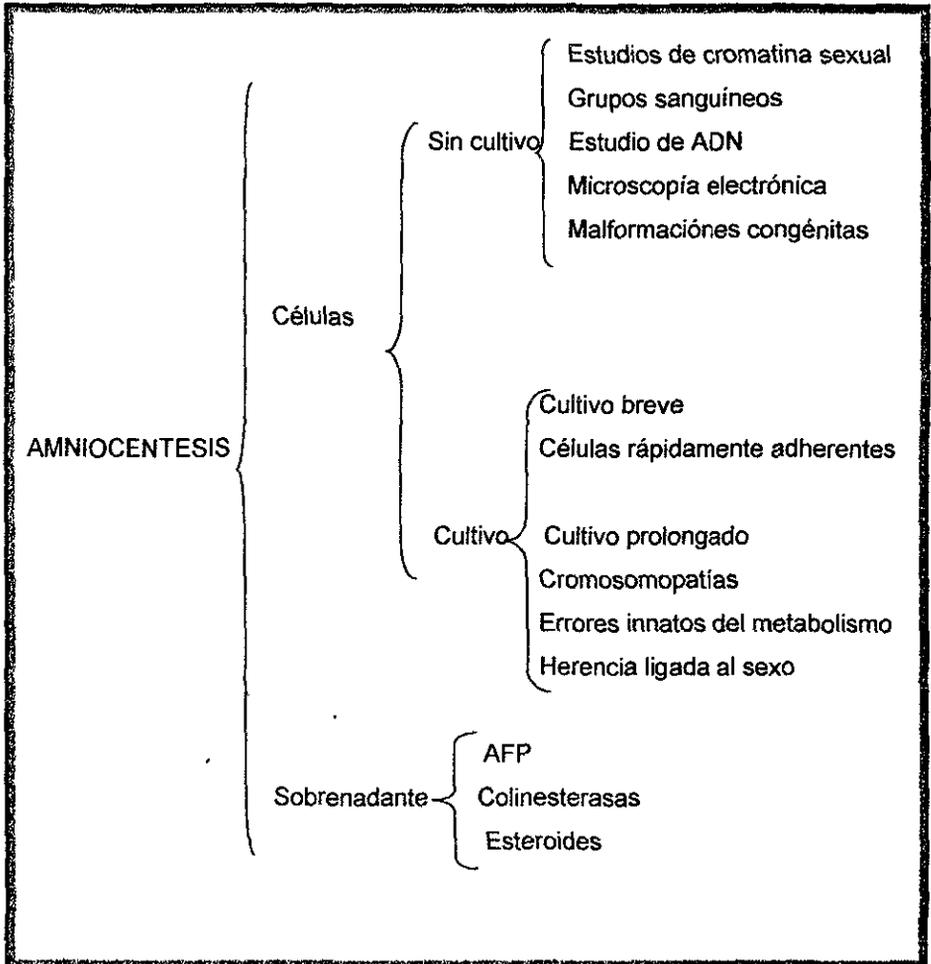


FIG. 6. PROCEDIMIENTO DE LA AMNIOCENTESIS MEDIANTE LA PUNCIÓN ABDOMINAL, PARA REALIZAR DIAGNOSTICO PRENATAL. (SALAMANCA, F. 1990).

gestación que es cuando hay mayor número de células viables y líquido amniótico suficiente. De éste existen alrededor de 30 ml a las 10 semanas, 200 a 250 ml a las 16 semanas y aumenta hasta 500 ml a las 20 semanas (Guizar, 1994).

AMNIOCENTESIS.



Este procedimiento es apoyado con la ultrasonografía, para localizar la placenta y no herirla y provocar hemorragia o inducir un aborto. Se aspiran 20 a 30 ml de líquido amniótico en el que se encuentran las células descamativas que proceden del feto en desarrollo. Se estudian las características del líquido amniótico y se lleva a cabo la determinación de la alfa-fetoproteína y otras.

En las células se puede hacer el diagnóstico del sexo mediante la técnica de cromatina, las células se cultivan in vitro con el objeto de tener una población mayor (Salamanca, 1990).

Generalmente la amniocentesis solo se realiza a madres primigestas mayores de 35 años de edad y a pacientes embarazadas de cualquier edad que ya haya tenido un hijo con alguna alteración genética o de otro tipo como anencefalia o alteraciones del tubo neural.

Se ha encontrado que el uso de agujas de calibre mayor al número 19, o realizar más de 2 inserciones para obtener líquido amniótico aumenta el riesgo de producir un aborto por amniocentesis (Guizar, 1994). Los riesgos de la amniocentesis, en centros con amplia experiencia, son mínimos tanto para el producto como para la madre; se estima que el riesgo de producir aborto es alrededor de 0.5% (Thompson, 1996).

Los riesgos potenciales para la madre (aparte del aborto) son tales como infección, hemorragia, el feto puede ser herido por la aguja, aunque esto es difícil porque flota en un medio líquido y tiende a rebotar en el sentido opuesto a la presión, puede también presentarse sensibilización a grupo sanguíneo, en éstos casos se administran inmunoglobulinas Rh para prevenir cuando la madre es Rh negativa (Thompson, 1996). Puede presentarse también traumatismo visceral; es por eso que sólo debe realizarse cuando existe una precisa indicación genética.

Otro tipo de problemas que se presentan en el procedimiento es el de interpretar erróneamente los resultados. Ya que se puede dar un diagnóstico incorrecto, por contaminación de la muestra con células maternas. Para reducir este riesgo se recomienda eliminar los dos primeros mililitros de la muestra y hacer cultivos por duplicado (Salamanca, 1990).

3.4.4. Alfa-fetoproteína.

La alfa-fetoproteína (AFP), es una alfa-1-globulina feto-específica, constituida por una cadena polipeptídica con peso molecular de 69,000. Su locus se encuentra en el cromosoma 4 (q11-q13), según Ferguson-Smith y col. Durante el primer mes de gestación, la AFP es sintetizada primero por el saco vitelino y posteriormente por el hígado fetal.

La concentración alcanza su máximo al final del primer trimestre, con niveles de 3 mg/ml. A partir del segundo trimestre, su concentración, en

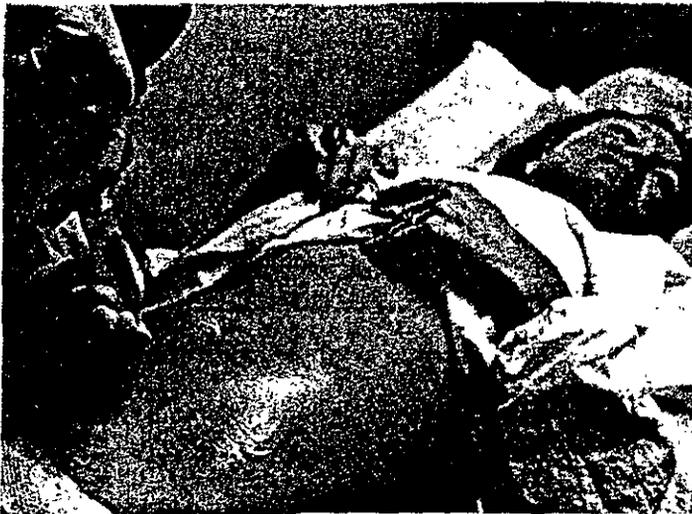


FIG. 7. LA AMNIOCENTESIS ES UNA TÉCNICA DE EXTRACCIÓN DEL LIQUIDO AMNIOTICO QUE RODEA AL FETO, QUE PERMITE SABER SI EL MISMO ESTÁ AFECTADO. (1993. SIEVEKING/ COLLECTIONS. ED. OCEANO VOL. 3 PAG. 40).

CONDICIONES EN LAS QUE SE ELEVA LA ALFA-FETOPROTEINA.

CONDICIONES MATERNAS	CONDICIONES FETALES
Elevación	
En suero:	
	Defectos del cierre del tubo neural.
<i>Enfermedades:</i>	Atresia esofágica
Cáncer hepático	Defectos en pared abdominal
Hepatitis	Síndrome de Meckel
Cirrosis hepática	Nefrosis congénita
Cáncer de aparato digestivo	Páncreas anular
Cáncer de células germinales	Defectos de piel
Tirosinemia	Feto papiráceo
	Seno pilonidal
<i>Embarazo:</i>	Teratomía sacrococcígea
Semana de gestación errónea	Tetralogía de Fallot
Embarazo múltiple	Isoinmunización
Sufrimiento fetal	Muerte intrauterina
Isoinmunización	
Amenaza de aborto	
Muerte intrauterina	
Toxemia	
Disminución	
	Síndrome de Down
	Otras trisomías
	Otras Cromosomopatías

el suero fetal, declina en forma exponencial debido a que el incremento de peso del producto es mayor que el incremento en la síntesis, siendo la concentración en sangre del cordón umbilical de 10 a 50 microgramos/ml. La AFP presente en el líquido amniótico es la AFP sérica del feto que filtra por el riñón. Se alcanzan los niveles máximos a la 15ava semana de gestación y a partir de entonces va disminuyendo gradualmente; la AFP también puede determinarse en el suero materno, en el cual su concentración se eleva después del primer trimestre hasta un valor máximo de cerca de 500 ng/ml. a la 36ava semana de gestación. Hay diversas condiciones tanto maternas como fetales en las cuales se eleva o disminuye la AFP en suero o líquido amniótico.

Para llevar a cabo el diagnóstico prenatal, la AFP se determina en sangre materna por radioinmunoanálisis y en líquido amniótico junto con la acetilcolinesterasa por inmunoelectroforesis. Así se sigue habitualmente un protocolo que es el siguiente:

1. Corroborar edad gestacional por medio de ultrasonografía.
2. Determinar AFP en suero materno. Su concentración se eleva después del primer trimestre hasta un valor máximo de cerca de 500 ng/ml a la 36ava semana de gestación. Si los valores obtenidos se elevan 2.5 múltiplos de la mediana para edad gestacional en la población o por el contrario están disminuidos entonces se sigue a tres.
3. Una semana más tarde se repite la determinación de AFP en suero materno. Si nuevamente las cifras son anormales se sigue a cuatro.
4. Se repite la ultrasonografía, se revalora edad gestacional y se descartan algunas causas maternas y fetales que puedan elevar los valores. (Ver cuadro 7).
5. Se realiza amniocentesis y se determinan AFP y acetil-colinesterasa en líquido amniótico. La concentración de la AFP alcanza su máximo al final del primer trimestre, con niveles de 3 mg/ml. A partir del segundo trimestre, su concentración en el suero fetal, declina en forma exponencial debido a que el incremento de peso del producto

durante este período es mayor que el incremento en la síntesis. La AFP que está normalmente presente en el líquido amniótico se deriva de la AFP sérica fetal, filtrada por el riñón del feto. Las concentraciones normales en el líquido amniótico son paralelas a las concentraciones séricas durante todo el embarazo, pero mucho más bajas, puesto que la proporción entre las dos concentraciones se mantiene en una proporción de 100 a 1, los niveles más altos se alcanzan a la 15ava semana de gestación y al 2o trimestre va disminuyendo.

6. Se realiza el cariotipo y pruebas para descartar errores innatos del metabolismo.
7. Si los resultados son anormales, se corrobora por ultrasonografía.
8. Una vez corroborado el defecto se procede a proporcionar la información a la pareja dándole apoyo psicológico, eligiendo ellos la decisión de interrumpir el embarazo.

En 1967 Seppälä y col. Observaron por primera vez un nivel elevado de AFP en suero de una madre de edad avanzada y que tuvo un hijo con nefrosis congénita. Después estudios sugirieron que la AFP se elevaba en el segundo trimestre de embarazo en el cual el feto presentaba SNF (Morris y col, 1995).

Si el feto tiene SNC, los riñones son excesivamente permeables a proteínas y gran cantidad de AFP es eliminada por orina. Por eso la determinación de AFP se sugirió como una medida de diagnóstico prenatal.

Hay desacuerdo en la literatura acerca de la exactitud de la AFP amniótica para el diagnóstico prenatal del SNC. Algunos reportes sugieren que el ensayo de AFP es confiable y que no da resultados falsos negativos o falsos positivos (Seppälä y col., 1976; Aula y col., 1978); Otros autores sin embargo tienen reportes de resultados falsos negativos, con fetos que después demuestran tener SNC y tuvieron un valor normal de AFP en el segundo trimestre. (Spitz y col. 1978; Schneller et al. 1985) (Morris y col, 1995).

Sin embargo cuando hay duda en un resultado, se corrobora por

medio de ultrasonografía, para encontrar algún defecto en los riñones o en el tamaño de la placenta.

En el suero materno de un feto con SNC se ha encontrado elevado el nivel de AFP. Sin embargo en otros casos de nefrosis congénita, el nivel de AFP en suero materno es normal aún a las 20 semanas de gestación (Aubrey y col. , 1977). Así mismo la AFP en líquido amniótico también tiene niveles normales como puede ser el síndrome nefrótico infantil por lo cual puede ser un error de diferenciación de diagnóstico.

Existen varias condiciones que pueden ser asociadas con una concentración elevada de AFP en suero materno, incluyen amenaza de aborto, dolor fetal o muerte fetal, incompatibilidad al Rh, desordenes de la madre, tal como hepatitis, carcinoma del hígado y diabetes mellitus.

Jonathan Morris y col. Reportaron el caso de una paciente de 19 años de edad caucásica, la cual no tenía relación consanguínea con su marido. Y no tenía ancestros finlandeses. De su primer embarazo tuvo un niño a las 37 semanas de gestación que tuvo un peso de 2880 g, la placenta fue grande y se confirmó el diagnóstico de SNF. Que falleció a los 2 meses de edad por un colapso cardiorrespiratorio secundario a una septicemia pneumococal.

En su siguiente embarazo, del mismo padre, la mujer acudió al asesoramiento genético, dándole diagnóstico prenatal, de SNC. A las ocho semanas de gestación, se le realizó un ultrasonido para confirmar la edad gestacional. La amniocentesis fue realizada a las 16 semanas de gestación. El nivel de AFP obtenido se encontró dentro del rango normal de gestación. A las 18 semanas de gestación, se realizó una rutina morfológica y se encontró que ambos riñones se notaban alargados. Debido a lo anterior se repitió la amniocentesis a las 19 semanas de gestación para la estimación de la AFP. En ésta ocasión, la AFP fue marcadamente elevada. La combinación de la elevada AFP amniótica y la apariencia renal del ultrasonido sugirió el diagnóstico de SNC.

Se le notificó a la paciente y de acuerdo al asesoramiento genético fue tomada la decisión de interrumpir el embarazo.

La terminación del embarazo fue realizada utilizando prostaglandinas. En el examen patológico se confirmó que los riñones eran largos con un peso de 4g (normal = 2.5 g.). El análisis al microscopio de luz de ambos riñones revelan proliferación mesangial y dilatación de túbulos, características propias del SNF. La misma mujer se presenta tempranamente en su siguiente embarazo. La paternidad es incierta. La amniocentesis se le realizó a las 18 semanas de gestación y revelan una AFP normal. Los riñones fueron de apariencia normal y se concluyó que el feto en esta ocasión no estaba afectado. Nació una niña saludable que pesó 3840g a las 39 semanas de gestación.

Su paciente demuestra que repetir la prueba puede ser indicado si la AFP se encuentra en el rango normal a las 16 semanas y un resultado falso-negativo puede ser obtenido si la amniocentesis es realizada tempranamente en el embarazo. En el ultrasonido aparece el SNF como se describió.

3.4.5. Diagnóstico de portadores.

Cuando en un individuo se ha detectado una enfermedad genética es importante saber si en otros miembros de ésta familia se encuentra el gen de la enfermedad.

Muchos genes mórbidos en la actualidad se pueden detectar directamente de portadores y personas afectadas por medio del análisis de DNA.

Esto es muy importante ya que en muchos casos, permite determinar la presencia o ausencia de un gen determinando con una exactitud de casi el 100%.

Existen dos procedimientos principales para la estimación del riesgo mediante análisis de DNA. El primero emplea marcadores estrechamente ligados, de preferencia que estén próximos al gen.

Este es un método indirecto, pero deben cumplirse requerimientos muy rigurosos:

1. Existe un estrecho ligamiento entre la mutación y el marcador, de manera que la recombinación resulta improbable.
2. La familia debe ser informativa, respecto a los loci en cuestión y la ordenación particular de alelos en el progenitor (conocida como la fase). La detección de ligamiento requiere que un progenitor sea heterocigoto (y así informativo) tanto para un locus de enfermedad como para loci marcadores.
3. La fase de ligamiento debe conocerse o ha de ser posible determinarla.
4. No debe haber ocurrido recombinación entre los marcadores que se han seguido y el gen de la enfermedad.

El segundo método se realiza mediante la detección directa de la mutación, para lo que se emplea el gen, cDNA o sondas sintéticas para detectar una mutación en el ADN genómico de un paciente o de otro miembro de la familia; estos métodos son rápidos y precisos. Y relativamente no invasivos; los métodos directos se utilizan solo cuando se conoce el gen mutado que provoca el trastorno determinado.

En el caso del SNF, los estudios realizados para localizar el gen en el cromosoma 19q12-q13.1 fueron por medio del análisis de ligamiento, método indirecto.

Para detectar si una persona es portadora se sigue la técnica de análisis de ligamiento; basándose en las pruebas publicadas con anterioridad para saber el orden de los marcadores. Y así poder observar cuales son los marcadores que muestran una asociación significativa con el cromosoma del SNF.

El análisis de ligamiento en herencia recesiva usualmente requiere de disponer de familias con múltiples afectados. Sin embargo, se sabe que la herencia autosómica recesiva ocurre más frecuentemente en familias consanguíneas, debido a la homocigosis del descendiente. En este caso el individuo afectado es usualmente homocigoto para el alelo mutante, puesto que tanto el alelo materno como el paterno son heredados de un ancestro común.

Así la detección de esta región de homocigosis del descendiente permite la localización del locus de una enfermedad aún hasta en familias pequeñas con un solo niño afectado. De ésta manera (y soportado por un programa de computación)(Fuchshuber y col.,1996). se puede obtener una puntuación Lod significativa con una pequeña población.

La localización del gen de SNF representa el primer paso hacia la identificación del propio gen. La caracterización del gen puede ayudar a comprender la patogénesis del desorden; desafortunadamente, nueve de los genes identificados que codifican para los componentes del basamento de la membrana glomerular, se localizan en esta región (Fuchshuber y col., 1996).

Por otra parte y ya que la prueba de la AFP en líquido amniótico y suero materno no puede ser realizada antes de las 16 semanas de gestación y puede dar resultados falsos-negativos; el análisis genético indirecto (disponible 4 semanas antes) representa una opción adicional en el diagnóstico prenatal en el SNC (Fuchshuber y col.,1996).

En un estudio realizado por A. Fuchshuber y col. se demostró que los marcadores encontrados en el SNC en individuos finlandeses fueron los mismos que en individuos con la misma enfermedad, originarios de otros países de Europa y del Norte de Africa; demostrándose así que es el mismo gen el que se ve afectado tanto en poblaciones finlandesas como en no finlandesas con SNF.

Metodología

1. **Diagnóstico de la enfermedad.** Como paso inicial se hace el correcto diagnóstico de la enfermedad para así excluir enfermedades similares; para confirmar el diagnóstico se elabora el árbol genealógico con una anamnesis completa, se practica la valoración clínica cuidadosa, se solicitan los exámenes generales de laboratorio y gabinete, pruebas de alta especialización, así como el cariotipo por técnicas de bandas, las pruebas de tamiz metabólico y la cromatografía de gases, determinaciones enzimáticas y pruebas bioquímicas, y las metodologías del ADN recombinante o de ingeniería genética. Este trabajo no se inició desde el diagnóstico, este se realizó en el centro médico La Raza, después de eso encontramos a la pareja y a partir de ahí se le dio asesoramiento genético, sin embargo el diagnóstico se menciona como paso inicial.
2. **Descartar factores teratogénicos.** Una vez establecido el diagnóstico se procede a descartar factores ambientales teratogénicos, para lo cual es necesario también practicar pruebas de laboratorio y de gabinete.
3. **Se establece si es o no un problema genético.** Ya que se descartaron los factores teratogénicos y dependiendo de los exámenes de laboratorio se puede establecer si es un problema genético. Y se proporciona a la familia adecuada información sobre el curso, evolución y pronóstico del padecimiento o la malformación.
4. **Detección de portadores.** En caso de ser un caso genético se realizan a los padres y a familiares relacionados, los estudios pertinentes para saber si son portadores (dependiendo del problema, análisis cromosómico, análisis de ADN etc.).

5. Se establece la probabilidad de recurrencia. Una vez que se confirmó el diagnóstico de enfermedad genética, se procede a determinar el modo de herencia, para así poder establecer la probabilidad de recurrencia. Para lo cual se toman en cuenta diferentes factores en cada caso. Así mismo se debe informar a la pareja sobre sus riesgos genéticos y ayudaría a interpretar el riesgo de repetición.
6. Soluciones posibles. Se ofrece a la pareja las distintas soluciones a las que se puede recurrir y se le capacita para que decida cual de las diferentes opciones es la que más se ajusta a su realidad e intereses.

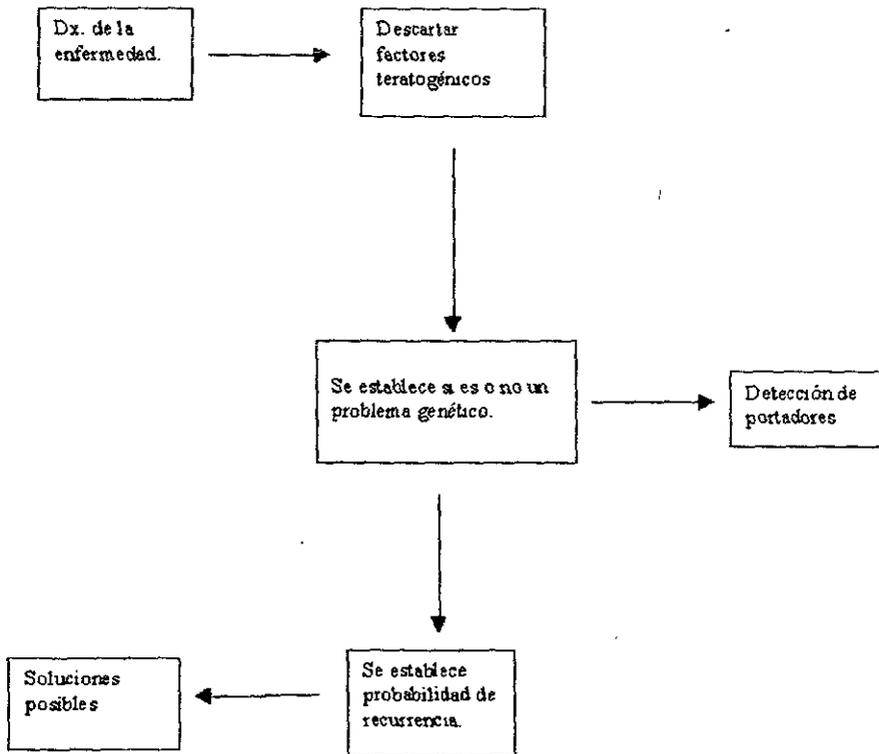


FIG. B. PASOS DE LA METODOLOGIA.

Cuestionario que se le aplicó a la pareja para la realización del árbol genealógico.

- ¿Sus abuelos cuantos hijos tuvieron? Los abuelos maternos de ella 9; 6 los abuelos paternos de ella. 4 y 6 los abuelos maternos y paternos de él respectivamente.
- ¿cuántos hombres y cuantas mujeres? Los abuelos maternos de ella cinco hombres y cuatro mujeres. Los paternos dos hombres y cuatro mujeres. Y los abuelos de él tres hombres y tres mujeres los abuelos paternos y los maternos respectivamente.
- ¿Cuántos abortos y cuantos niños que hayan muerto recién nacidos? Ninguno.
- ¿Cuántos hijos tuvo cada uno de sus tíos y si entre ellos hubo algún afectado con SNC? ¿Hubo muertos recién nacidos? 5, 5, 7, 5, 4, 4, 5, 7, los tíos y tías de ella, y 2, 1, 9, 5, 2, 1, 1, 5, 3, de él. No hubo nacidos muertos RN, y nunca se apareció SNC.
- ¿Hay hijos de matrimonios consanguíneos en su familia? Sí, unos primos hermanos de ella. Tienen dos hijos y una hija sanos.
- ¿Cuántos hijos tuvieron sus padres, es decir cuantos hermanos tienen? Ella tiene cinco hermanas y tres hermanos. El tres hermanos y tres hermanas.
- ¿Cuántos hijos tiene cada uno de sus hermanos y si no se presentó la enfermedad en alguno de ellos? De ella 1er hermano dos hijos, 2º hermano dos hijas y un hijo, 3er hermano un hijo y dos hijas, 1ª hermana dos hijos, 2ª hermana dos hijos y una hija, 3ª hermana un hijo y una hija, 4ª una hija y la 5ª no tiene hijos. Los hermanos de él, uno de sus hermanos tiene una hija, una de sus hermanas tiene dos hijas, los demas son solteros.
- ¿Ustedes cuantos hijos tienen? ¿Han tenido algun aborto? Ninguno, solamente a la niña que tuvo el padecimiento, ningún aborto.

Cuestionario que se utilizó para descartar factores teratogénicos.

- ¿Qué edad tenían (los padres) cuando nació la recién nacida afectada? 23 y 25 años madre y padre respectivamente.

- ¿Cuál era su ocupación en ese tiempo? Estudiante la madre y el padre empleado en una fábrica de autos y estudiante.
- ¿En esta ocupación estaban expuestos a factores (teratogénicos) físicos, químicos o biológicos? No.
- ¿Qué tipo de alimentación llevó la madre durante el embarazo? Carnes, huevo, leche, pescado, tortilla, cereales, frutas y verduras en general.
- ¿Durante el embarazo se cursó con alguna enfermedad como sífilis, toxoplasmosis, rubeola etc.? Ninguna que presentara síntomas.
- ¿Hay algún parentesco entre la pareja índice? Ningún parentesco.
- ¿Ingerió la madre drogas, medicamentos o alcohol durante el embarazo? No.

5 Resultados y discusión

Se pudo contactar a una pareja que tuvo a una hija con síndrome nefrótico congénito. La cual fue atendida en el centro médico "La Raza" en donde la diagnosticaron y le extendieron el siguiente historial clínico: "Se trata de RN femenino sin antecedentes de importancia para su padecimiento neonatal, sin exposición a teratógenos, parto a las 36 semanas de gestación, peso de 2,150g. Inició padecimiento 3 días antes de su ingreso al servicio con edema facial y de extremidades. Se reciben resultados de los estudios solicitados de laboratorio a su ingreso encontrándose hipoproteïnemia con hipoalbuminemia, hipercolesterolemia y proteinuria. Nefrología corrobora la probabilidad de síndrome nefrótico congénito probable esclerosis mesangial difusa y sugiere biopsia. Se inicia manejo con diurético (furosemide). Un día después de la biopsia se agrega al manejo espironolactona a 3 mg/Kg/día y se hace mención de la presencia de una escara 2 días después de la toma de la biopsia, 3 días después se detecta la presencia de moniliasis oral por lo que se inicia manejo con ketoconazol. Se reporta la biopsia en donde se encuentran cambios glomerulares no posible de clasificarlos, así como la probabilidad de una glomerulonefritis proliferativa mesangial idiopática probablemente secundaria a infecciones. Se diagnosticó síndrome nefrótico congénito tipo finlandés. Y esclerosis mesangial difusa." La niña falleció al mes de nacida.

Para excluir factores teratogénicos a la pareja se le hizo un historial clínico completo, así mismo se le pidió la información necesaria para realizar el árbol genealógico.

Como ya se mencionó anteriormente existen dos tipos de SNC, y debido a los hallazgos en la biopsia y a que no se encontraron características del SNF. Podríamos decir que se trata de SNC con esclerosis mesangial difusa que es la que se ha encontrado en México; y ya que no se conoce la etiología de la enfermedad no se puede saber si es una entidad hereditaria; por lo cual no se pudo detectar si los padres son portadores o no. La única solución que se le puede dar a la pareja es diagnóstico prenatal en su siguiente embarazo, suponiendo que la enfermedad se hereda con una entidad autosómica recesiva, se le explica a los padres que tienen una probabilidad del 25 % de tener un hijo afectado es decir que de cada cuatro uno vendrá afectado.

Y esto podrá detectarse mediante el procedimiento de la amniocentesis determinando los valores de AFP del feto así como también de la madre y en el caso de ser normal se podrá seguir el embarazo con mayor tranquilidad. En caso contrario la pareja podrá tomar la decisión de interrumpir el embarazo.

Antecedentes heredofamiliares.

- A. **Edad de los padres.** Es muy importante la de ambos ya que está asociada a incidencia en enfermedades genéticas. Como mutaciones espontaneas en el hombre o síndrome de Down en la mujer de edad avanzada.
- B. **Escolaridad.** Nos permite inferir a que nivel se les va a dar la información sobre la historia natural del padecimiento.
- C. **Ocupación.** Hay que tomar en cuenta que la espermatogénesis tiene una duración media de 64 días así la exposición del varón en el trabajo a teratógenos físicos, químicos o biológicos durante ese tiempo puede afectar su material genético; así mismo la no ingesta de ciertos requerimientos proteicos, minerales y vitamínicos por parte de la madre.

D. Antecedentes patológicos. Es importante considerar los antecedentes de la presencia de sífilis, toxoplasmosis, rubéola etc., durante la gestación y que se podrá establecer una correlación con posible agente etiológico. Se deben interrogar exhaustivamente los antecedentes familiares de alteraciones fenotípicas y funcionales por ambas ramas. La elaboración de un árbol genealógico facilita la recolección de ésta información. El antecedente de consanguinidad debe ser estudiado a conciencia.

E. Condición socioeconómica. Se toma en cuenta ya que en clases desprotegidas suele haber una frecuencia mayor de malformaciones congénitas, así mismo el hacinamiento aumenta el riesgo de contraer toxoplasmosis (Guizar Vázquez, 1994).

Después de tomar en cuenta los aspectos anteriores, resulta que se trata de una pareja joven sin riesgos reproductivos por la edad, con una escolaridad media superior, estudiantes ambos; y en el trabajo del varón no nos menciona factores teratógenos a los que pudiera exponerse y la madre refiere no haber tomado ningún medicamento durante la gestación. No nos indican la presencia de alguna enfermedad en el transcurso del embarazo como sífilis, toxoplasmosis, rubéola etc., aunque no hubo ningún análisis para detectarlas en caso de que hubieran cursado asintomáticas.

Nos proporcionaron la información completa patológica de sus familiares tanto colaterales como ascendentes (abuelos) y descendentes. Y con tal información se elaboró el árbol genealógico. Así mismo, la condición socioeconómica de la pareja no es factor condicionante de malformación genética.

Podemos observar la historia clínica literal en la cual nos dan los síntomas de SNC pero el diagnóstico es SNF y esclerosis mesangial difusa. Y cambios glomerulares que no pudieron clasificar.

Así mismo nos mencionan que pudiera ser secundario a infecciones, pero como ya sabemos hay dos tipos de SNC, el tipo finlandés no se ha encontrado en México esto fue corroborado por el Dr. Matos nefrólogo del Hospital "La Raza". Por otro lado las características de los recién nacidos con SNF son palidez, distrofia, distensión abdominal, nariz achatada, separación de suturas craneales, y piernas delgadas con posición calcánea mismas que la paciente no presentaba. Además de que si fuera secundaria a infecciones no sería hereditaria y por consiguiente podríamos decir que no es SNF a reserva de poder hacer a futuro análisis de ADN.

Del análisis del árbol genealógico de ésta pareja no se puede concluir que exista un gen mutado autosómico recesivo que esté causando la enfermedad ya que no se observaron antecedentes familiares.

Se investigó la ascendencia y a familiares colaterales y no se encontraron indicios de la enfermedad en ninguna de las familias. Incluso es de señalarse que existe un matrimonio consanguíneo (III 25 y III 26) de primos en primer grado de la familia materna y no se presentó la aparición de la enfermedad.

Sin embargo una de las características de la herencia autosómica recesiva es la aparición de casos esporádicos por lo que no se descarta el hecho de que sea una entidad hereditaria. Para estar seguros de lo anterior es necesario realizar estudios amplios y minuciosos los cuales abarquen análisis de ADN y así saber si la familia tiene o no el marcador. Suponiendo que el SNC con esclerosis mesangial difusa fuera una variante del SNC tipo finlandés, cabría la posibilidad de hacer un análisis similar al que se realizó en Finlandia a pacientes con SNC.

No obstante que la gravedad de la enfermedad es diferente, el pronóstico es el mismo y podría ser el caso del mismo gen pero con un lugar mutado diferente como es el caso de la fibrosis quística, que en la

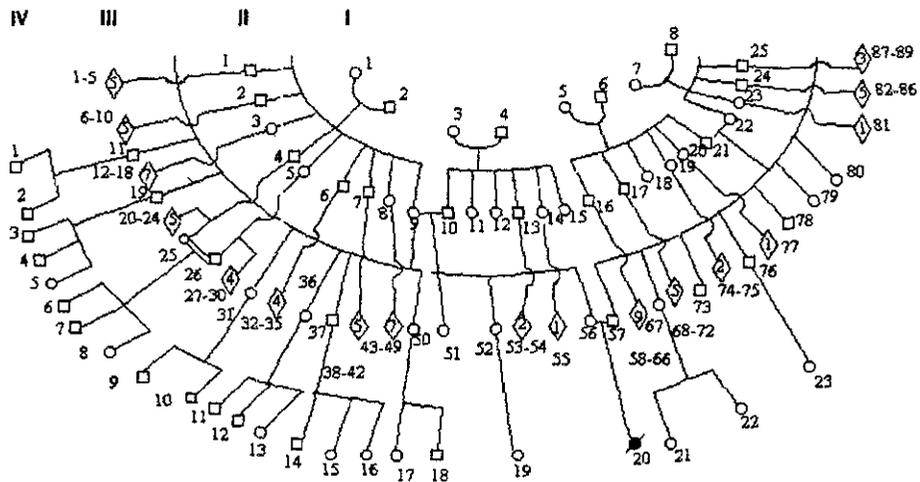


FIG. 9. ARBOL GENEALOGICO DE UNA FAMILIA EN LA CUAL SE ENCONTRO UN CASO INDICE DE SNC, EN PADRES NO CONSANGUINEOS, IV-20 RECIEN NACIDA AFECTADA, OBSERVESE III-25 Y III-26 MATRIMONIO CONSANGUINEO EN DONDE LA DESCENDENCIA IV-6, 7 Y 8 ES SANA.

variante mexicana va a tener una mutación G542X que es la que se ha observado en más pacientes mexicanos y va a ser menos severa, variando en algunas características clínicas.

De este grupo de enfermedades hasta hace pocos años se desconocía la causa y aún menos se tenía la posibilidad de ayudar a través de asesoramiento genético, a los padres de los niños afectados. Por tales causas las parejas con un caso índice padecían los típicos problemas de una enfermedad congénita: confusión, culpabilidad, temor e incapacidad para ayudar a su hijo afectado. Desdichadamente como en México se ha tenido una frecuencia muy baja no se le da la atención ni los recursos necesarios investigación. En Finlandia, dado que la frecuencia de la enfermedad se consideró un problema de salud importante se han hecho estudios familiares e investigación en genética, en el año de 1995 se localizó el gen mutado para ésta terrible enfermedad (SNF).

Entre los profesionistas que se encargan de brindar asesoramiento genético están: el genetista, los encargados de hacer las pruebas de laboratorio, el médico que lleva al paciente, el psicólogo etc., mas sin embargo no hay un vínculo estrecho entre ellos para poder dar al paciente o a los padres un asesoramiento con mayor calidad humana, ya que se trata de enfermedades muy sensibles y difíciles de asimilar, que pueden causar daños psicológicos y de la personalidad muy severos, tanto al paciente como a su familia.

6 Conclusiones

Se elaboró un texto el cual tiene la información más relevante y actualizada sobre el SNC y que le sirve al lector para adentrarse al tema, y de ésta manera tener la base teórica para así poder dar seguimiento al asesoramiento genético.

En lo que se refiere al caso índice, se pudo trabajar con una pareja con un caso de SNC y se siguió paso a paso el asesoramiento genético para ayudarle a encontrar la solución que mas se ajustara a sus necesidades e intereses; debido a que esta enfermedad no se ha estudiado lo suficiente y también a que es una enfermedad prácticamente desconocida en México y que ha habido pocos casos, no se conocía la manera adecuada de manejar a un paciente con esta enfermedad, es por eso que no se le pudo dar el tratamiento adecuado para poder alargarle la vida y que en un futuro pudiera aspirar a un trasplante, y a una vida casi normal.

Del mismo modo debido a que esta enfermedad no se ha estudiado lo suficiente y también a que es una enfermedad prácticamente nueva y a que ha habido pocos casos, para poder hacer un estudio de análisis de ligamiento, por tal motivo no se puede detectar si los padres fueron portadores, entonces el asesoramiento se basa en un futuro embarazo en el que por medio del procedimiento de la amniocentesis se determina la AFP y la decisión de interrumpir o proseguir el embarazo en caso de que se encuentre elevada; será absolutamente de los padres, dependiendo de su ética, religión y moral.

7

GLOSARIO

- **Acondroplasia.-** Enanismo por acortamiento rizomérico (proximal) de las extremidades. Otros rasgos son la frente prominente; rodillas arqueadas. La incidencia es de 15-30 por millón de nacimientos. Tipo de herencia autosómica dominante.
- **Anamnesis.-** Parte del examen clínico que reúne todos los datos personales y familiares del enfermo anteriores a la enfermedad.
- **Apert; síndrome de.-** Síndrome autosómico dominante. se presentan los siguientes rasgos: acrocefalia de tipo braquisfenocefálico; sindactilia de manos y pies.
- **Captopril.-** Fármaco que inhibe la enzima convertidora, de angiotensina, la cual convierte a la angiotensina I en angiotensina II, que es una potente sustancia vasoconstrictora endógena. Se emplea como hipotensor.
- **Corea de Huntington.-** La CH es una afección autosómica dominante, de manifestación tardía, caracterizada por alteraciones de personalidad que progresan hacia psicosis y movimientos coreicos.
- **Cromosomopatías.-** Patología genética en la cual el fenotipo del paciente está dado por la existencia de cromosomas de más o de menos, o bien por alteraciones estructurales de los cromosomas.

- **Difuso (referente a glomérulo).** - Glomérulos enteros afectados.
- **Distrofia muscular de Duchen.**- La incidencia de esta enfermedad es de 1 en 4000 nacimientos. Y los rasgos que se presentan son los siguientes: Debilidad muscular con comienzo en la infancia y pseudohipertrofia de las pantorrillas; es progresiva (suele comenzar antes de los 6 años, el niño afectado está en silla de ruedas antes de los 12 y muerto antes de los 20). Tiene una herencia recesiva ligada al cromosoma X. Dos tercios de los casos son esporádicos. Es posible detectar a los heterocigóticos por las cifras elevadas de lacticodehidrogenasa y creatinfosfocinasa.
- **Edema.**- Acumulación excesiva de líquido subcutáneo y espacio intersticial, en el tejido celular, debida a diversas causas entre ellas a la disminución de la presión osmótica, del plasma por reducción de proteínas.
- **Ectasia.**- Dilatación, extensión o expansión de una parte u órgano.
- **Eugenesia.**- Ciencia que estudia los factores que tienden a mejorar o deteriorar la raza humana.
- **Expresividad variable.**- Es la posibilidad de que un gen se exprese en distintos individuos, incluso en la misma familia, con efectos distintos. Un gen con expresividad variable puede manifestarse desde un grado moderado a otro muy acentuado; también puede tomar formas cualitativamente diferentes en distintos individuos.

también puede tomar formas cualitativamente diferentes en distintos individuos.

- **Fenestrado.**- Agujereado con una o más aberturas o hendiduras.
- **Fenilcetonuria.**- Tipo de herencia autosómica recesiva. Déficit de fenilalanina hidroxilasa. Imposibilidad de transformar la fenilalanina en tirosina. se tiene un retraso mental (tratable con dieta), crisis convulsivas, microcefalia, posición de actitud pitecoide, pelo rubio y ojos azules.
- **Focal (referente a glomérulo).**- Patología confinada a algunos glomérulos.
- **Galactosemia.**- Trastornos debidos a la incapacidad para metabolizar la galactosa o su disacárido lactosa, con acumulo de galactosa en sangre, tejidos y orina. El tipo de herencia es autosómico recesivo. Clínicamente se presenta hepatomegalia, catarata, retraso mental.
- **Haplotipo.**- Se le llama a la combinación de una serie de alelos en un cromosoma.
- **Heterocigoto.**- Individuo que tiene dos alelos diferentes en un determinado locus de un par de cromosomas homólogos.
- **Heterogeneidad genética.**- Se dice que un determinado carácter muestra heterogeneidad cuando puede ser producido por diferentes mecanismos. Si diferentes mecanismos genéticos

pueden producir un mismo fenotipo; hay heterogeneidad genética con respecto a este fenotipo.

- **Hematuria** - Indica la presencia de sangre en orina.
- **Hipotonía**.- Tensión o tonicidad disminuida, especialmente de los músculos.
- **Holt-Oram; síndrome de**.- Síndrome cardiodigital. Modo de herencia autosómica dominante. Los rasgos son los siguientes: En el corazón la anomalía más corriente es una comunicación interauricular del tipo ostium secundum; otros casos pueden presentar comunicación interventricular, ductus arteriosus u otras anomalías. En las manos el pulgar está ausente o hipoplásico y en este último caso suele ser trifalángico, desplazado distalmente hasta ocupar el plano de los otros dedos y sindactílico a veces con el dedo II. Estas anomalías son bilaterales, pero no simétricas. Dermatoglifos: Ausencia de trirradio axial en los casos severos y desplazamiento a posición "1" en los ligeros.
- **Homocigoto**.- Individuo que posee un par de alelos idénticos en un determinado locus de un par de cromosomas homólogos.
- **Idiopatía**.- Enfermedad de origen primitivo o desconocido.
- **Indometacina**.- Fármaco sintético derivado del indol, dotado de potentes propiedades, antitérmicas, antiinflamatorias y analgésicas.

- **Mutación génica.**- Cambio permanente y heredable del material genético. Definido comúnmente como un cambio en un solo gen (mutación en un punto), aún cuando el término se usa también para designar un cambio en el número o disposición de los cromosomas.
- **Neurofibromatosis.**- Facomatosis. Los neurofibromas son tumores derivados de la vaina neural, blandos, depresibles bajo la piel, dando la impresión de asentar sobre un hojal dérmico; pueden estar en el trayecto de los nervios periféricos o ser intracraneales, produciendo compresión. Manchas café con leche. Deben ser más de 5 y medir al menos 15 mm. Se presentan tumores y ciertos rasgos esqueléticos (cortedad del 4º metacarpiano, prognatismo, cifoscoliosis y anomalías vertebrales).
- **No penetrancia (genética).**- Fenómeno genético en el que un individuo que recibe el gen de su progenitor afectado no manifiesta el padecimiento fenotípica o clínicamente.
- **Omniglomerular.**-Cambio en todos los glomérulos.
- **Pericarion.**- Masa citoplasmática que rodea al núcleo.
- **Pleiotropismo.**- Es la capacidad que tiene un gen de producir él solo múltiples efectos (gen pleiotrópico).

- **Poligénico.**- Herencia poligénica es la debida a cierto número de genes en diferentes loci, con pequeños efectos aditivos. También se denomina multifactorial o cuantitativa.
- **Proteinuria.**- Es la pérdida de proteínas por orina, debida a la permeabilidad de los capilares glomerulares que está aumentada.
- **Segmental (glomérulo).**- Incluye solo una porción del glomérulo.
- **Tay-Sachs; enfermedad de.**- Gangliosidosis; Déficit de hexosaminidasa A. Herencia autosómica recesiva. Muy frecuente en judíos (0.015 frente a 0.000015 en no judíos. La patogenia consiste del acumulo de gangliósidos y colesterol en sistema nervioso central, sobre todo en cerebelo. se nota clínicamente retraso del desarrollo, parálisis, demencia, ceguera; muerte a los dos o tres años.
- **Translocación.**- Intercambio de segmentos entre cromosomas no homólogos.
- **Uremia.**- Es cuando se acumulan en la sangre los productos de degradación del metabolismo proteico. Los síntomas incluyen letargo, anorexia, nausea y vómito, deterioro mental y confusión, sacudidas musculares, convulsiones y coma.
- **Van der Woude; síndrome de.**- Síndrome polimalformativo. Autosómico recesivo. Que tiene los siguientes rasgos: Fisura labiopalatina y quistes mucosos del labio inferior.

Bibliografía

- BARRERA SALDAÑA, H., ORTIZ LOPEZ, R., ROJAS MARTINEZ, A. Y RESENDEZ PEREZ, D. (1993). Reacción en cadena de la polimerasa. Una nueva época dorada en biología molecular. *Biochim-biophys. Acta.* **1172**. Nº 1-2:49-54.
- CORMACK, D. H. (1988). Histología de Ham. 9ª edición, Ed. Harla, México, D. F.
- CRUZ, P. del R. (1994). Diagnóstico prenatal en el IMSS. Muy interesante, edición especial.
- FUCHSHUBER, A., NIAUDET, P., GRIBOUVAL, O., JEAN G., GUBLER, M. B. Y ANTIGNAC, C. (1996). Congenital nephrotic syndrome of the finnish type: linkage to the locus in a non-finnish population. *Pediatr Nephrol.* **10**: 135-138.
- GARCIA ROJAS, R. R. (1994) Prevención de las malformaciones congénitas y retraso mental. Folleto del servicio de genética. IMSS. Departamento de genética 4º piso ala "B". Hospital general. México.
- GHOSH, A. K., SAKHUJA, K., JOSHI, K. Y CHUGH, K. S. (1994). Congenital nephrotic syndrome of finnish type with glomerular crescents. *J-Assoc-physicians-India.* **42** (5):415-7. May.
- GUIZAR VAZQUEZ, J. (1994). Diagnóstico y manejo de las enfermedades hereditarias. 2ª edición. Ed. El manual moderno. México, D. F.
- HOLMBERG, C. ANTIKAINEN, M. RONNHOLM, K., ALA-HOUHALA, M. Y JALANKO, H. (1995). Management of congenital nephrotic syndrome of the finnish type. *Pediatr Nephrol* **9**:87-93.

- JUNQUEIRA, L. C. Y CARNEIRO, J. (1979) Histología Básica 1ª edición, Ed. Salvat, España.
- KAPLAN, B. S., M. B., PAED, D., BUREAU M. D. Y DRUMOND, M. D. (1974). The nephrotic syndrome in the first year of life: is a pathologic classification posible? **85** : N° 5: 615-621.
- KESTILÄ, M., MANNIKKO, M., HOLMBERG, C., GYAPAY, G. WEISSENBACH, J., SAVOLAINEN, R., PELTONEN, L. Y TRYGGUASON, K. (1994). Congenital Nephrotic syndrome of the finnish type maps to the long arm of chromosome 19. The American Journal Human Genetics. **54**:757-764.
- LICEAGA, I., HOCHTEIN, L., ALMUDI, M., ESPINOSA DE LOS MONTEROS, A. Y GARCIA, L. (1996). El aparato urinario. El farmacéutico.-PLM. N° 14. Kairos.
- MATOS, M. M. Y VELASCO, B. J. (1994). Memoria XIV reunión anual. Asociación Mexicana de Pediatría, Puebla.
- MAHAN, J., MAVER, M., SIBLEY, R. K. Y VERNIER, R. L. (1984). Congenital nephrotic syndrome: Evolution of medical management and results of renal transplantation. The journal of pediatrics. **105**:549.
- MILLER, L. C., CALIANN, T. L. Y MAVER, M. (1982). Transplantation of the adult kidney into the very small child: Long-term outcome. The Journal of pediatrics. **100**, N° 5.
- MILUNSKY, A., APERT, E., DRISCOLL, S. G., COLVIN, R. B. Y MC. CLUSKEY M. D. (1977). Prenatal diagnosis of the congenital nephrotic syndrome. Pediatrics. **59**, N° 5.
- MORRIS, J., ELLOWOOD, D. Y KNIGHT, J. (1995). Amniotic alpha-fetoprotein in the prenatal diagnosis of congenital nephrotic syndrome of the finnish type. Prenatal diagnosis. **15**: 482-485.
- MOTA, F. (1976). Tópicos selectos de nefrología. Libro conmemorativo del XXX aniversario del Dr. Gustavo Gordillo Paniagua, 1ª edición, Nueva Ed. Interamericana, México.
- PENCHASZADEH, V. B. (1993). Genética y salud pública. Boletín de la oficina sanitaria panamericana. Washington DC. EUA. **115**, N° 1.

- POMERANZ, A., WOLACH, M. D. Y BERNHEIM, M. D. Z. (1995). Successful treatment of finnish congenital nephrotic syndrome with captopril and indometacin. *J. Pediatr.* **126**: 140-2.
- RADIVOJ, V. K. (1994). Human microscopic anatomy. 2ª edición, Ed. Verlag Berlin Heidelberg, Alemania.
- SALAMANCA GOMEZ, F. (1990). Citogenética humana. 1ª edición, Ed. Médica panamericana, México.
- SIBLEY, R. K., MAHAN, J., MAVER, M. S. Y VERNIER, R. L. (1985). A clinicopathologic study of forty-eight infants with nephrotic syndrome. *Kidney International*. **27**:544-552.
- THOMPSON, M. W., HUNTINGTON, M. Y WILLARD, F. H. (1996). Genética en medicina. 4ª edición, Ed. Masson S. A.
- VALLE GONZALEZ, A. (1986). Manual de medicina general. 1ª edición, Ed. Trillas, Subdireccion General Médica del ISSSTE, México.
- VILLARREAL, M. T., CHAVEZ M. L., CUEVAS, F., CARNEVALE, A., CORDOVA, F, DEL ANGEL R. Y OROZCO, L. (1996). Mutation in mexican cystic fibrosis patients. *Clinic. Genet.* **49**: 54-56.