

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA  
“ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES”

**Genopatías Mendelianas y Embarazo. Experiencia en el INPerIER**

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA  
EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

PRESENTA:

Dra. Edith Verónica Flores Rueda

DIRECTOR DE TESIS:

Dr. Ricardo García Cavazos

ASESORES DE TESIS:

Dra. Dora Gilda Mayen Molina

Dra. Mónica Aguinaga Ríos

Dra. Isabel Llano Rivas

México,  
2006

D.F.



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

## AUTORIZACIÓN

---

### **Dr. Valentín Ibarra Chavaría**

Profesor Titular del Curso de Especialización de Ginecología y Obstetricia

Director Médico del Instituto Nacional de Perinatología

“Isidro Espinosa de los Reyes”

---

### **Dr. Ricardo García Cavazos**

Tutor. Director de Enseñanza del Instituto Nacional de Perinatología

“Isidro Espinosa de los Reyes”

---

### **Dra. Dora Gilda Mayen Molina**

Jefe del Departamento de Genética del Instituto Nacional de Perinatología

“Isidro Espinosa de los Reyes”

## **AGRADECIMIENTOS**

*A mi papá y mamá por ser la inspiración y fuerza en mis proyectos.*

*A Rodrigo porque siempre coloca la red en mis caídas y el escalón para levantarme.*

*A Andrés que ocupa el 99% del espacio de mi corazón.*

*A Anita por ser mi amiga.*

*A mis hermanos: Christian, Cristina, Elizabeth, Evaristo y Rodrigo.*

*Al Doctor Ricardo García Cavazos por impulsarme.*

*Al INPerIER por ser mi casa y mi familia durante 4 años.*

## INDICE

1. Síntesis del Proyecto	6
2. Introducción	7
3. Mutaciones	14
4. Tipo de Mutaciones	15
5. Modelos hereditarios de las Genopatías	16
6. Patrón Mendeliano	18
• Herencia Autosómica Dominante	18
• Herencia Autosómica Recesiva	20
• Herencia Ligada al Cromosoma X	21
a) Ligada al X Recesiva	22
b) Ligada al X Dominante	23
• Patrón Hereditario de varón a varón	23
Ligado al Cromosoma Y	
7. Abordaje del Paciente Genético	25
8. Planteamiento del Problema	28
9. Justificación	29
10. Objetivos	30
11. Diseño del estudio	31
12. Metodología	32
13. Descripción del Estudio	34
14. Resultados	35
15. Conclusiones	44
16. Discusión	47
17. Bibliografía	49

## 1.1 SÍNTESIS DEL PROYECTO

El Instituto Nacional de Perinatología es un centro de referencia de embarazos o parejas con riesgo elevado de afectación materna y/o fetal. Dentro de los múltiples riesgos que se estudian y manejan se encuentran los genéticos; de ellos, los que casi no se reportan son las genopatías Mendelianas. El presente trabajo permite identificar la relación de todo un grupo multidisciplinario que incluye genetistas, gineco-obstetras, psicólogos, neonatólogos, entre otros, haciendo especial énfasis en la detección de genopatías Mendelianas (unifactoriales-monogénicas) y su abordaje tanto en el embarazo como en su desenlace: el recién nacido.

El estudio es prospectivo-retrospectivo donde se registran en formato clínico, las alteraciones monogénicas diagnosticadas en la mujer embarazada o en el neonato, lo que permite calcular los riesgos en relación al patrón de transmisión Mendeliano, ya sea Autosómico Dominante, Recesivo o Ligado al cromosoma X Dominante o Recesivo. Se lleva a cabo una revisión clínica Fenotipo-Dramatipo por el servicio de genética y son clasificadas como de riesgo para este tipo de alteración, a su vez se revisan los datos clínicos de los recién nacidos que representan datos de genopatía y se correlaciona su riesgo por los antecedentes, o bien por ser un evento de novo. Todo ello, representa la oportunidad de retomar conceptos sobre el conocimiento e importancia de la genética clínica en el área de Ginecología y Obstetricia así como de Neonatología y su relación con la genética perinatal.

## MARCO TEORICO

En éste momento del siglo XXI de gran revolución científica es necesario revisar aspectos de la evolución tecnológica y de los avances del conocimiento. Avery, McLeod y McCarthy hace 61 años manifestaron que el ADN es la fuente y lugar de los genes (Avery 1944) (2). James Watson y Francis Crick en 1953 descubre que el ADN es una doble hélice, antiparalela y de naturaleza complementaria, esto ya tiene 53 años de su descubrimiento (Watson y Crick 1953) (19).

En el año 2003 se completa el estudio de las secuencias constitutivas de nucleótidos del ADN que integran el genoma humano (Collins 2003) (3). Todos estos acontecimientos en forma secuencial han sido la fuente que alimenta los cambios que ahora experimenta la genética clínica, siguen incrementándose la lista de genes descubiertos que asciende a más de 1500 asociados a enfermedades, cerca de 1000 pruebas moleculares confirmatorias y más de 650 nuevas entidades valoradas clínicamente. La precisión diagnóstica y la sensibilidad de las pruebas moleculares y citogenéticas sumadas a los avances clínicos son el fundamento y orientación de éste estudio.

Cabe señalar que en nuestro Instituto el peso crítico de diagnóstico se sustenta en el diagnóstico clínico y se inician las pruebas moleculares.

Es importante para el Gineco-Obstetra profundizar y darse la oportunidad de participar en forma conjunta con el genetista clínico sobre las pacientes que son portadoras o tienen riesgo de una alteración genética, esto traduce el mejor manejo, orientación y cuidados para la mujer y el feto.

La genética médica es el campo de la medicina que se encuentra en un gran crecimiento, debido a la profunda y dirigida revisión clínica y a los importantes descubrimientos que hasta ahora se conocen a través del estudio del genoma humano. El vínculo de la Genética con la Ginecología y Obstetricia ha sido fundamental, y uno de los grandes pilares de atención tanto para la prevención de alteraciones congénitas y/o genéticas, como para orientar y asesorar sobre eventos que se presentan y detectan desde etapa prenatal, los cuales hasta hace poco tiempo se consideraban paradigmas y grandes retos en esta disciplina.

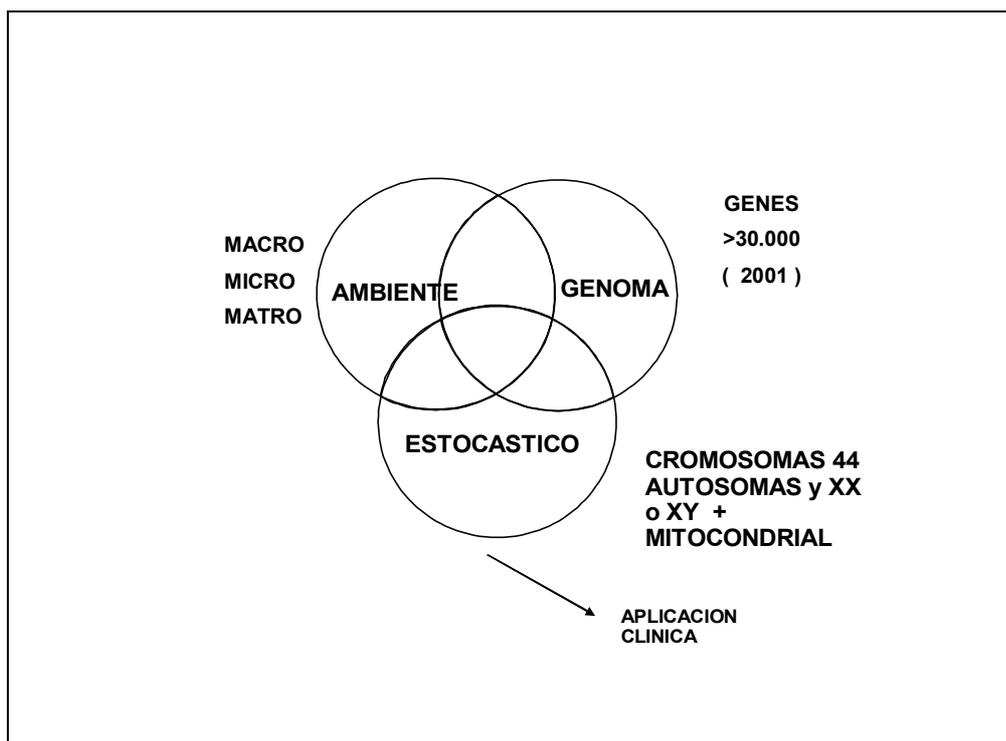
Los avances en la genética aplicada, utilizan herramientas tecnológicas que han podido explicar y obtener información y evidencias que permiten entender patologías con base genética, que no se identifican en etapas posteriores, entre ellas: los defectos congénitos letales, aislados o múltiples, el cáncer embrionario, síndromes o fenotipos alterados de etiología desconocida, la genética de la relación feto-placentaria, y el diagnóstico comparativo entre el prenatal y neonatal, entre otras.

La Genética Clínica genera un servicio de apoyo a las personas sanas y/o con desventajas genéticas, así como a sus familias, quienes viven y se reproducen normalmente. Les proporciona información sobre los riesgos en materia de salud y reproducción, utilizando sistemas de atención en el área de: Diagnóstico, Terapéutica, Rehabilitación y Prevención, además de un soporte social que ayude a adaptar su situación. A su vez, permite informar sobre lo relevante en el desarrollo de nuevas investigaciones para un mejor manejo y orientación para la vida futura de calidad de la gran población humana.

En los estudios genéticos de población ubicada a los 25 años de edad muestran que cerca de **0.4 %** presenta una alteración Mendeliana-monogénica, 0.2% presenta una alteración cromosómica y **4.6% presenta una condición multifactorial**. En 0.1% la población presenta una alteración sin duda genética, condicionada a su fenotipo o a la recurrencia familiar, con un patrón de herencia o de transmisión atípico- desconocido y 0.3% tiene problemas congénitos que **no** tienen una naturaleza genética (6).

El abordaje al paciente incluye el estudio de los factores del ambiente el cual puede agredir su desarrollo y provocar la alteración; o bien ubicar el origen genómico que incluye aproximadamente >30,000 genes, en 23 pares de cromosomas y uno más que corresponde al mitocondrial y por ultimo se busca la relación entre el factor ambiental y el genético.

**Figura No.1. Integración Trinomial de los Factores de Estudio en la etiología de los Procesos de Salud-Enfermedad**



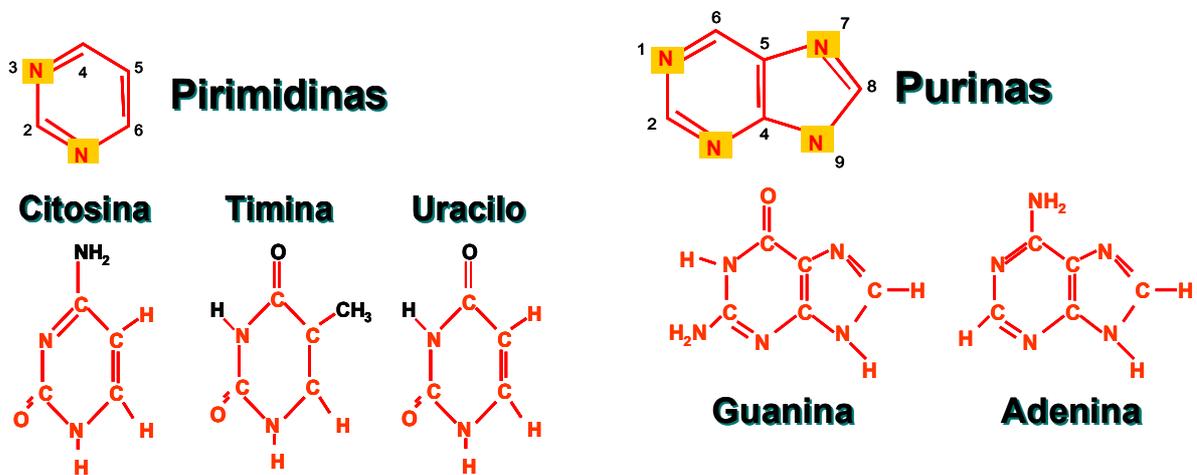
Entrar al mundo de la genética es preguntarse qué tanto se conoce acerca del árbol genealógico y los antecedentes heredo-familiares. ¿Existen algunos problemas de salud en la familia que afectan a los abuelos, hermanos, hermanas?, esto puede ser motivo de estudio y diagnóstico para poder calcular la posibilidad de transmitirlo a sus hijos, o bien manifestarlo en algún momento de la vida futura.

Diferentes clases de moléculas integran la célula viva: glúcidos, lípidos, proteínas y ácidos nucleicos, todas ellas estudiadas a nivel molecular, incluyendo biosíntesis, ensamblaje, arquitectura molecular, propiedades físico-químicas y función. El punto de partida de estos estudios son ahora los genes, los cuales se encuentran alineados a lo largo de dos metros del ADN, en cada célula.

Gracias a los avances de la genética clínica, la medicina actual puede entender y explicar cómo un gran número de enfermedades se pueden comportar a través de las generaciones, aumentando o disminuyendo la posibilidad de aparición, asimismo la manera de manifestarse. Ante dichos eventos es necesario ubicar y definir una enfermedad hereditaria y explicarse inicialmente con el patrón de herencia Mendeliana clásica o tradicional, donde existe el reporte de más de 7,500 enfermedades, que se explican por una sola mutación génica.

Cada persona es única en su constitución genética, y por lo tanto en la formación y función de su cuerpo. La huella genética única está contenida en una compleja molécula descubierta en 1953 por Watson y Crick, el **ADN** (ácido desoxirribonucleico), una larga cadena doble en espiral o hélice localizada en el

núcleo celular (ADNn) y en las mitocondrias (ADNmt), el que integra el genoma humano. Dicha molécula lleva la información genética codificada en la secuencia de bases integradas en los nucleótidos. Cada nucleótido está constituido por una base púrica o pirimidica, (adenina, timina, citosina y guanina), una molécula de azúcar (desoxiribosa) y una de ácido fosfórico. La secuencia de las cuatro bases determina el código genético.



**Figura 2.**

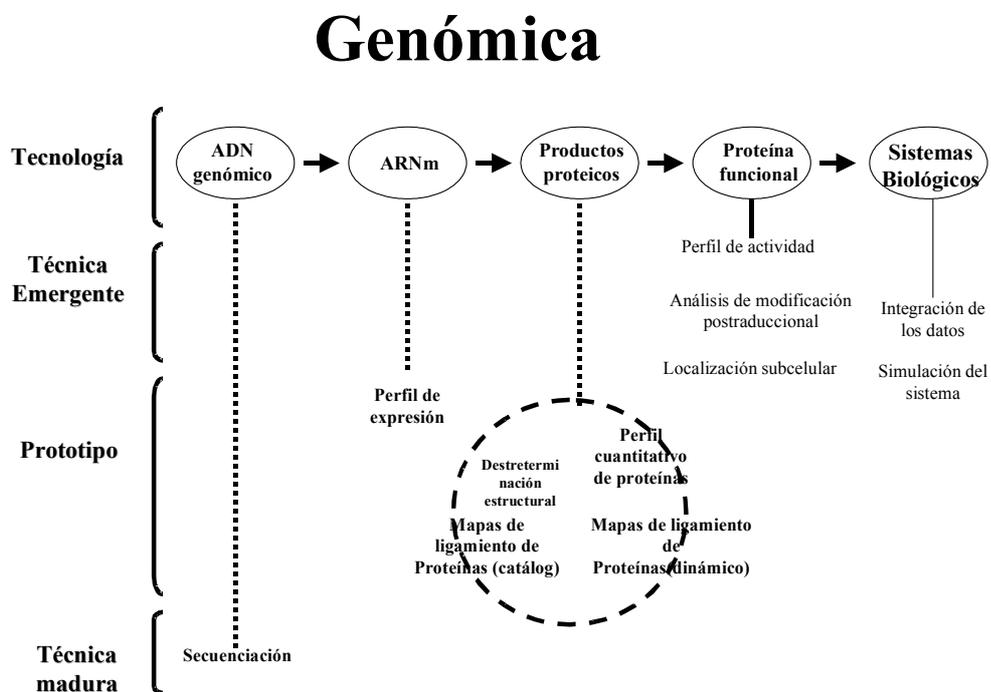
Los segmentos o porciones específicas del ADN que son capaces de codificar para determinar las características de un individuo se denominan **GENES**. El número de genes identificado por los estudios del proyecto Genoma Humano ascienden de 30,000 a 35,000. Dichos segmentos de ADN son responsables de la síntesis e integración de las proteínas algunas de tipo estructural como la colágena, elastina etcétera, otras cuya función es enzima o de contracción, migración celular, hormona, receptor, canal de membrana, anticuerpo, antígeno, etcétera, lo que permite pensar en la importancia que

tiene el que se lleve a cabo su función en forma adecuada. Un pequeño error, como el cambio de una base en la lectura del código, o la pérdida o duplicación de ésta, puede ocasionar serios problemas resultando en el deterioro de la salud desde antes del nacimiento o en los extremos de la vida. Tales alteraciones se llaman **GENOPATIAS**.

Es así como el genoma se encuentra integrado por todo el ADN que se localiza en la célula; el ADN nuclear y el ADN mitocondrial constituyen el genoma humano que se integra por 2m de ADN por célula, en 46 +1 moléculas y con un poco más de 30,000 genes. El ADN se integra de 30 billones de pares de bases siguiendo la secuencia de un código de cuatro letras ATCG. Sólo 3-5% aproximadamente del ADN es funcional en el hombre, de ahí que es posible codificar la síntesis de aproximadamente 150,000 proteínas, y de ellas el 30% son enzimas.

El gene es aquella secuencia de bases o fracción de ADN capaz de codificar la síntesis de un polipéptido que a su vez se ensambla para constituir las proteínas. El ADN compactado en segmentos específicos constituye los **cromosomas**. El cromosoma mitocondrial es exclusivamente de origen materno. Los cromosomas son estudiados en células durante su división y bajo técnicas de tinción especial, lo cual hace posible identificar con precisión el número y estructura de cada cromosoma. El equilibrio en el número y estructura de los cromosomas es fundamental para la salud humana, representando en muchos de los pacientes alteraciones que afectan su fenotipo o la función de multisistemas orgánicos generando las **CROMOSOMOPATIAS**.

Entre las alteraciones genéticas conocidas se encuentran las alteraciones numéricas y estructurales de los cromosomas lo que genera la presencia de síndromes bien conocidos, a su vez permiten obtener información sobre su pronóstico y manejo. La esfera estocástica es la caracterización individual, generada por la respuesta del individuo que determina su autonomía en el manejo de la expresión génica y por lo tanto, las diferentes y variables formas de expresión de una misma alteración.



**Figura No.3**

El ADN genómico transcribe (copia) en un ARN heteronuclear, el cual se procesa para constituir el ARNm, que se traduce en un polipéptido para ensamblarse en las proteínas, este producto proteico debe de encontrarse en calidad y cantidad adecuada para intervenir en los procesos de equilibrio de los sistemas biológicos corporales. Cualquier error en esta cascada de eventos, genera una alteración que puede modificar los sistemas de

homeostasis y provocar una alteración morfológica o fisiológica dependiendo de las proteínas involucradas.

## **MUTACIONES**

El genoma humano no es una entidad estática, sino que se encuentra constantemente sujeta a cambios (mutaciones). Estos cambios pueden o no generar modificaciones en el comportamiento bioquímico de la célula, tejido, órgano o aparato que traduzca un estado metabólico normal o alterado. Las mutaciones pueden ser en una sola base nitrogenada, donde se pierde o cambia por otra, denominada mutación puntual, o bien, abarcar grandes regiones de un cromosoma.

Estos cambios, pueden ocurrir en cualquier sitio del ADN de un individuo aunque existen zonas denominadas “hot spots” donde es más susceptible a presentar mutaciones con alta frecuencia. Una de estas regiones constituye el dinucleótido CpG en los que por deaminación espontánea la citosina metilada cambia a timina. En el humano cerca del 97% del ADN no codifica para proteínas por lo cuál muchas mutaciones no tendrán efectos.

La mutación génica es de gran interés clínico, con un mecanismo en relación con un par de bases, y en dónde se reporta la frecuencia con que este tipo de mutación se presenta, en especial cuando se trata de una mutación puntual.

<b>Tipo de Mutación y su Frecuencia</b>			
<b>Clase de Mutación</b>	<b>Mecanismo</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Ejemplo</b>
MUTACIÓN GENICA	MUTACIÓN EN UN PAR DE BASES	$10^{-10}$ / par de bases por división celular $10^{-5} - 10^{-6}$ / locus/ división celular	MUTACIONES PUNTUALES

Basada en Vogel F, Motulsky AG (1997). Human Genetics, 3th Springer-Verlag, Berlín.

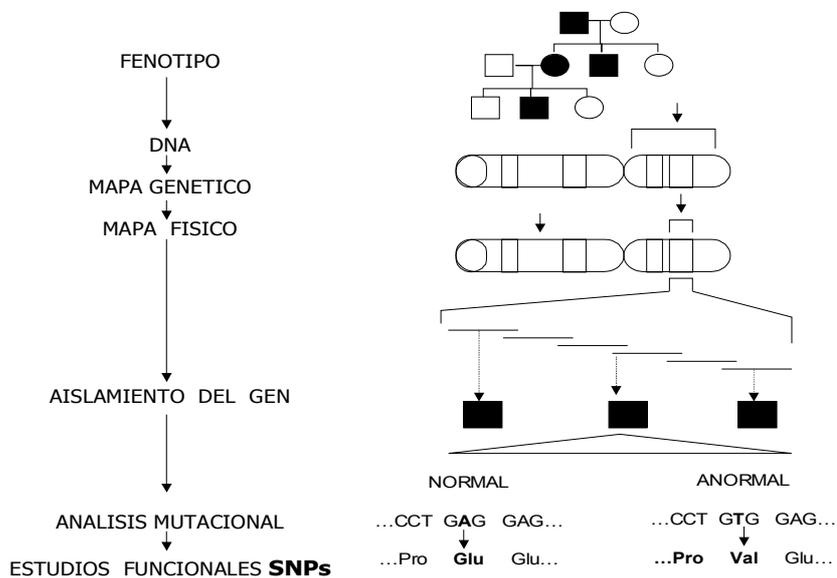
## TIPO DE MUTACIONES

Las mutaciones se clasifican en:

1. Deleciones: pérdida desde un par de bases hasta miles de bases.
2. Inserciones: la inclusión de fragmentos de ADN de tamaño variable.
3. Mutaciones puntuales: Sustitución de un nucleótido por otro y dependiente del efecto que provoque pueden ser:
  - a. De cambio de sentido- Sentido equivocado: cuando cambia un aminoácido por otro.
  - b. Sin sentido: Cuando un aminoácido se sustituye por un codón de parada en la traducción.
4. Expansión de tripletes: aumento en el número de repeticiones de tripletes (ACG) que causan enfermedades.
5. Cambio de marco de lectura.

Tabla 6. Tasas de Mutación estimadas para genes humanos seleccionados			
Enfermedad	Herencia	Locus (proteína)	Tasa de mutación°
<i>Acondroplasia</i>	AD	FGFR3 (receptor 3 del factor de crecimiento de fibroblastos)	$0.6-1.4 \times 10^{-5}$
<i>Distrofia muscular de Duchenne</i>	Ligada al X Recesiva	DMD (distrofina)	$3.5 \times 10.5 \times 10^{-5}$
<i>Hemofilia A</i>	Ligada al X Recesiva	F8 (factor VIII)	$3.2 \times 5.7 \times 10^{-5}$
<i>Neurofibromatosis tipo I</i>	AD	NF1 (neurofibromina)	$4-10 \times 10^{-5}$
<i>Enfermedad poliquística del riñón tipo I</i>	AD	PKD1 (policistina)	$6.2 \times 12 \times 10^{-5}$

Basada en Vogel F, Motulsky AG (1997) Human genetics, 3rd ed. Springer-Verlag, Berlín.  
 ° Expresada como mutaciones/locus/generación.  
 AD= Autosómica dominante



**Figura No 4. NIVELES DE ABORDAJE EN LA DETECCIÓN DE GENOPATIAS MENDELIANAS. EN ESTE CASO AUTOSÓMICA DOMINANTE POR MUTACIÓN PUNTUAL**

**MODELOS HEREDITARIOS DE LAS GENOPATÍAS**

La genética clínica clasifica las alteraciones génicas con base en la forma de transmisión hereditaria familiar, generando la siguiente categorización:

A) Patrón hereditario tradicional-clásico Mendeliano.

- Autosómico Dominante
- Autosómico Recesivo
- Ligado al "X" Dominante
- Ligado al "X" Recesivo
- Ligado al "Y"

B) Patrón hereditario Neomendeliano

Poligénico- Multifactorial

C) Patrón hereditario atípico, no tradicional, no clásica, críptico

Mitocondrial – Materna- Citoplásmica

Disomía Uniparental

Imprinting-Impronta Genómica.

Sobreexpansión alélica

Mosaicismo somático y/o gonadal

Un gran compendio de información se ha estado generando en el conocimiento de estos patrones, basado principalmente en la observación clínica y la investigación de la posible forma de transmisión. El poder identificar el patrón hereditario de la enfermedad, nos permite conocer el comportamiento de la enfermedad, contribuye a identificar sus riesgos inherentes y nos permite contribuir al cuidado de la salud. En la familia el diagnóstico permite identificar al integrante de la familia que puede desarrollar o transmitir la alteración.

En Agosto de 2003 la *Mendelian Inheritance In Man* (OMIN) es actualizada constantemente y reporta 11,000 genes, 5,000 de los cuales son portadores de enfermedades clínicamente significativas heredadas según un modelo Mendeliano. Se conocen cerca de 1,500 genes en los cuales sus mutaciones han causado más de 2,000 trastornos clínicos, lo cual ha determinado que se conozca alrededor de un 5% de los 30,000 genes que nos constituyen, implicados en enfermedades humanas.

Los trastornos monogénicos suelen ser determinados en edad pediátrica, menos de 10% se manifiestan hacia la pubertad y sólo 1% después del final del periodo reproductivo.

En un estudio poblacional de más de un millón de recién nacidos vivos, la incidencia de trastornos monogénicos graves se estimó en 0.36%, y entre niños hospitalizados se estima que de 6-8% presentan estos trastornos (9).

La genética Mendeliana utiliza un par de genes denominados “alelos” localizados en los cromosomas; el sitio donde se localiza un gen se denomina “locus”. Para muchos genes existe una sola versión prevalente, presente en la mayoría de los individuos que se denomina “alelo silvestre o normal”, la otra versión sería el alelo mutante, lo cual genera la orientación para ubicarlo en los cromosomas; si se encuentra en un autosoma se denomina “autonómico”, y en el X ligado al X. Si el gene se considera de carácter dominante, éste se expresa cuando sólo un cromosoma del par es portador del alelo mutante (Aa), en cambio recesivo únicamente se expresa cuando ambos cromosomas del par presentan el alelo mutado (aa).

A continuación explicaremos brevemente aquellos patrones de herencia que son de interés para nuestro estudio.

## PATRON MENDELIANO

### HERENCIA AUTOSOMICA DOMINANTE

Este patrón hereditario se caracteriza por encontrarse el gen alterado en una secuencia del ADN localizada en un cromosoma autosoma. Por lo cual, se considera herencia monogénica, cuando sólo un alelo se encuentra mutado, con el otro cromosoma normal. Familias con este tipo de padecimientos muestran las siguientes características:

- El individuo **afectado es heterocigoto** para la mutación (Aa) donde la letra mayúscula representa la mutación.
- **El afectado tiene 50% de riesgo de transmitirlo a su descendencia.**
- El patrón de presentación **es vertical y no brinca generaciones.**
- **No respeta sexos**, puede afectar tanto a los hombres como a las mujeres.
- La mutación generalmente **codifica para una proteína estructural** o para el desarrollo o bien enzimas reguladoras.
- **50-60% de las mutaciones son de novo**, se presenta por primera vez en la familia, se calculan en el rango de  $5 \times 10^{-6}$  a  $1 \times 10^{-4}$  mutaciones por gameto por generación.
- **La edad paterna > de 45 años** es un factor de riesgo asociado para las mutaciones **de novo**.
- Su relación con proteínas del desarrollo aumenta de dos a tres veces el **riesgo para neoplasias** en los individuos afectados.

- El paciente con doble mutación (doble dominante) se encuentra mayormente afectado debido al **efecto de dosis génica**. En ocasiones **es letal**.
- La manifestación de la mutación no siempre se expresa en un fenotipo fijo, ya que este puede variar, por lo que se **presenta expresión variable**.
- La penetrancia reducida se manifiesta cuando el genotipo mutado está presente pero no se expresa en el fenotipo típico.
- Los individuos **no afectados** de una familia generalmente **no transmiten** a sus hijos.
- La mutación puede presentarse **en mosaico**, donde se localiza sólo en zonas limitadas de los tejidos somáticos y/ o gonadales.
- Se incluyen en este patrón las **alteraciones de trinucleótidos de repetición** denominado “sobreexpansión alélica”.

Ejemplos:

Acondroplasia, Hipercolesterolemia, Porfiria Intermitente aguda, Síndrome de Marfán, Distrofia miotónica, Corea de Huntington.

## **HERENCIA AUTOSOMICA RECESIVA**

Un padecimiento autosómico recesivo (**AR**) se expresa de una manera diferente en cuanto al patrón de herencia, ya que para manifestarse la enfermedad debe de presentar doble mutación, o sea los dos alelos mutados de ambos padres. Muchos de los errores enzimáticos son autosómicos recesivos, donde el portador de una sola mutación no presenta el fenotipo anormal. Estos padecimientos son raros en muchas poblaciones

contrariamente a otras debido a la consanguinidad o cercos geográficos, culturales, religiosos, o por las barreras de idioma. Las siguientes son características del patrón autosómico recesivo:

- Los afectados son **homocigotos (aa) recesivos**.
- Las alteraciones generalmente **son metabólicas**.
- Los padecimientos **son severos en su expresión**.
- Debido a su relación con el metabolismo se tiene riesgo de tres a cuatro veces mayor de presentar **retraso mental**.
- **El fenotipo se presenta en los hijos**, no en los padres, los cuales sólo son portadores de un gene.
- **Padres portadores tienen 25% de riesgo de transmisión** a hijos para su alteración.
- **Los varones y mujeres son igualmente afectados**.
- **La consanguinidad** es un factor de riesgo.

Ejemplos:

Fenilcetonuria, Albinismo, Alcaptonuria, Hiperplasia Suprarrenal Congénita, Galactosemia, Fibrosis Quística o Mucoviscidosis, entre otros.

### **HERENCIA LIGADA AL CROMOSOMA "X"**

El fenotipo de las mutaciones en genes en el cromosoma X se basa en el patrón de diferencias entre el varón y la mujer, ya que el varón presenta un sólo cromosoma "X" cuya expresión es completa. En cambio en la mujer la dosis doble: XX, determina la selección de uno de ellos a través de un fenómeno de inactivación estudiado profundamente por Mary Lyon. La

inactivación por metilación del cromosoma "X" en la mujer ocurre desde las etapas embrionarias, siendo preferencial cuando éste presenta una mutación. Debe de entenderse que la mujer es por naturaleza un mosaico genético debido a la inactivación del X materno o paterno en las células de su cuerpo, lo que condiciona fenotipos diferentes de expresión en alteraciones ligadas al cromosoma "X" y al tipo de herencia determinado. Así, las mutaciones pueden ser dominantes o recesivas, lo que modifica la expresión en el varón y en la mujer. Siguiendo la hipótesis de Lyon, la mujer no siempre se encuentra totalmente protegida para un padecimiento ligado al "X" con el alelo normal, ya que la inactivación es al azar. Ante esto puede ocurrir que la inactivación sea mayor en cromosoma normal, lo que manifestaría un fenotipo moderado de la enfermedad típica en los varones, o bien no tiene el fenotipo adecuado pero la actividad de una proteína se encuentra disminuida y puede ser detectada. Se ha identificado que el cromosoma "X" en su brazo largo "q" (Xq), presenta un gene que se incluye como el centro de inactivación del cromosoma (XIC), el cual regula el mecanismo para entrar en quiescencia, aunque es conocido que la inactivación no es completa, ya que existen genes que escapan a la inactivación, lo que determina un equilibrio de dosis génica entre el hombre y la mujer.

Muchos de los padecimientos ligados al "X" son recesivos y son expresados en el varón. Dicho patrón presenta las siguientes características:

### **LIGADO AL “X” RECESIVO**

- La mujer con la mutación en un cromosoma “X” es portadora y puede mostrar expresión variable de la alteración dependiendo del patrón de inactivación.
- La mujer portadora tiene el riesgo de transmitir el gene mutado en 50% de sus hijas y 50% de sus hijos varones con el consecuente resto normal.
- EL varón con la mutación se encuentra afectado en estado de hemicigoto ya que sólo tiene un cromosoma “X”.
- En el caso del varón afectado su riesgo de transmisión se traduce en que todas sus hijas serán portadoras obligadas y los varones son totalmente sanos, con ausencia de la mutación.

Ejemplo:

Hemofilia tipo A y B, Distrofia muscular de Duchenne, Deficiencia de Ornitrín Transcarbamilasa – Ciclo de la Urea, Glucosa 6 P Deshidrogenasa.

### **LIGADO AL “X” DOMINANTE**

- La mujer con la mutación dominante en un cromosoma “X” debido a la presencia de mosaicismo natural manifestará la alteración clínicamente detectable con expresión variable.
- La mujer con la mutación en un solo cromosoma “X” tiene el riesgo de transmitir en 50% a sus hijas, las cuales manifiestan la alteración y 50% de los varones siendo en éstos grave, el resto proporcional es normal en ambos sexos.
- En algunos padecimientos la manifestación clínica fluctúa entre la severidad hasta la letalidad.

- Son muy pocos los padecimientos ligados al X dominante transmitidos por el varón; uno de ellos es la hipodontia-anodontia.

Ejemplo:

Incontinencia Pigmento, Raquitismo por deficiencia de vitamina "D".

## **PATRON HEREDITARIO DE VARON A VARON**

### **LIGADO AL CROMOSOMA "Y"**

El cromosoma "Y" es uno de los cromosomas más pequeños, que incluye un porcentaje del ADN total. Se han identificado genes entre los cuales se encuentran el gene **SRY** para la diferenciación testicular, un gene de estatura, del tamaño de los dientes, el de la espermatogénesis **AZF**, entre otros. Una mutación en alguna secuencia del cromosoma será transmitido directamente a sus hijos varones en 100%, siendo sus hijas totalmente sanas. Los estudios se han profundizado dada la evolución tecnológica en al reproducción asistida.

## **ABORDAJE DEL PACIENTE GENETICO**

El abordaje de los pacientes ante la sospecha de una probable o segura alteración genética es la siguiente:

### **NIVEL I                    CLINICO**

#### *Fenotipo-Dramatipo*

Incluye la historia clínica, exploración física y los determinantes del comportamiento del paciente que incluye su IQ, actitudes, carácter, etc.

### **NIVEL II                    LABORATORIO Y GABINETE**

Incluye BH, QS, EGO, Radiografías, USG del 1er. trimestre y el estructural Nivel II. RMN y TAC prenatal sólo en caso de fallecimiento fetal, y estudios especiales (hormonales, lípidos función hepática, metabólicos).

### **NIVEL III                  CITOGENÉTICA BASICA Y MOLECULAR**

Estudio de los cromosomas durante la división celular con bandas GTG o especiales que permitan determinar alteraciones numéricas y/o estructurales de los cromosomas, así como la indicación en caso necesario de la aplicación de técnicas moleculares, como Fluorescencia por Hibridación in situ (FISH).

### **NIVEL IV                  BIOLOGÍA MOLECULAR ADN**

Incluye el estudio molecular del ADN por Southern-blot, PCR, RFLP o VNTR's que determina o excluye la(s) posibles mutaciones relacionadas con el caso en estudio.

## **NIVEL V            BIOLOGÍA MOLECULAR ARN**

Incluye el estudio molecular del ARN por Northern-blot que apoya la forma de transcripción del gen.

## **NIVEL VI        BIQUIMICO-MOLECULAR**

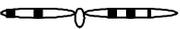
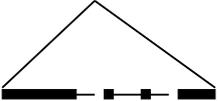
Estudia el polipéptido y/o proteína asociada al padecimiento, por medio de Western-blot.

## **NIVEL VI        MANEJO Y ASESORAMIENTO**

Entre las alteraciones más frecuentes en la etapa fetal encontramos las multifactoriales o poligénicas con un factor aditivo que es el ambiente, como principales ejemplos tenemos: los defectos congénitos aislados, alteraciones cardiovasculares en primer término, alteraciones esqueléticas, y neurales.

Este programa de abordaje tiene un orden, el cual va cubriendo los requerimientos que permiten llegar a un diagnóstico y aplicar las pruebas genéticas, desde aquellas que son predictivas hasta las de diagnóstico, esto ha desarrollado un gran crecimiento en la demanda de pruebas genéticas, tanto en poblaciones de bajo como de alto riesgo, especialmente cuando son serios o bien su presentación podría ser tardía y podríamos anticiparnos en salud y apoyar a los pacientes, o bien prevenir la recurrencia. Los servicios en México son limitados pero han ido creciendo dentro de las instituciones de salud; un poco menos en el área de la salud privada debido a los costos que esto representa y que sólo podrían ser absorbidos por los sistemas sociales de salud.

**Figura No 5. NIVELES DE DETECCION DE ALTERACIONES GENETICAS**

<p><b>CROMOSOMAL</b> 130 MEGA pb</p> 	<p><b>CARIOMA-CARIOGRAMA-CARIOTIPO</b> No. De Cromosomas Estructura del cromosoma</p>
<p><b>SUBCROMOSOMAL</b> 1-10 MEGA pb</p> 	<p>FISH CGH MARCADORES POLIMORFICOS LIGAMIENTO-HAPLOTIPO-PERDIDA DE Aa</p>
<p><b>GEN</b> &lt; 1-100 Kpb</p> 	<p><b>Detección de cambios en el ADN</b> <b>Marcadores Polimorficos-Southern blot, Microarreglos etc.</b></p>
<p>Asp Val Thr Leu GAG GTC ACT TTA Normal ↓ GAG GTC TCT TTA Mutante Asp Val Ser Leu</p>	<p>Detección de Cambios de Bases Secuencias de Bases Hibridación de secuencia específica.</p>

Cabe señalar que en la actualidad la tendencia para abordar la medicina moderna considera la **GENOMIZACIÓN**, ya que se han considerado de gran importancia las contribuciones que la genética ha hecho a la medicina para aplicar pruebas de tamizaje, diagnósticas, o de estratificación de riesgos, y dar un manejo y un tratamiento adecuados. Cuando es posible encontrar la mutación que confiere la expresión de la enfermedad o bien el riesgo de aparición en el futuro, se puede acceder una alta predicción de la enfermedad. Es probable que en el futuro se puedan entender las pruebas genéticas, su indicación y la sensibilidad imperfecta que es determinada por cada individuo debido a la variación biológica. Esto determina nuestra postura prudente de adaptar a la práctica

dicha revolución genómica que ahora analizaremos en relación con la Ginecología y Obstetricia.

## **2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Existen evidencias de alteraciones génicas que son letales o limitantes para la vida futura del recién nacido, o bien para la reproducción por los riesgos que esto representa, por lo que es necesario determinar la importancia y frecuencia de tales alteraciones en un Instituto que es centro de referencia de embarazos de alto riesgo para la concepción. A diferencia de las cromosomopatías, este tipo de alteraciones rara vez se registran en el embarazo y se desconoce su frecuencia, de tal manera que en México no se tiene un registro epidemiológico de éstas y es importante señalar que se carece de herramientas de diagnóstico molecular, por lo que la clínica es fundamental.

Este estudio nos coloca en la posibilidad de registrar y monitorizar las genopatías monogénicas en el Instituto para incrementar el conocimiento de las mismas y poder dar un mejor manejo y asesoramiento real, con el fin de proyectar el embarazo y la prevención de aquellas alteraciones frecuentes en nuestro medio.

### **3. JUSTIFICACIÓN**

Existe un número importante de genopatías monogénicas que permiten llegar a la vida reproductiva con riesgo de transmisión a la descendencia. La paciente portadora de mutación monogénica y/o su pareja debe de ser manejada en forma especial para vigilar la evolución del embarazo y el desenlace fetal, preparar el nacimiento, y proporcionar los apoyos diagnósticos y de manejo en etapa prenatal o al recién nacido.

Es necesario conocer y aplicar el conocimiento de la genética clínica en la salud reproductiva y perinatal, lo cuál permitirá el mejor manejo y orientación para la reproducción, prevención, mejor atención y supervisión de alteraciones génicas en nuestra población.

#### **4. OBJETIVOS.**

##### **GENERAL:**

Identificar Clínicamente y/o con pruebas de laboratorio a los pacientes que acudan con genopatías Mendelianas de novo o con antecedentes heredo-familiares en el Instituto Nacional de Perinatología durante el periodo de 2001 al 2005.

##### **ESPECÍFICOS:**

A) Determinar la frecuencia de las enfermedades monogénicas que se han diagnosticado en el Instituto, durante el periodo 2001 a 2005.

B) Determinar la frecuencia de alteraciones génicas Mendelianas de novo y con historia familiar, en los pacientes y/o sus hijos aplicando la clínica, y las herramientas diagnósticas adecuadas.

## 5. DISEÑO DEL ESTUDIO

*Tipo de Investigación:*

Básico-clínica.

Descriptiva.

*Tipo de Diseño:*

Serie de Casos.

### CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO:

*En relación al tipo de análisis:*

Descriptivo.

*En relación a la temporalidad:*

Prospectivo-retrospectivo.

## **6. METODOLOGÍA.**

### LUGAR Y DURACIÓN.

El estudio se realiza en el Instituto Nacional de Perinatología, revisando y evaluando en forma multidisciplinaria a los pacientes adultos, fetos o neonatos que se captan en el Departamento de Genética durante el lapso de Enero del año 2001 a Diciembre de 2005.

### POBLACIÓN DE ESTUDIO.

Pacientes del Instituto Nacional de Perinatología, mujeres embarazadas y sus parejas. Fetos y Neonatos con alteración monogénica.

### MÉTODO DE MUESTREO.

Serie de casos.

### CRITERIOS DE SELECCIÓN.

#### *Criterios de Inclusión:*

Pacientes adultos, fetos o recién nacidos del INPerIER, con datos de dismorfología que se determinan en su valoración clínica primaria, que son portadores o presentan riesgos de Genopatía monogénica, unifactorial o Mendeliana.

*Criterios de Exclusión:*

Pacientes adultos, fetos o neonatos cuya alteración física o dismorfología se compruebe que es de origen cromosómico, ambiental o poligénico multifactorial.

*Criterios de Eliminación:*

Pacientes donde no se haya podido llevar a cabo un diagnóstico clínico de Genopatía y sea el primer evento familiar.

## **7. DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO**

### **MATERIAL Y METODOS**

Se realiza valoración de la mujer embarazada que ingresa al Instituto con riesgo o portadora de Genopatía monogénica, quien se canaliza a la consulta de diagnóstico prenatal para su valoración genética, se determina el diagnóstico prenatal o clínico y se aplica si es necesario el estudio molecular adecuado, este último con apoyo del laboratorio de biología molecular de la subdirección de Investigación Biomédica o, en otros casos, en el Instituto Nacional de Pediatría. Se registra el caso y se da seguimiento a la evolución del embarazo y a la revisión profunda de la morfología y fisiología del recién nacido. Todo caso positivo se registra en el Departamento de Genética donde se lleva la estadística de los casos.

Se revisan los expedientes, registros y pacientes captados por el departamento de Genética de Enero de 2001 a Diciembre de 2005, tanto adultos como fetos y recién nacidos, los cuales son valorados clínicamente, con elaboración de historia clínica genética que determina su relación o presencia de riesgo de genopatía monogénica- Mendeliana.

Se analiza el caso y el diagnóstico, así como las herramientas de laboratorio utilizadas para ello. Se analizan los antecedentes y se determina el riesgo de transmisión o cuando se trata de recién nacido con alteración de novo.

Se estratifican los casos de los diferentes patrones Mendelianos: Autosómico Dominante, Recesivo y Ligado al X dominante o recesivo de la población del Instituto.



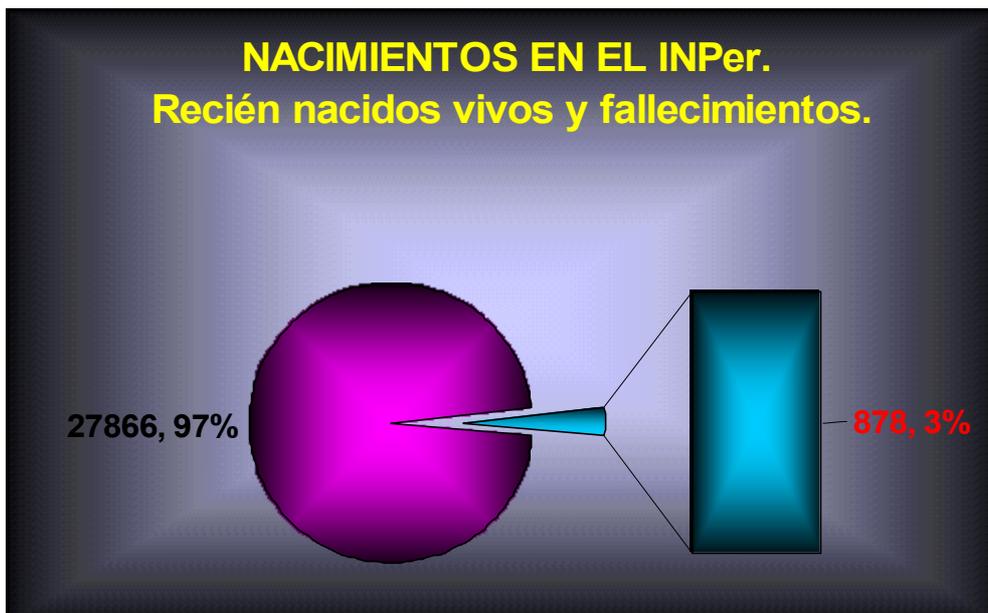
## RESULTADOS.

Durante el periodo comprendido entre Enero de 2001 a Diciembre de 2005 se registraron un total de 28,744 embarazos, de los cuales se obtuvieron 27,866 recién nacidos vivos y 878 fallecidos (Tabla No. 1), existiendo diferencias en el número de nacimientos en los cinco años como lo muestra la grafica No.1. El porcentaje de fallecimientos registrados en recién nacidos es de 3% (grafica No.2 y No. 3).

<b>Tabla 1:</b>			
<b>NUMERO DE NACIMIENTOS POR AÑO</b>			
<b>EN EL INPerIER DE 2001 AL 2005</b>			
<b>AÑO</b>	<b>NAC. VIVOS</b>	<b>NAC. MUERTOS</b>	<b>NUM. DE EMB.</b>
2001	5187	190	5377
2002	5890	208	6098
2003	5650	145	5795
2004	5609	156	5765
2005	5530	179	5709
<b>TOTAL</b>	<b>27866</b>	<b>878</b>	<b>28744</b>

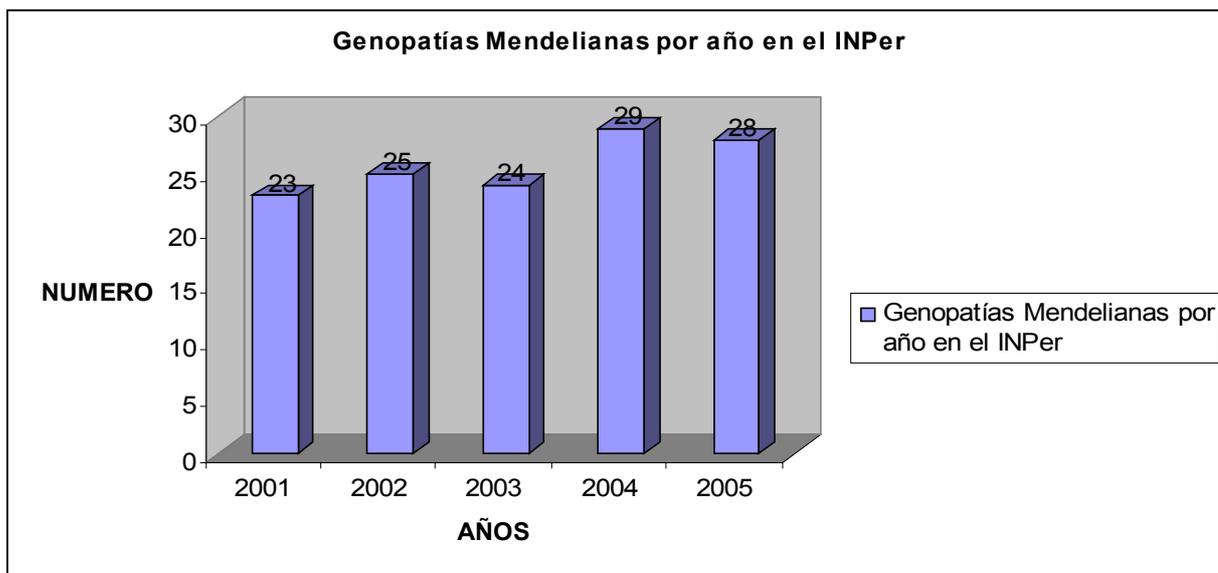


Gráfica No.1. Nacimientos vivos y muertos durante el periodo 2001-2005 en INPerIER



Gráfica No.2: Porcentaje de recién nacidos vivos y muertos en el InPerIER durante el periodo 2001-2005

El registro de genopatías Mendelianas nos muestra por año su frecuencia (Gráfica No.3) con un promedio de 25 casos por año.



Gráfica No. 3: Genopatías monogénicas en el INPer IER. Distribución del 2001-2005.

El estudio de las genopatías Mendelianas nos señalan un registro de 129 casos de embarazos que se identificaron con riesgo para **Genopatía monogénica** que corresponde a 0.4% de la población estudiada.

El total de los casos **Autosómicos Dominantes** con y sin antecedentes familiares fue de 41/129 casos, que corresponde a 31.7%. Cabe considerar que no todos los padres afectados generaron hijos enfermos y que muchos recién nacidos presentaron padecimiento AD de novo. Es así como de 36 casos de padres afectados sólo 15 generaron recién nacidos enfermos de la Genopatía, que corresponde a 41.6%, y 21 tuvieron hijos sanos.

De los recién nacidos afectados, se identifican 15/41 de los casos con el antecedente de madre o padre afectados por un padecimiento Autosómico Dominante correspondiente a 36.5%, y de éstos casos, 26/41 (63.4%) generaron hijos afectados por un padecimiento Autosómico Dominante de novo (Tabla 2)

<b>Tabla 2. PATRON DE HERENCIA AUTOSÓMICO DOMINANTE</b>			
<b>Con Antecedentes Familiares Materno y/o Paterno</b>	<b>Número de casos</b>	<b>De Novo</b>	<b>Número de casos</b>
Sx Romano Ward	1	Displasia ósea	1
Sindactilia	2	Neurofibromatosis	1
Esferocitosis	3	Sx Apert	2
Acondroplasia	3	Sx Beckwith-Wiedemann	2
Labio y Paladar Hendido	1	Displasia Tanatofórica	3
Sx Ehrlers-Danlos	1	Sx Klippel-Trenaunay-Weber	2
Polidactilia	1	Esclerosis Tuberosa	1
Pseudoxantoma elástico	1	Osteogénesis Imperfecta	2
Distrofia miotónica	1	Displasia Rizomélica	2
Sx Waardenburg	1	Sx Velo-cardio-facial	4
		Sx Oto-palato-digital	1
		Hidroletalus	1
		Hipocondroplasia	1
		Sx Moebius	2
		Acondrogénesis	1
<b>TOTAL</b>	<b>15</b>	<b>TOTAL</b>	<b>26</b>

Tabla No.2: Número de casos y diagnóstico de las alteraciones monogénicas autosómicas dominantes con y sin antecedentes heredo familiares

El total de los casos con padecimiento **Autosómico Recesivo** fueron 19/129, que corresponden a 14.7%, en donde 14 (10.8%) existe el antecedente de un hijo previo afectado, por lo cual los consideramos como portadores obligados, con un riesgo de transmisión de 25%. Se identifican 17/19 casos *sin antecedentes* que presentan un padecimiento clínicamente identificado como AR (Tabla No.3), y sólo en dos casos se presentó *recurrencia* como fue la Glucogenosis y el Síndrome de Walker-Warburg.

<b>Tabla 3. PATRON DE HERENCIA AUTOSÓMICA RECESIVA</b>			
<b>Antecedente de hijo previo afectado</b>	<b>Número</b>	<b>Sin Antecedentes</b>	<b>Número</b>
Glucogenosis	1	Pterigyum múltiple	1
Sx Walker-Wardburg	1	Sx Pena Shokeir	1
		Sx Prune Belly	1
		Hiperplasia Suprarrenal congénita	2
		Sx Potter II	1
		Sx Meckel-Gruber	1
		Fibrosis Quística	5
		Glucogenosis	1
		Albinismo oculo-cutáneo	1
		Epidermiolisis bulosa	1
		Aminoaciduria	1
		Sx Megavejiga-Microcólón	1
<b>TOTAL</b>	<b>2</b>	<b>TOTAL</b>	<b>17</b>

Tabla No.3: Número de casos con herencia monogénica autosómica recesiva

con y sin antecedentes heredo-familiares

Se registran únicamente cuatro casos de padecimiento **ligado al X Dominante** que corresponden a 1 caso de Raquitismo hipofosfatémico, 1 caso de Síndrome de Leysch-Nyhan, 1 caso de Síndrome de X frágil, y 1 caso de Síndrome de Rett, que corresponde a 3.1% del total. Sólo 1 de los casos la madre al igual que la hija, se encuentra afectada por el padecimiento, que es el caso de Raquitismo hipofosfatémico; el resto recién nacidos femeninos y aparentemente sanos con 50% de riesgo de ser portadores.

El patrón Mendeliano **ligado al X Recesivo** nos registra 6/129 casos que corresponden a 4.6% del total, con 2 casos de Hemofilia tipo A, 2 de Distrofia muscular de Duchenne-Becker, 1 con Hidrocefalia ligado al X, y 1 con

retraso mental ligado al X. Todos los casos varones, de los cuales 3/6 de ellos no fue posible el diagnóstico al nacimiento debido a que el padecimiento se manifiesta en etapa tardía y no se tenían los estudios moleculares o bioquímicos en el Instituto (Tabla 4).

No se registran casos patológicos de herencia de transmisión de varón a varón o ligada al cromosoma Y.

<b>Tabla 4. PATRON DE HERENCIA LIGADA AL X</b>			
<b>Ligada al X Dominante</b>	<b>Número</b>	<b>Ligada al X Recesivo</b>	<b>Número</b>
Raquitismo	1	Hemofilia tipo A	2
Hipofosfatémico ligado al X			
Sx de X Frágil	1	Distrofia muscular de Duchenne-Becker	2
Sx de Lesh-Nyhan	1	Hidrocefalia	1
Sx Rett	1	Retraso mental ligado al X	1
<b>TOTAL</b>	<b>4</b>	<b>TOTAL</b>	<b>6</b>

Tabla No.4: Número y diagnóstico de alteraciones monogénicas ligadas al cromosoma

“X” tanto dominantes como recesivas

Se registraron 2 casos con antecedentes familiares de genopatías Mendelianas Autosómica Dominante (Exostosis múltiple, Osteocondromatosis), cuyos recién nacidos no presentaban datos clínicos de la alteración debido a que las manifestaciones clínicas se hacen evidentes durante la infancia o la pubertad, por lo que se decidió que el seguimiento de estos recién nacidos, aparentemente sanos al momento de la revisión por genética, se enviaran al Instituto Nacional de Pediatría para realizar seguimiento, así como algunos estudios moleculares adecuados, y entonces determinar su enfermedad.

**Tabla 5. Número de Casos de Genopatías**

<b>Monogénicas</b>		
<b>Patrón De Herencia</b>	<b>Número de casos</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Mendeliana</b>		
<b>AD</b>	41/129	31.7%
<b>AR</b>	19/129	14.7%
<b>LXD</b>	4/129	3.1%
<b>LXR</b>	6/129	4.6%
<b>SUGESTIVOS</b>	2/129	1.5%
<b>NO AFECTADOS</b>	57/129	44.1%
<b>TOTAL</b>	<b>129/129</b>	<b>99.7%</b>

Tabla No.5: Número de casos y su porcentaje en relación al patrón hereditario de Genopatías monogénicas (AD, Autosómico Dominante, AR, Autosómico Recesivo, LXD, ligado al X Dominante, LXR, ligado al X Recesivo)

Cabe señalar que el mayor número de casos que se diagnosticaron corresponde a las alteraciones monogénicas autosómicas dominantes con 31.7%. En segundo lugar las autosómicas recesivas con 14.7%, para continuar con las ligadas al X Recesivas de 4.6%, y finalizando con 3.1% de alteraciones ligadas al X Dominante. En 44% de los casos registrados con riesgo por el antecedente heredo-familiar no resultaron hijos enfermos.

<b>PRINCIPALES COMPLICACIONES DURANTE EL EMBARAZO EN PACIENTES CON RIESGO DE GENOPATÍA MENDELIANA MATERNO-FETAL</b>	
*Anemia	1
*Corioamnioítis	2
*Polihidramnios	2
*Pretérmino	3
*RPM	3
*RCIU	4
*Oligohidramnios	7
*Preeclampsia	10

<b>Total</b>	32
--------------	----

Tabla No. 6: Complicaciones que se registran en relación a genopatía materna y/o fetal. Abreviaturas: **RPM**: Ruptura prematura de membranas. **RCIU**: Retardo en el crecimiento intrauterino.

Dentro del programa de vigilancia de la salud materno-fetal, existe la importante orientación sobre el vínculo que puede existir entre la salud fetal y las complicaciones de la gestación. Es indudable la relación de riesgo al complicarse el embarazo y el efecto sobre el desarrollo embriológico y fetal. Es por ello, que actualmente al conocer una alteración fetal se intenta correlacionar los efectos de esta alteración sobre el embarazo y el estado materno.

Se reportan datos de gran interés cuando el feto es portador de enfermedades genéticas ( Genopatía Mendeliana ) que afectan la colágena como es el caso de Osteogénesis Imperfecta, Síndrome de Ehrlés-Danlos, alteraciones del tejido conectivo, o los mucopolisacarídos los cuales pueden afectar las membranas generando ruptura prematura o bandas amnióticas entre otras alteraciones.

En la actualidad la orientación en el trabajo de la medicina perinatal es el de la vigilancia de la salud materno-fetal, la cual dirige la atención en el estado fetal que pueda generar complicaciones o alteraciones en el embarazo, complicaciones que orienten a cuidados especiales al detectar alteraciones fetales y preparar los manejos adecuados para obtener bienestar tanto de la madre como del recién nacido.

En ocasiones la alteración genética puede ser tanto de la madre como del feto lo cual da lugar a un doble reto, en el manejo por la obstetricia moderna para lograr el cuidado y atención integral del binomio. Cabe señalar que la orientación y asesoramiento en el caso de la genopatía es considerada prioridad para evitar estos desenlaces que en la mayoría de los casos son complicados.

## **DISCUSIÓN**

El estudio realizado daría la impresión de ser modesto en cuanto al número de casos registrados. No obstante, lo reportado en éste trabajo es lo más cercano a la realidad que enfrenta el Gineco-Obstetra y el Neonatólogo ante las alteraciones genéticas Mendelianas no letales. Éste sería el primer

reporte de la relación de las genopatías Mendelianas, el embarazo y el recién nacido.

Existen procesos biológicos con patrón Mendeliano que generan daños severos y que dan por resultado alteraciones meióticas, selección de gametos, y expresiones postcigóticas que producen alteraciones severas, en muchas ocasiones letales y en otras las manifestaciones de novo (21).

Los resultados muestran la importancia de conocer y abordar de manera multidisciplinaria las alteraciones génicas, las cuales nos permiten ubicar el patrón de transmisión de la mutación, y aplicar las herramientas necesarias para el diagnóstico y la prevención en la aparición de nuevos casos.

El poder determinar una alteración clínica nos permite calcular los riesgos de transmisión, el pronóstico, la aplicación de herramientas de detección o diagnóstico prenatal y neonatal, y a la vez condicionar los manejos terapéuticos y preventivos más adecuados.

Hasta el momento no existe ningún trabajo que registre la relación de atención de alteraciones monogénicas y embarazo. Cabe señalar que en México no existe un registro serio epidemiológico que trate la incidencia y prevalencia de Genopatías monogénicas.

El laboratorio de Medicina Genómica de la Subdirección de Investigación Biomédica del INPerIER realizó el estudio molecular en el cromosoma 4p13.3 en 5 casos de Acondroplasia, con el fin de identificar la mutación para el receptor del factor de crecimiento fibroblástico 3 (FGFR-3), siendo en los 5 casos positivo para la mutación. Esto conlleva a la estandarización de la técnica y la posibilidad de aplicarla en el diagnóstico

prenatal por amniocentesis o biopsia de vellosidades de las displasias esqueléticas de novo.

Esperamos que sea posible llevar a cabo los estudios moleculares de las enfermedades monogénicas más frecuentes en el Instituto Nacional de Perinatología, como puede ser Fibrosis Quística, Hiperplasia Suprarrenal Congénita, entre otras.

La información genética que podemos obtener de nuestros pacientes debe de llevar control y prudencia para orientar los riesgos y lo que implique la indicación de pruebas que puedan generar significantes problemas de los individuos ante el asesoramiento, por lo cual las implicaciones éticas y sociales siempre deben de ir estrechamente vinculadas al diagnóstico (14).

## CONCLUSIONES.

1.- Podemos concluir que 0.4% de las embarazadas que se atienden en el Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes", se enfrentan a un diagnóstico de riesgo de Genopatía monogénica unifactorial Mendeliana.

2.- Los casos de Genopatía Autosómica Dominante son la mayoría que incluye 31.7% de todos los casos registrados de Genopatía de ellos, 63.4% es por mutación de novo.

3.- Los padecimientos AR se registran en una baja proporción: 14.7% del total de las genopatías registradas, donde 10.8% del total tiene antecedentes de un hijo previo afectado, considerando a la pareja como portadores obligados de la mutación. Sólo en 2 casos se presentó recurrencia con hijo previo afectado.

Probablemente por la gravedad de sus manifestaciones muchos de los casos no logran llegar a término y pueden precipitarse como pérdida gestacional de difícil diagnóstico.

4.- Las alteraciones ligadas al X dominante son las de menor proporción de los casos registrados. Sólo 4, que corresponden al 3.1%, siendo este patrón de gran interés por la asociación con letalidad en los varones afectados, no reportándose ningún caso positivo en el recién nacido.

5.- El patrón de transmisión ligado al X recesivo corresponde a 4.6%, con 6/129 casos. Con predisposición a manifestarse en los varones.

6.- No es posible encontrar una relación estrecha de todas las complicaciones que se presentaron en los embarazos mencionados, con la patología de base genómica materna y/o fetal, pero lo que es innegable es que algunas de ellas

son orientadoras al cuidado, y a encontrar complicaciones y desenlaces ya reportados en la literatura.

En los casos de Polihidramnios con RPM y parto pretérmino, el riesgo es inminente. La relación del padecimiento fetal (Osteogénesis Imperfecta, Displasia Esquelética) incluye alteraciones del tejido conectivo y de la colágena, lo cual involucra las membranas fetales y por consiguiente la debilidad de éstas. La literatura señala esta posible complicación ante eventos de cuidados no estrictos y frecuentes complicaciones en estos casos que se comprueba en este estudio.

En los casos de Oligohidramnios uno con Fibrosis Quística y uno con de Síndrome Velo Cardio Facial o CATCH 22, el primero, Mucoviscidosis, se relaciona en casos severos con poca difusión de líquidos por placenta, y el caso de flujos no adecuados ante un feto con cardiopatía severa como son las cardiopatías tronco conales.

7.- Por último es importante hacer hincapié en los siguientes puntos:

- Es esencial la detección precoz.
- La atención médica adecuada.
- La educación y comunicación en salud.
- La prevención de enfermedades hereditarias, así como las intervenciones preventivas para orientar a las familias y parejas sobre estas enfermedades.
- El apoyo para la integración de clínicas de genopatías.
- Generar estrategias para la educación y disminución de los riesgos reproductivos.

7.- Con base en éste estudio consideramos muy conveniente la integración de un equipo de trabajo en genética clínica, en estrecha comunicación con el gineco-obstetra responsable del embarazo, así también con los neonatólogos para la vigilancia e integración diagnóstica temprana. Poseer una explicación del evento genera mayor seguridad en el abordaje y orientación de las parejas con riesgo familiar o en la intervención al futuro cuando el caso es de novo.



## 10. DISCUSIÓN

El estudio realizado daría la impresión de ser modesto en cuanto al número de casos registrados. No obstante, lo reportado en éste trabajo es lo más cercano a la realidad que enfrenta el Gineco-Obstetra y el Neonatólogo ante las alteraciones genéticas Mendelianas no letales. Éste sería el primer reporte de la relación de las genopatías Mendelianas, el embarazo y el recién nacido.

Existen procesos biológicos con patrón Mendeliano que generan daños severos y que dan por resultado alteraciones meióticas, selección de gametos, y expresiones postcigóticas que producen alteraciones severas, en muchas ocasiones letales y en otras las manifestaciones de novo (21).

Los resultados muestran la importancia de conocer y abordar de manera multidisciplinaria las alteraciones génicas, las cuales nos permiten ubicar el patrón de transmisión de la mutación, y aplicar las herramientas necesarias para el diagnóstico y la prevención en la aparición de nuevos casos.

El poder determinar una alteración clínica nos permite calcular los riesgos de transmisión, el pronóstico, la aplicación de herramientas de detección o diagnóstico prenatal y neonatal, y a la vez condicionar los manejos terapéuticos y preventivos más adecuados.

Hasta el momento no existe ningún trabajo que registre la relación de atención de alteraciones monogénicas y embarazo. Cabe señalar que en México no existe un registro serio epidemiológico que trate la incidencia y prevalencia de Genopatías monogénicas.

El laboratorio de Medicina Genómica de la Subdirección de Investigación Biomédica del INPerIER realizó el estudio molecular en el cromosoma 4p13.3 en 5 casos de

Acondroplasia, con el fin de identificar la mutación para el receptor del factor de crecimiento fibroblástico 3 (FGFR-3), siendo en los 5 casos positivo para la mutación. Esto conlleva a la estandarización de la técnica y la posibilidad de aplicarla en el diagnóstico prenatal por amniocentesis o biopsia de vellosidades de las displasias esqueléticas de novo.

Esperamos que sea posible llevar a cabo los estudios moleculares de las enfermedades monogénicas más frecuentes en el Instituto Nacional de Perinatología, como puede ser Fibrosis Quística, Hiperplasia Suprarrenal Congénita, entre otras.

La información genética que podemos obtener de nuestros pacientes debe de llevar control y prudencia para orientar los riesgos y lo que implique la indicación de pruebas que puedan generar significantes problemas de los individuos ante el asesoramiento, por lo cual las implicaciones éticas y sociales siempre deben de ir estrechamente vinculadas al diagnóstico (14).

## BIBLIOGRAFÍA

1. American Academy of Pediatrics and The American College of Obstetricians and Gynecologists. Guidelines for Perinatal Care. Fifth edition (2002). pp 367-369.
2. Avery OT, McLeod CM, McCarthy M. Studies on the chemical nature of the substance inducing transformation of pneumococcal types. JXP Med 1944; 79:137-154 (Publicado en Mol Med 1:344-365).
3. Collins FS, Green ED, Guttmacher AE, Guyer MS. A vision for the future of genomics research. Nature 2003; 422: 835-847.
4. Dumars K, Dalrymple GT, Murray AK. Prenatal Diagnosis and Genetic Counseling. West J Of Med 1976; 124:377-387.
5. Emery DL, Connor JM, Pyeritz RE, Korf BR. Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics. Fourth edition. 2002 Vol 1.
6. Gilchrist DM. Medical genetics: 3. An approach to the adult with genetic disorder. JAMC 2002;167 (9): 1021-1029.
7. González de Buitrago J.M., Medina Jiménez J.M. Patología Molecular. Mc Graw-Hill 2001. Cap 16 pp 271-291.
8. Harkness RA. Clinical Biochemistry of Neonatal period: immaturity, hypoxia and metabolic disease. J Clin Pathol 1987; 40: 1128-1114.
9. Hunter AGW. Medical genetics:2. The diagnostic approach to the child with dysmorphic signs. CMAJ Ag 2002; 167 (4). 367-372.
10. Ian D. Young. Introduction to risk calculation in genetic counselling. Ian D. Young. Oxford Medical Publications 1991. pp 35-51, 54-68, 75-93.
11. Krawetz SA., Womble DD., Rupa C.A. Introduction to Bioinformatics. A theoretical and Practical Approach. Heredity Human Press 2003. Cap. 10 pp 187-197.
12. Lewin. Genes VIII. Ed Pearson/Prentice Hall 2004. pp 1-85.

<p>13. McKusick Victor A. Mendelian inheritance in man. A Catalog of human genes and genetic disorders. John Hopkins. Twelve edition 1998. Vol 1,2,3.</p>
<p>14. Murray TH, Livny E. The Human Genome Project: ethical and social implications. Bull Med Libr Assoc January 1995; 83 (1): 14-21.</p>
<p>15. Newman B and Wallis GA. Skeletal dysplasias caused by a disruption of skeletal patterning and endochondral ossification. Clin Genet 2003; 63: 241-251.</p>
<p>16. Nussbaum RL, McInnes RR, Williard FH. Thompson and Thompson Genética en Medicina, 5ª edición. Masson S.A. Barcelona, España 2004.</p>
<p>17. Sanjurjo Pablo y Baldellou Antonio. Diagnóstico y Tratamiento de las enfermedades Metabólicas Hereditarias. Ed Ergon 2001. pp 263-270, 505-516, 573-586.</p>
<p>18. Valle D. Genetic Individuality, and Medicine in the 21<sup>st</sup> Century. Am J Hum Genet 2004; 74: 374-381.</p>
<p>19. Watson JD, Crick FHC. Molecular structure of nucleic acids. Nature 1953; 171:737-738.</p>
<p>20. Weinberg Clarice R. Studying Parents and Grandparents to Assess Genetic Contributions to Early-Onset Disease. Am J Hum Genet 2003 72:438-447.</p>
<p>21. Zöllner S, Wen X, Hanchard NA, Herbert MA, Ober C and Pritchard JK. Evidence for Extensive Transmission Distortion in the Human Genome. Am J Hum Genet 2004; 74:62-72.</p>