

En esta sección, expertos responden consultas de los lectores sobre materias relativas a la práctica pediátrica general. Si desea hacer alguna, escriba a la Sección "Preguntas al Experto", Revista Chilena de Pediatría, Casilla 593, Correo 11, Santiago, Chile. Correo electrónico: sochipe@terra.cl

¿En que enfermedades puede hoy el pediatra apoyarse en el diagnóstico genético?

Carmen Paz Astete¹

Cuando hablamos de diagnóstico genético podemos referirnos a tres tipos diferentes. Primero, el más conocido y usado es el diagnóstico citogenético, utilizado desde fines de los años 50, cuando se descubrió la relación entre la trisomía del cromosoma 21 y el síndrome de Down. Permite diagnosticar alteraciones de los cromosomas tanto numéricas como estructurales, siendo utilizado en el diagnóstico de pacientes con malformaciones congénitas con retraso en el desarrollo, en pacientes con retardo mental y en pacientes con retraso puberal. Es un muy buen método para el diagnóstico de las enfermedades cromosómicas.

En general el término diagnóstico genético lo usamos para referirnos a las técnicas de genética molecular, métodos de ADN/ARN que permiten determinar alteraciones en las secuencias nucleotídicas de algunos genes, las que llamamos mutaciones. Para poder aplicar estas técnicas al diagnóstico clínico ha sido necesario no sólo conocer los genes sino que también determinar en forma fehaciente la relación entre una determinada mutación y una enfermedad.

Cuando solicitamos un examen de genética molecular, debemos hacerlo para una enfermedad específica, ya que la técnica se realiza para un gen determinado o incluso, la mayoría de las veces, se busca un punto específico dentro del gen, que es conocido por estudios previos como un lugar más frecuente de presentar la alteración.

Actualmente se conoce ya todo el genoma humano, pero no se conoce aún la función y las interrelaciones de todos los genes,

aunque sí de muchos. Sin embargo, es también importante aclarar que en muchas patologías cuyo gen se conoce se considera que el diagnóstico sigue siendo clínico y que no cambia el enfrentamiento del paciente con el diagnóstico molecular. Un ejemplo de esto es el síndrome de Marfan.

Entre las patologías en que hoy día el pediatra puede obtener una ayuda de la genética molecular, se encuentran en primer lugar las enfermedades infecciosas, con la identificación de agentes bacterianos y virales, luego están las enfermedades genéticas. Los laboratorios a nivel mundial ofrecen el estudio para alrededor de treinta alteraciones, contando estudios de algunos oncogenes importantes en las leucemias y otros tumores.

Las patologías en que se usa en forma más rutinaria actualmente el diagnóstico por técnicas de genética molecular son:

- Fibrosis quística, donde el diagnóstico con test del sudor sigue siendo eficiente y suficiente, existiendo algunos casos dudosos, donde el estudio molecular puede ser de gran utilidad como lo es también para determinar con mayor propiedad el pronóstico. Es útil para el estudio de portadores sanos de la enfermedad entre los hermanos y parientes del probando. Esta aplicación tiene reparos éticos cuando se realiza a menores de edad o cuando se realiza a individuos sin una adecuada información y un consentimiento previo.

El gen de la fibrosis quística es muy grande y se han encontrada numerosas diferentes mutaciones, sin embargo, en los estudios

1. Médico Jefe Unidad de Genética, Hospital Luis Calvo Mackenna.

de rutina se estudian las veinte más frecuentemente descritas, por lo que no encontrar la mutación cuando se realiza este tipo de análisis, no descarta completamente la enfermedad y sólo algunos laboratorios tendrán la capacidad de buscar otras mutaciones.

- Hiperplasia Suprarrenal Congénita: Existe en este cuadro un número de pacientes en que persiste la duda diagnóstica y hasta ahora debían hospitalizarse y suspender el tratamiento para reestudiarlos. Se utiliza para el diagnóstico prenatal en aquellas mujeres que tienen un hijo previo con HSRC. Si existe la mutación se puede realizar tratamiento in útero, impidiendo la virilización de los fetos XX, y permitiendo un tratamiento precoz en el período de recién nacido.

- La acondroplasia/hipocondroplasia son enfermedades que se encuentran en el mismo locus génico pero de diferente pronóstico. A diferencia de otras enfermedades, el 99% de los pacientes con acondroplasia tiene la mutación en el mismo punto. Otras mutaciones en el mismo gen producen otros cuadros clínicos. El diagnóstico clínico no siempre es tan claro en los recién nacidos y la presencia de la mutación hace el diagnóstico.

- Deleción del cromosoma Y, es importante realizar la secuencia del cromosoma Y en los casos de pacientes de sexo femenino con algunos grados de virilización, y en los infrecuentes casos de hombres XX. Es muy importante en las pacientes con Síndrome de Turner y virilización, y algunos especialistas opinan que debería hacerse esta determinación a todas las pacientes 45, X.

- Otras patologías con clara indicación de estudio molecular son:

- La Distrofia muscular de Duchenne y Becker, la Distrofia Miotónica, el Síndrome de Xq frágil, el déficit de α_1 . Antitripsina y

la Hemocromatosis.

Para los estudios de paternidad, estos métodos son de elección hoy en día ya que permiten analizar múltiples locus con lo que las probabilidades de asignación son cercanas al 100%, lo que permite dar un resultado sin dudas.

Entre la Citogenética y la Genética Molecular existe la citogenética molecular, técnica que utiliza pequeñas sondas específicas de DNA marcadas con fluorescencia que hibridiza con los cromosomas metafásicos o con el DNA interfásico. Se conoce como FISH (*Fluorescence in situ hybridization*).

Se utiliza para detectar pérdidas de segmentos cromosómicos o rearrreglos no visibles al microscopio. Estas sondas hibridizarán o no a los cromosomas y según sea el caso, la presencia o ausencia de la marca fluorescente hará el diagnóstico. Es la técnica de elección para el diagnóstico del Síndrome de Di George, Síndrome Velocardiofacial, Síndrome de Williams y Síndrome de Lisencefalia. Es positivo más o menos en el 50% de los pacientes con Síndrome de Prader Willi y Síndrome de Angelman. Se usa también como diagnóstico rápido de trisomías en recién nacidos en que deben tomarse decisiones urgentes. Otra gran utilidad es la detección de rearrreglos oncogénicos en enfermedades hematológicas malignas.

Debe tenerse presente que el diagnóstico de enfermedades hereditarias es siempre un tema delicado que puede generar muchos sentimientos de culpabilidad, dolor a veces de menoscabo y vergüenza por lo que se debe ser cuidadoso y tratar de que los padres estén bien asesorados e informados de lo que significará encontrar una alteración.