

# Fenotipos neurológicos en pacientes estudiados con citogenética en el Hospital de Puerto Montt.

Neurological phenotypes in cytogenetic study from Puerto Montt Hospital patients.

**Verónica Ortiz Delgado<sup>1</sup>, Ledía Troncoso Azócar<sup>2</sup>, Patricio Guerra García<sup>3</sup>, M. Angélica Alliende<sup>4</sup>.**

**Resumen.** El examen citogenético, es una herramienta importante para confirmar el diagnóstico, manejo y consejo genético. El objetivo es analizar las características del fenotipo neuroconductual, protocolizar y orientar en la eficaz solicitud del estudio citogenético. Se revisaron las fichas clínicas de los pacientes controlados del policlínico de Neuropediatria del Hospital de Puerto Montt, con cariograma anormal entre los años 2007 y 2012.

De 248 pacientes, 12% se identificó una alteración; 58% aberraciones estructurales, 20% aneuploidías, y 20% alteraciones genético - moleculares. Los elementos clínicos que se encontraron fueron microcefalia 48%, retraso mental 67%, historia familiar 67%, hipotonía 70%, convulsiones 41%, alteraciones del SNC 37%.

**Palabras claves:** citogenética, cariotipo, enfermedades genéticas, fenotipo neurológico, consejo genético.

**Abstract.** Cytogenetic examination is an important tool for confirming diagnosis, case management and genetic counseling. The aim is to analyze the characteristics of neurobehavioral phenotypes, formalize and guide the effective application of cytogenetics. The medical records of patients with abnormal karyotype seen between 2007 and 2012 at the Hospital of Puerto Montt's neuropaediatric outpatient clinic were reviewed.

Of 248 patients, in 12% an alteration was identified; 58% structural aberrations, 20% aneuploidy, and 20% genetic-molecular alterations. The clinical elements found were 48% microcephaly, 67% mental retardation, 67% family history, 70% hypotonia, 41% seizures, 37% CNS disorders.

**Key words:** cytogenetic, genetic alterations, karyotype, neurobehavioral phenotype, genetic counseling.

### INTRODUCCIÓN

En la práctica clínica del Neuropediatra, el abordaje del paciente a partir del fenotipo neuroconductual, en especial cuan-

do se asocian a dismorfias que no corresponden a patologías bien definidas (S. de Down, Williams, etc.), la utilización del examen citogenético, es una herramienta muy importante para poder orientar el es-

- 
1. Neuropediatra, Unidad de Neurología Pediátrica, Servicio de Pediatría Hospital Puerto Montt (Trabajo de Ingreso a SOPNIA).
  2. Neuropediatra, Servicio de Neuropsiquiatría Infantil, Hospital San Borja Arriarán, Universidad de Chile.
  3. Neuropediatra, Clínica Los Andes, Puerto Montt.
  4. Magíster en Ciencias Biológicas c/m en Genética. Laboratorio de Genética y Enfermedades Metabólicas. Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos. Universidad de Chile.

tudio diagnóstico, manejo del paciente y consejo genético a su grupo familiar.

Las enfermedades genéticas han adquirido un rol preponderante en la morbimortalidad humana, sobre todo en los primeros años de vida, además, el impacto de estas enfermedades se mantiene a lo largo de toda la vida del afectado.

Las enfermedades genéticas pueden afectar a cualquier órgano o sistema, dentro de los cuales el Sistema Nervioso Central, es el más comprometido (1).

La información genética se encuentra codificada en la molécula de ADN, en el ser humano, el 99% del ADN se encuentra en el núcleo de la célula, el resto se encuentra en las mitocondrias, organelos citoplasmáticos que contienen cada uno, una o más copias de un ADN circular de 16,5 Kb que codifica para 37 genes, todos relacionados con la función de la mitocondria (2).

Se estima que cada ser humano tiene alrededor de 30.000 – 40.000 genes. Las alteraciones de estos genes o de sus interacciones son las responsables de las enfermedades genéticas.

Estas afecciones se pueden clasificar de acuerdo a su etiología y el tipo de herencia. Las afecciones monogénicas, se producen por la alteración de un gen, conocida también como afecciones mendelianas, pues cumplen con los patrones clásicos de herencia: autosómicas o ligadas al cromosoma X (Dominantes ó recesivo). En general las afecciones dominantes comprometen genes que codifican proteínas estructurales y por lo tanto producen síndromes de múltiples malformaciones congénitas y las recesivas comprometen genes que codifican enzimas y por lo tanto son responsables de la mayoría de los errores congénitos del metabolismo. No son detectables con estudio citogenético tradicional, requieren análisis de biología molecular, ejemplo el Síndrome de Rett, estudio molecular del gen MECP2 que se ubica en Xq28, y que es el responsable de la afección.

Las alteraciones cromosómicas pueden ser numéricas o estructurales. Las numéricas pueden ser de un par (aneuploidías), ó de un set completo de cromosomas (poliploidías). Las alteraciones cromosómicas estructurales se producen cuando un segmento cromosómico se pierde, se duplica ó se une a otro cromosoma.

El ejemplo clásico de las alteraciones cromosómicas es el Sd. de Down, en Chile la frecuencia estimada, es de 1:690 RN (ECLAMC, Estudio colaborativo latinoamericano de Malformaciones Congénitas) (3).

En la actualidad en Chile, la tasa de mortalidad infantil es de 7,9 por mil, cuya segunda causa son las malformaciones congénitas, después de la prematuridad (4).

Cada una de las afecciones neurogenéticas reconocidas hasta ahora tiene una baja prevalencia individual, sin embargo, como grupo de enfermedades no son infrecuentes. Se estima que el 10% de los pacientes con afecciones neurológicas tienen enfermedades producidas por mutaciones de un solo gen (5).

En la actualidad se reconocen más de 16.000 afecciones monogénicas, pero sólo en alrededor de 3.000 ha sido posible determinar los genes involucrados, en un número aún menor se han establecido las mutaciones génicas responsables de la afección (6)(7).

Como se trata de enfermedades poco frecuentes, la mayoría de presentación polimórfica, incluso dentro de una misma familia, sería importante buscar claves que sugieran una enfermedad genética.

Desde el punto de vista del diagnóstico clínico existen algunas claves que siempre deben ser evaluadas y que sugieren una enfermedad neurogenética. Las más importantes a destacar son: historia familiar positiva, similitud con una afección genética conocida, curso clínico crónico y progresivo, historia de consanguinidad,

## Trabajos Originales

aumento de la frecuencia de un grupo étnico específico.

También existe lo que se llama reservorios de enfermedades neurogenéticas, que son grupos de afecciones entre las que es posible encontrar con mayor frecuencia una afección neurogénica como patología de base.

Entre éstas destacan: parálisis cerebral, retraso mental, epilepsia, movimientos anormales, ataxias, demencias, leucodistrofias atípicas y el espectro autista (8).

Algunos elementos del examen clínico que son frecuentes en pacientes con enfermedades neurogenéticas son: microcefalia, anormalidades estructurales del SNC, retraso mental de cualquier grado, síndromes convulsivos, hipotonía y cambios pigmentarias de la piel. Se estima que ante el hallazgo de dos ó más de estas características fenotípicas se debe buscar una afección neurogenética (6).

Como son aún muy pocas las afecciones neurogenéticas que tienen un tratamiento específico y las terapias génicas son una posibilidad real solo en un futuro mediano para un número reducido de ellas, la prevención primaria a través de una asesoría genética adecuada sigue siendo primordial y para ello es fundamental contar con un diagnóstico etiológico certero (4).

### OBJETIVO GENERAL

Analizar las características del fenotipo neuroconductual protocolizado para orientar en forma más eficaz la oportunidad de la solicitud del estudio citogenético.

### OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Analizar si las características fenotípicas, cognitivo-conductuales, antecedentes familiares protocolizadas, facilitarían la solicitud del estudio genotípico.
2. Generar una ficha/protocolo para utilizar en la práctica clínica ambulatoria del

neuropediatra, para detectar con mayor certeza las patologías de origen genético que consultan por la asociación a trastornos neuroconductuales.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Diseño del estudio

Se revisaron las fichas clínicas de los pacientes controlados en el policlínico de Neuropediatría del Hospital de Puerto Montt (HPM), estudiados con cariograma y con resultado anormal entre los años 2007 - 2012.

Se excluyeron aquellos con diagnóstico clínico de Síndrome de Down, confirmados por citogenética como trisomía 21, también aquellos que no presentaron alteración neurológica y hayan sido estudiados por otros diagnósticos no relacionados como: padres portadores, etc.

### Método

Los pacientes fueron evaluados a través de revisión de fichas clínicas, considerando como datos de registro en planilla Excel lo siguiente:

#### 1. Evaluación Neurológica

Se evaluaron antecedentes: Consanguinidad, Antropometría de RN, Apgar. Evolución neonatal, RDSM, Edad de pesquiza, Evolución, Examen al diagnóstico: Circunferencia craneana, Malformaciones SNC, otras dismorfias, Epilepsia, Autismo. Antecedentes familiares, movimientos anormales (Tabla I: Datos Ficha Clínica).

#### 2. Evaluación Neuropsicológica

- a) Test de inteligencia para niños de Wechsler revisado (WISC-R, WISC-II).
- b) Evaluación psico-social, Vineland, si se requirió.
- c) Evaluación otros sistemas si se requirió: (endocrinología, nutrición, cardiología, etc.).

#### 3- Tamaño Muestral

Se incluyeron todos los pacientes con es-

tudio citogenético anormal, realizados en HPM, entre los años 2007 y 2012, según criterios detallados en diseño.

### RESULTADOS

De los 317 pacientes estudiados, 248 cariogramas resultaron normales y en 68 (21%) de ellos se diagnosticó una enfermedad genética (Gráfico I).

Del total de pacientes, 41 (13%) tenían diagnóstico clínico de Síndrome de Down. De los 248 pacientes restantes, en 27 casos (12%) se identificó una alteración: 17 (58%) aberraciones estructurales (incluyendo translocaciones recíprocas, cromosomas derivativos, isocromosomas, cromosoma diséntrico y una duplicación), 4 (20%) aneuploidías, y 6 (20%) alteraciones genético - moleculares.

De un total de 37 estudios de genética molecular, 17 fueron normales y 23 (60%) permitieron caracterizar mejor la aberración cromosómica.

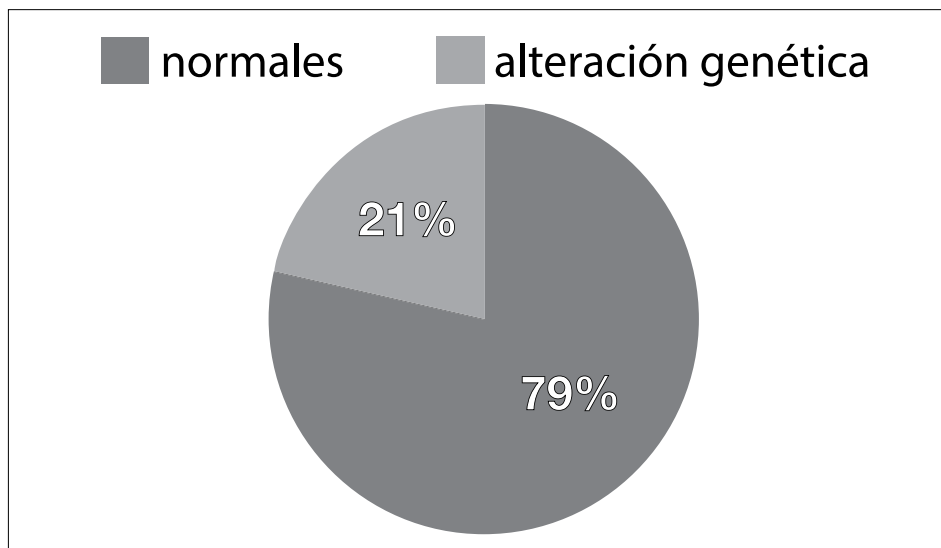
En 7 pacientes con características de Síndrome de Turner, el análisis de FISH, per-

mitió caracterizar las alteraciones estructurales, precisar la constitución del mosaico, caracterizar un derivativo del cromosoma Y. El test de metilación confirmó en 4 casos los diagnósticos de Angelman y Prader Willi.

Del total de los pacientes con cariograma alterado 68, 50 (73%) fueron derivados por neonatólogo, 12 (17%) evaluados directamente por Neuropediatría, 3 (4%) por obstetra, 1 (1%) por cardiólogo, 1 (1%) por neurocirujano, 1(1%) por pediatra.

El tiempo transcurrido entre la solicitud del cariograma, estudio molecular y su resultado, fluctuó entre 6 y 12 meses desde su solicitud.

Del total de los pacientes con cariograma alterado 68, excluyendo los 27 síndromes de Down, 19 (70%) registraban hipotonía dentro de su evaluación clínica, 18 (67%) retraso mental (DI), trastornos conductuales-espectro autista 17 (63%), microcefalia 13 (48%), convulsiones/ epilepsia 11 (41%), curso crónico y progresivo 14 (52%), consanguinidad 8 (30%), historia familiar de enfermedades neurológicas 18 (30%).



**Gráfico I:**

Alteraciones genéticas detectadas en 68 pacientes atendidos en el Policlínico de Neuropediatría del Hospital de Puerto Montt entre 2007 y 2012.

## Trabajos Originales

**Tabla I.** Datos Ficha Clínica de pacientes con cariograma alterado, excluyendo Síndrome de Down, atendidos en el Policlínico de Neuropediatria del Hospital de Puerto Montt entre 2007 y 2012.

	Historia Familiar	Crónico y progresivo	Con-sangui- neidad	Micro- cefalia	Alt. SNC	R.M.	Sd. Convul- sivo/Epi	Hipo- tonía	Piel	P.C.	Mov- imien- tos Anor- males	Espe- ctro Autista	Ataxias
SPW		+				+		+				+	
SPW		+				+		+	+			+	
SPW		+		+		+		+				+	
SPW		+		+		+		+				+	
Angelman		+		+		+	+	+		+	+	+	+
RDSMS/ severo	+	+		+				+		+			
R. Taybi	+	+		+	+	+	+	+	+		+	+	
T. Fallot		+		+	+	+		+				+	
Amenor- rea/RM		+		+	+		+	+	+				
Aborto a repetición /microce- falia	+	+	+	+	+	+	+	+				+	
R/o Ab. Crom	+	+	+		+		+	+					
R/o Ab. Crom		+		+	+		+	+			+		
R/o Ab. Crom	+			+				+	+				
R/o Ab. Crom	+		+				+		+				
R/o Ab. Crom	+	+			+			+					

R/o Ab. Crom	+			+		+	+					+	
R/o Ab. Crom	+	+				+		+			+	+	
R/o del 22	+			+			+	+				+	
Sd. VC Facial	+	+		+	+	+	+	+				+	+
T. Baja	+		+	+	+	+		+	+		+	+	
T. Baja/ RM	+		+			+				+		+	+
T. Baja/ RM	+					+		+	+	+			
T. Baja/ RM	+					+		+				+	
T. Baja/ RM	+		+			+				+		+	+
T. Baja/ RM	+	+	+		+	+		+				+	
T. Baja/ RM	+		+	+		+			+		+	+	
T. Baja/ RM	+					+	+		+	+	+		

**Ab. Crom.:** aberración cromosómica. **Alt SNC:** alteración Sistema Nervioso Central. **PC:** Parálisis Cerebral. **RM:** Discapacidad Cognitiva. **R:** Retraso Desarrollo Psicomotor. **SPW:** Síndrome Prader Willi. **R. Taybi:** Rubinstein Taybi. **S.Velo CF:** Síndrome Velo cardio Facial.

# Trabajos Originales

**Tabla II**

Ficha de Pacientes con necesidad de Estudio Citogenético.

Nombre Paciente: \_\_\_\_\_  
Fecha Nacimiento: \_\_\_\_\_

		Historia Familiar
		Curso Clínico Crónico y Progresivo.
		Consanguinidad

## Examen Clínico:

		Microcefalia
		Anormalidades estructurales del SNC.
		Retraso Mental cualquier grado.
		Síndromes convulsivos, Epilepsia.
		Hipotonía
		Cambios pigmentarios de la piel.

		Parálisis Cerebral
		Movimientos Anormales
		Espectro Autista
		Ataxias

## DISCUSIÓN

El análisis del resultado de este estudio demuestra que de un total de 317 pacientes, en 68 se detectó una afección cromosómica o de genética molecular.

Los pacientes con alteraciones cromosómicas no Síndrome de Down, fue de un 12%. Al comparar estos resultados con otras 2 experiencias similares en otras regiones de Chile se observan importantes diferencias 12% vs 8,4 y 9,5 respectivamente (9)(10) (11).

También llama la atención el porcentaje de

alteraciones estructurales vs las numéricas (58% vs 42%). En estudios previos se ha establecido que la proporción de anomalías estructurales y numéricas es cercana al 50% y que las trisomías de los autosomas incluida la trisomía 21, son las más frecuentes (3)(9)(10)(11).

La alteración cromosómica más frecuente sigue siendo el Síndrome de Down. (3)(9). Dentro de los elementos clínicos que se encontraron en un alto porcentaje de los pacientes estudiados estaban: microcefalia 48%, retraso mental 67%, historia familiar 67%, hipotonía 70%, convulsiones 41%, alteraciones del SNC 37%, sugeridos por

algunas revisiones bibliográficas citadas, como claves para buscar una enfermedad genética (2)(6)(8).

La prevalencia del retraso mental ó déficit intelectual en la población general es 2 a 3%, con variaciones entre 1 y 10%, según el tipo de población estudiada (9)(12) (13). Considerando que las alteraciones cromosómicas son la principal causa etiológica de déficit intelectual, entonces sería también una de las principales indicaciones de estudio cromosómico y búsqueda, de mutaciones relativamente frecuentes, como X frágil, Prader Willi y Angelman, permitiendo el manejo clínico precoz de estas afecciones, estimulación sensorial y motora dirigida, conocer e informar del pronóstico y riesgo de recurrencia, asesoría genética a los padres y familiares en riesgo (9)(14)(15).

Los resultados de este estudio, avalan la importancia de las evaluaciones de los pacientes con sospecha de enfermedades genéticas, realizando una muy buena historia clínica y examen físico, solicitar el estudio genético del paciente si presenta algunos de los síntomas o signos sugeridos. Las citas bibliográficas (2)(6)(8), que en esta muestra se analizan, tuvieron resultados similares, fundamentando el diagnóstico etiológico de enfermedades genéticas, facilitando la posibilidad de iniciar una intervención terapéutica temprana, oportuna, evitar exámenes innecesarios, entregar asesoría genética adecuada y oportuna al grupo familiar, ya que lamentablemente son muy pocas las afecciones neurogenéticas que tienen un tratamiento específico y las terapias génicas son una posibilidad real solo en un futuro mediato.(2)(6). Frente a este análisis, se propone solicitar estudio citogenético, cuando existan: 2 o más criterios mayores, 1 o más criterios menores, 1 o más antecedentes. (Tabla II: Ficha de Pacientes con necesidad de Estudio Citogenético).

### BIBLIOGRAFÍA

1. Brody T, Odenwald W. Databases and

web sites for neurogenetics, *Curr Protoc neurosci*. 2004.

2. Cortes M, Fanny, Kleinsteuber S, Karin, López S. Isabel «Enfermedades Neurogenéticas en niños y adolescentes». *Rev. Med. Clin. Condes* - 2008; 19(5) 559 - 566.
3. Nazer J, Antolini M, Juárez ME, et al. Prevalence of chromosomal aberrations at birth in the Clinical Hospital of Universidad de Chile, 1990-2001. *Rev Med Chil*. 2003 Jun;131(6):651-8.
4. [www.minsal.cl](http://www.minsal.cl)
5. Wu CF, Ramaswami M. The origins of neurogenetics. *J Neurogenet*. 2007 Oct-Dec;21(4):165-167.
6. Pulst SM. Neurogenetics: single gene disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003 Dec;74(12):1608-1614.
7. OMIM. On line Mendelian Inheritance in man.
8. Wright AF. Neurogenetics II: complex disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005 May;76(5):623-631.
9. ALLIENDE M, Angélica et al. Cytogenetic and molecular profile of genetic diseases in Puerto Montt main hospital. *Rev. méd. Chile* [online]. 2011, vol.139, n.3, pp. 298-305.
10. Estay A, Parra R, Benítez H. Alteraciones cromosómicas en linfocitos de sangre periférica. *Rev Chil Pediatr* 2007; 78: 363-8.
11. Be C, Velásquez P, Youlton R. Laboratorio de citogenética: Experiencia de 15 años. *Rev Med Clínica Las Condes* 1999; 10 .
12. De Vries BB, Pfundt R, Leisink M, Koolen DA, Vissers Le, Janssen IM. Diagnostic genome profiling in mental retardation *Am J Hum Genet* 2005; 77: 606-16.
13. Curry CJ, Stevenson RE, Aughton D, Byrne J, Carey JC, Cassidy S, et al. Evaluation of mental retardation: Recommendations of a Consensus Conference: American College of Medical Genetics. *Am J Med Genet* 1997; 72: 468-77.
14. Battaglia A, Bianchini E, Carey JC. Diagnostic yield of the comprehensive assessment of developmental delay/



## Trabajos Originales

- mental retardation in an institute of child neuropsychiatry. *Am J Med Genet* 1999; 82: 60-6.
15. Alliende MA, Cámpora L, Curotto B, Toro J, Valiente A, Castillo M, et al. Búsqueda de afecciones genéticas como etiología de déficit intelectual en individuos que asisten a escuelas de educación especial. *Rev Med Chile* 2008; 136: 1542-51.