

Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana.
Centro Nacional de Genética Médica

CARACTERIZACIÓN PATOGENÉTICA DE LOS RECIÉN NACIDOS CON MALFORMACIONES MÚLTIPLES

Dra. Francisca Alonso Lotti,¹ Dr. Isidro Cendán Muñoz,² Lic. María Emilia Ferrero Oteiza,³
Dr. Joel Roca Ortiz,⁴ Dr. Pedro Castillo González,⁵ Dra. Alida Petizco Hernández⁶ y
Dra. Alina Ferreiro⁷

RESUMEN

El Registro Cubano de Malformaciones Congénitas (RECUMAC) ha analizado 520 578 recién nacidos en 36 hospitales ginecobstétricos de 13 provincias de Cuba en un período de 12 años (de marzo de 1985 a diciembre de 1996), en el cual la prevalencia de malformaciones congénitas al nacimiento es de 179,8 por 10 000 nacimientos. El 24,6 % de los casos presentó 2 ó más malformaciones asociadas entre sí. Se realizó la clasificación de los multimalformados y los síndromes resultaron ser los más frecuentes. Entre los cromosómicos, el síndrome de Down ocupó el primer lugar, con una prevalencia al nacimiento de 7,8 por 10 000 nacimientos. En relación con los monogénicos heredados con modelos autosómicos dominante y recesivo la acondroplasia y el albinismo presentaron el mayor número de casos para una prevalencia al nacimiento de 0,44 y 0,21 por 10 000 nacimientos, respectivamente.

Descriptores DeCS: ANOMALIAS MULTIPLES/etiología; VIGILANCIA EPIDEMIOLOGIA; REGISTROS DE ENFERMEDADES; CUBA.

Las malformaciones congénitas (MC) constituyen un grupo de enfermedades de tratamiento y rehabilitación no siempre exitoso, muchas de ellas de evolución crónica y con secuelas que representan una desventaja social, con un alto costo para la familia y el estado, de difícil

prevención y de alta mortalidad, por lo que su conocimiento ha constituido un hecho de interés durante años. En Cuba los defectos congénitos (DC) son la segunda causa de mortalidad infantil, por lo que representan un importante problema de salud.¹

¹ Especialista de I Grado en Genética Clínica. Asistente de Genética Clínica. Centro Nacional de Genética Médica (CNGM). ISCM-H.

² Especialista de I Grado en Genética Clínica. Instructor de Genética Clínica. Máster en Epidemiología. CNGM-ISMC-H.

³ Licenciada en Biología. CNGM-ISCM-H.

⁴ Especialista de I Grado en Genética Clínica. CNGM-ISCM-H.

⁵ Especialista de I Grado en Neonatología. Hospital «Guillermo Domínguez». Puerto Padre, Las Tunas.

⁶ Especialista de I Grado en Neonatología, Hospital «Enrique Cabrera».

⁷ Especialista de I Grado en Neonatología, Hospital «América Arias».

Desde al año 1985 se dispone de un Registro de Malformaciones Congénitas (RECUMAC) que posee la información necesaria para establecer la frecuencia de base de los defectos congénitos, su monitoreo y efectúa la caracterización patogénica de recién nacidos (RN) con malformaciones múltiples, como el medio más sensible de detección de agentes teratogénicos, en un corto período. Con este trabajo se ha pretendido agrupar el grupo de polimalformados desde el punto de vista patogénico de la forma más homogénea posible, de modo que se ejemplifique el comportamiento de tales entidades en la población cubana.

MÉTODOS

Se estudió una población de 520 578 nacimientos, procedentes de 36 hospitales ginecoobstétricos de 13 provincias que reportan al (RECUMAC), que es un Programa de Atención y Vigilancia Clínicoepidemiológica de los DC con base hospitalaria y cobertura poblacional.

El estudio se realizó mediante el análisis de la información obtenida durante el período comprendido de marzo de 1985 a diciembre de 1996. En la definición de los pacientes quedaron incluidas las encuestas de todos los RN vivos o muertos con un peso mayor o igual a 500 g, a los que se les detectaron 2 o más malformaciones (multimalformados) antes del alta hospitalaria, por el neonatólogo participante de cada maternidad.

Para la clasificación y codificación de los multimalformados utilizamos el método del Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC), el cual se subdivide en secuencias, defecto de desarrollo de zona embrionaria, asociaciones, espectros, síndromes, defectos

de reducción de extremidades y defectos no reductivos de extremidades.^{2,3}

Para determinar la frecuencia de las MC al nacimiento, se empleó la medida: prevalencia al nacimiento (PN), la que se estima del siguiente modo:^{4,5}

$$\frac{\text{Número de pacientes}}{\text{Total de RN entre marzo de 1985 a diciembre de 1996}} \times 10^3$$

RESULTADOS

La población estudiada por el RECUMAC, correspondiente al período 1985 a 1996 fue de 520 578 RN. El número de malformados registrados fue de 9 362, para una PN en ese período de 179,8 por 10 000 nacimientos, es decir 1,7 % (tabla 1). El 75,4 % de los pacientes, se clasificó como simple y el 24,6 % restante como malformado múltiple. La PN de polimalformados fue de 44,3 por 10 000 nacimientos.

TABLA 1. *Clasificación clínica de los malformados (1985-1996)*

| Clasificación | No. | Por 10 000 nacimientos | Tasa % |
|------------------------|-------|------------------------|--------|
| - Con un solo defecto | 7 055 | 135,52 | 75,4 |
| - Con 2 o más defectos | 2 307 | 44,31 | 24,6 |
| Total | 9 362 | 179,83 | 100,0 |

La tabla 2 muestra la clasificación clínica de los multimalformados. Los síndromes resultaron ser los más frecuentes, los que constituyeron el 29,7 % de todos los polimalformados, seguidos de los no encuadrables (24,3 %), es decir por aquellos RN que no se han podido clasificar patogénicamente. Las secuencias se presentaron en el tercer lugar en orden de frecuencia y conforman el 15,9 % de los malformados múltiples.

En la clasificación etiológica de los síndromes (tabla 3), los cromosómicos se diagnosticaron en una mayor proporción (68,4 %), seguidos de los génicos, y entre ellos, el patrón auto-

sómico dominante (AD). Las tasas más bajas les correspondieron a los síndromes con herencia ligada al cro-mosoma X. Por otra parte las embriopatías ocuparon el 1,3 %.

TABLA 2. *Clasificación clínica de los multimalformados*

| Clasificación | No. | Por 10 000 nacimientos | Por 1 000 malformados | Tasa % |
|------------------------------------------|------|------------------------|-----------------------|--------|
| - Defecto de desarrollo de zona | 218 | 4,18 | 23,28 | 9,4 |
| - Asociaciones | 16 | 0,30 | 1,70 | 0,7 |
| - Espectros | 18 | 0,34 | 1,92 | 0,8 |
| - Dos o más defectos menores | 106 | 2,03 | 11,32 | 4,6 |
| - Un defecto mayor y uno o más menores | 171 | 3,28 | 18,26 | 7,4 |
| - No encuadrables | 560 | 10,75 | 59,81 | 24,3 |
| - Síndromes | 684 | 13,13 | 73,06 | 29,7 |
| - Secuencias | 369 | 4,49 | 39,41 | 15,9 |
| - Defectos no reductivos de extremidades | 55 | 1,05 | 5,87 | 2,4 |
| - Defectos de reducción de extremidades | 110 | 2,11 | 11,74 | 4,8 |
| Total | 2307 | 44,31 | 246,4 | 100 |

TABLA 3. *Síndromes. Clasificación etiológica (1985-1996)*

| Clasificación | No. | Por 10 000 nacimientos | Por 1 000 malformados | Tasa % |
|---------------------------|-----|------------------------|-----------------------|--------|
| Cromosómicos | 468 | 8,99 | 49,98 | 68,4 |
| - Síndrome de Down | 409 | 7,85 | 43,68 | |
| - Trisomía 18 | 15 | 0,28 | 1,60 | |
| - Trisomía 13 | 28 | 0,53 | 2,99 | |
| - Síndrome de Turner | 8 | 0,15 | 0,85 | |
| - Síndrome de Klinefelter | 1 | 0,01 | 0,10 | |
| - Otros | 52 | 0,99 | 5,55 | |
| Génicos | | | | |
| - Autosómico dominante | 99 | 1,90 | 10,57 | 14,5 |
| - Acondroplasia | 23 | 0,44 | 2,45 | |
| - Neurofibromatosis | 18 | 0,34 | 1,92 | |
| - Epidermolisis bulosa | 10 | 0,19 | 1,06 | |
| - Síndrome de Apert | 4 | 0,07 | 0,42 | |
| - Otros | 44 | 0,84 | 4,69 | |
| - Autosómico recesivo | 48 | 0,92 | 5,12 | 7,0 |
| - Albinismo | 11 | 0,21 | 1,17 | |
| - Osteogénesis Imperf | 9 | 0,17 | 0,09 | |
| - Ictiosis lamelar | 4 | 0,07 | 0,42 | |
| - Síndrome de Meckel | 3 | 0,05 | 0,32 | |
| - Otros | 21 | 0,40 | 2,24 | |
| - Ligado al X recesivo | 4 | 0,07 | 0,42 | 0,6 |
| - Ligado al X dominante | 6 | 0,11 | 0,64 | 0,9 |
| - Génicos no estudiados | 18 | 0,34 | 1,92 | 2,6 |
| - Total de génicos | 175 | 3,36 | 18,69 | 25,5 |
| - Embriofetopatías | 9 | 0,17 | 0,96 | 1,3 |
| - Etiología desconocida | 32 | 0,61 | 3,41 | 4,7 |
| Total | 684 | 13,18 | 73,06 | 100 |

Entre los cromosómicos (tabla 3) el síndrome de Down fue el más frecuente, con una PN de 7,85 por 10 000 nacimientos.

Para las enfermedades que se heredan tradicionalmente, con un modelo AD (tabla 3) la acondroplasia presentó el mayor número de casos, (23) con una PN de 0,44 por 10 000 nacimientos. Los síndromes heredados con un patrón de herencia autosómico recesivo (AR) ocuparon el 7 % del total de los síndromes y la enfermedad más frecuente entre ellos fue el albinismo, con una PN de 0,21 por 10 000 nacimientos.

DISCUSIÓN

Las tasas de prevalencia de polimalformados al nacimiento varía entre los diferentes países que las reportan al Directorio Internacional de Registros de Defectos Congénitos (Clearinghouse). Existen muchos factores que influyen en la variación de tales cifras, como: definición del paciente (multimalformados), tiempo de seguimiento, cobertura del registro y efectividad de éstos. Consideramos que los valores de PN que se detectaron por nosotros no se alejan suficientemente de los reportados por otros registros. El Registro de Malformaciones de Hungría, reporta 45,1 por 10 000 nacimientos y el de España 56,3 por 10 000 nacidos.^{6,7}

En relación con los no encuadrables es posible que en ese grupo se encuentren casos de origen cromosómico no confirmado, porque muchos nacen muertos o fallecen precozmente, y no es posible realizarles el estudio cromosómico. Por otra parte en algunas situaciones podría tratarse incluso, de síndromes no descritos previamente.

Desde el punto de vista clínico y para la prevención de estos defectos, la correcta

y exhaustiva clasificación clínico-patogénica de los polimalformados es un objetivo primordial, pues se esclarece(n) la(s) causa(s) de estos fenómenos, los cuales pueden tener un riesgo elevado de recurrir.

Hoy día, la tendencia universal de los registros de este tipo es a disminuir el número de los no encuadrables, a causa del advenimiento y factibilidad de diferentes medios diagnósticos (imagenológicos, bioquímicos, moleculares y cromosómicos), que han permitido esclarecer los mecanismos subyacentes en mayor número de polimalformados. Comparar este dato con los diferentes países que reportan no está libre de sesgos, pues su valor depende primariamente de las consideraciones de la clasificación empleada por cada registro. Consideramos, que dado que el diagnóstico de nuestros pacientes es mayoritario y eminentemente clínico, la cifra de los no encuadrables es aceptable. Es evidente que si contáramos con mayor disponibilidad de medios diagnósticos especiales, este valor disminuiría. Hay que destacar que la infraestructura del potencial humano que labora en el RECUMAC es altamente calificada.

La PN del SD detectada por el RECUMAC se encuentra en el rango de las tasas reportadas al Clearinghouse: de 5,2 en Japón a 15,3 por 10 000 nacidos en España.⁸ Hay que considerar que la conocida PN para esta enfermedad de 1/700, fue hallada en un estudio que incluía la realización de análisis cromosómico.⁹ No obstante, el SD es una entidad cuyas características dismórficas son muy relevantes al nacimiento y se consideran de fácil diagnóstico clínico y un fenotipo centinela. Este estudio confirma que esta entidad es la aberración cromosómica más frecuente en humanos.

La preponderancia de la acondroplasia dentro de las enfermedades monogénicas que se han detectado al nacimiento también ha sido notada en la mayoría de las regiones del mundo.^{6,2}

La PN estimada por este registro es inferior a la reportada por el ECEMC que es de 1,1 por 10 000 nacimientos.²

Consideramos que la cifra del valor obtenido está determinada, porque la definición del caso usada por el RECUMAC descansa primordialmente en los signos clínicos. Muchas encuestas sólo traen el reporte de baja talla desproporcionada y no se puede catalogar como acondroplasia y entonces se clasifican como osteocondrodysplasia no precisada, los que quedan incluidos dentro de los síndromes génicos no especificados. Muchas acondroplasias han de estar incluidas dentro de este último grupo, lo

cual fundamentalmente se debe a las dificultades para realizar estudios radiográficos. Además en Cuba se practican abortos selectivos por acondroplasia diagnosticados prenatalmente.

Por último podemos concluir que la PN de las MC fue de 179,8 por 10 000 nacimientos en el período de marzo de 1985 a diciembre de 1996 y que en el 24,6 % se presentaron de forma múltiple o asociadas, y fueron los síndromes y los no encuadrables los más frecuentes. Dentro de los síndromes los cromosómicos fueron los más comunes y en particular el SD con una PN de 7,8 por 10 000 nacimientos. En relación con los síndromes monogénicos AD y AR, la acondroplasia y el albinismo predominaron con una PN de 0,44 y 0,21 por 10 000 nacimientos respectivamente.

SUMMARY

The Cuban Registry of Congenital Malformations (CRCM) has analyzed 520 578 newborns at 36 gynecobstetric hospitals in 13 provinces of Cuba for 12 years (from March, 1985 to December, 1996), in which the prevalence of malformations at birth is of 179.8 per 10 000 births. 24.6 % of the cases presented 2 or more malformations associated among themselves. The classification of those suffering from multimalformation was carried out and syndromes proved to be the most frequent. Within the chromosomal syndromes the Down's syndrome was in the first place with a prevalence at birth of 7.8 per 10 000 births. In connection with monogenic syndromes inherited with dominant and recessive autosomal models, achondroplasia and albinism had the highest number of cases for a prevalence at birth of 0.44 and 0.21 per 10 000 births, respectively.

Subject headings: ABNORMALITIES, MULTIPLE/etiology; EPIDEMIOLOGIC SURVEILLANCE; DISEASES REGISTRIES, CUBA.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Anuario Estadístico de 1996, Ministerio de Salud Pública, Ciudad de La Habana: Prensa Latina;1996:46.
2. Martínez FM. Defectos Congénitos en España. 10 años de vigilancia epidemiológica. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo;1989:8-12.

3. Stevenson RE, Hall JG. Terminology. En: Stevenson RE, Hall JG, Goodman RM, eds. Human malformation and related anomalies. New York: Oxford University; 1993; vol 1:25.
4. Khouri MJ, Terri HB, Cohen BH. Fundamentals of genetic epidemiology. New York: Oxford University; 1992;448.
5. Leck I. The contribution of epidemiologic studies to understanding human malformations. En: Stevenson RE, Hall JG, Goodman RM, eds. Human malformations and related anomalies, New York: Oxford University; 1993;vol 1:65-6.
6. Czeizel A. A nation wide evaluation of multiple congenital abnormalities in Hungary. Genet Epidemiol 1988;5(3):183-202.
7. Martínez FML, Salvador J, Adan A, Frías JL. Frecuencia de defectos congénitos. España: 1976-1983. An Esp Pediatr 1986;25(3):145-53.
8. International Clearinghouse for birth defects monitoring systems. Annual report 1996. Roma: International Center for Birth Defects; 1996:90,116.
9. Smith GF, Berg JM. Down's Anomaly. 2 ed. Edinburg: Churchill Livingstone;1976:25.

Recibido: 30 de junio de 1997. Aprobado: 20 de enero de 1998.

Dra. *Francisca Alonso Lotti*. Departamento de Genética. Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas «Victoria de Girón, Avenida 31 y calle 146, Cubanacán, Playa, Ciudad de La Habana, Cuba.