

Frecuencia de algunas enfermedades genéticas en Neuropediatría

Frequency of some genetic diseases in Neuropediatrics

MSc. Dra. Tatiana Zaldívar Vaillant,¹ MSc. Dr. Nicolás Garófalo Gómez,¹
MSc. Dr. José Vargas Díaz,¹ Dra. Edelsia Rojas Massipe,¹ MSc. Dra. Lucía
Margarita Novoa López,¹ MSc. Dra. Vivian Bermúdez Linares,¹¹ MSc. Lic. Ivonne
Martín Hernández,¹ MSc. Lic. Carlos Ignacio Viñas Portilla¹

¹Instituto de Neurología y Neurocirugía (INN). La Habana, Cuba.

¹¹Dirección Municipal de Salud de Habana del Este. La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: las enfermedades neurológicas en Pediatría son diversas y obedecen a un gran número de causas: infecciosas, genéticas, metabólicas y degenerativas, entre otras. El diagnóstico genético, dentro del método clínico en Neurología, está relacionado con el diagnóstico etiológico. Existen muy pocas publicaciones que reflejen la frecuencia de las enfermedades neurogenéticas como grupo etiológico.

Objetivo: describir la frecuencia de algunas enfermedades neuropediátricas en la Consulta de Neurogenética del Instituto de Neurología y Neurocirugía.

Métodos: se realizó una investigación descriptiva y prospectiva en el periodo 2008-2010. Se clasificó a los pacientes por grupos etarios, y se calculó el porcentaje de frecuencia para la atrofia muscular espinal de la infancia, la distrofia muscular tipo Duchenne/Becker, las lesiones estáticas del sistema nervioso central de causa prenatal genética, y para la clasificación de los grupos según tipo de herencia.

Resultados: el universo de estudio estuvo conformado por 161 pacientes, 72,6 % del sexo masculino, para una razón de la variable sexo de 2,5. Los escolares fueron mayoría (37,8 %), y la edad promedio 5 años. La distrofia muscular tipo Duchenne fue la enfermedad más frecuente (24,8 %). El 41,40 % clasificó en la herencia autosómica recesiva. Los resultados coinciden con lo reportado en la literatura.

Conclusiones: las enfermedades neuromusculares hereditarias, y las lesiones estáticas del sistema nervioso central de causa prenatal genética, son las más frecuentes de solicitud de asesoramiento genético en un servicio de Neurogenética.

Palabras clave: enfermedades neurogenéticas, atrofia muscular espinal, distrofia muscular, lesión estática del sistema nervioso central.

ABSTRACT

Introduction: diverse neurological diseases are present in pediatrics and respond to a great number of causes, that is, infectious, genetic, metabolic and degenerative, among others. Within the clinical method in neurology, the genetic diagnosis is related to the etiological diagnosis. There are very few publications that show the frequency of neurogenetic diseases as an etiologic group.

Objective: to describe the frequency of some neuropediatric diseases in the Neurogenetics Service of the Institute of Neurology and Neurosurgery.

Methods: a prospective and descriptive research study was conducted in the 2008-2010 period. The patients were grouped by age and the frequency rate was estimated for infantile spinal muscular atrophy, Dechenne/Becker-type muscular dystrophy, the static lesions of prenatal genetic origin in the central nervous system, and finally for the classification of the groups by the type of inheritance.

Results: the universe of study was composed by 161 patients of whom 72.6 % were males, for a sex ratio of 2.5. The schoolchildren were the majority (37.8 %) and the average age was 5 years. Duchene type muscular dystrophy was the most frequent (24.8 %). Of the total number, 41.40 % was classified as recessive autosomal inheritance. The results agreed with those of the literature.

Conclusions: the hereditary neuromuscular diseases and the static lesions of the central nervous system of prenatal genetic origin are the most common reasons for the request of genetic counseling in the Neurogenetics Service.

Key words: neurogenetic diseases, spinal muscular atrophy, muscular dystrophy, static lesion of the central nervous system.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades neurológicas en niños y adolescentes abarcan un amplio número de afecciones, ya sean agudas o crónicas, de estructuras del sistema nervioso central y/o periférico. Dichas afecciones obedecen a un gran número de causas: infecciosas, genéticas, traumas, metabólicas y degenerativas, entre otras.^{1,2}

El diagnóstico genético, dentro del método clínico en Neurología, está relacionado con el diagnóstico etiológico, que es una de las bases primordiales para poder ofrecer un asesoramiento genético de calidad (AG) a las familias con uno o más miembros afectados.¹

La Neurogenética es la rama de la Genética, que se ocupa del diagnóstico genético en Neurología, y se relaciona con las bases y mecanismos de la diferenciación y función del sistema nervioso (SN).³ Las enfermedades neurogenéticas se deben al defecto en uno o más genes que afectan la diferenciación y función del neuroectodermo y sus derivados. Se clasifican en dos grupos: las que resultan de la disfunción de un gen expresado en el neuroectodermo (por ejemplo, trastornos en la migración neuronal, enfermedades neuromusculares, algunas lesiones estáticas del SN; y aquellas en que la disfunción neurológica no se debe directamente a la expresión de un gen del SN, sino a la disfunción de un gen no expresado, al no sintetizar la proteína funcional. Se destacan en este grupo los defectos enzimáticos de los errores congénitos del metabolismo [ECM]).³

Existen muy pocas publicaciones que reflejen la frecuencia de las enfermedades neurogenéticas como grupo etiológico. La información aparece dispersa por grupos de enfermedades. En unos pocos servicios de Genética Clínica se hace referencia a la frecuencia de estas entidades, y entre los reportes se destacan los del Reino Unido, con algunas experiencias en registros de enfermedades genéticas.^{4,5}

Dada la alta frecuencia de las afecciones genéticas en Neuropediatría, resulta imprescindible la existencia de una consulta especializada en Neurogenética, en la cual se evalúen los pacientes y sus familiares. Con el presente estudio nos propusimos describir la frecuencia de las enfermedades neuropediátricas en la Consulta de Neurogenética del INN.

MÉTODOS

Se realizó una investigación descriptiva, prospectiva, en el Servicio de Neurogenética del INN. Se seleccionaron los datos de enfermos con edad menor o igual a 19 años, remitidos desde enero de 2008 hasta diciembre de 2010 a este servicio, que desde 1998 creó un registro clínico, automatizado, a partir de un modelo de recolección de datos contextualizado para una consulta de Genética Clínica, que se llena a cada enfermo y familiares que asisten a la consulta. A cada registrado, se le recogieron los detalles de la anamnesis, incluido el árbol genealógico y examen físico, de interés para el diagnóstico de la enfermedad, de forma consecutiva, a medida que iban llegando los pacientes remitidos de los servicios de Neuropediatría de los hospitales pediátricos de todo el país y del INN, con la impresión diagnóstica. Los casos de diagnóstico no precisado fueron discutidos en el colectivo clínico.

De cada caso seleccionado se recopilaron los datos sociodemográficos: edad y sexo, y los relacionados con el diagnóstico clínico ya confirmado (patrón de herencia), cuando fue posible. Se clasificaron los datos de los enfermos según grupos de edades:

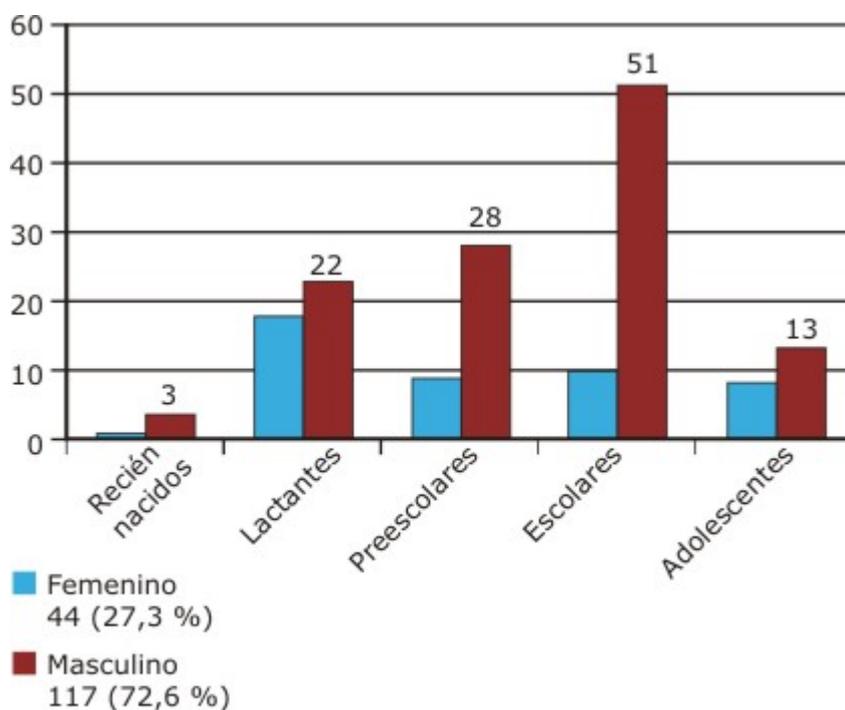
1. Recién nacidos (nacimiento-28 días).
2. Lactantes (28 días-1 año).
3. Preescolares (1-4 años).
4. Escolares (5-10 años).
5. Adolescentes (11-19 años).

Se calcularon los por cientos de presentación de los distintos diagnósticos, en cada uno de los grupos de etarios, siendo el numerador la frecuencia absoluta de cada enfermo y el denominador el total de enfermos en cada grupo de edades. A todos los enfermos con diagnóstico clínico de atrofia muscular espinal de la infancia (AMEI) y distrofia muscular tipo Duchenne/Becker (DMD/B) se les realizó confirmación molecular según lo descrito⁶⁻⁸ en el Laboratorio de Neurogenética del INN.

Se calculó el porcentaje de los enfermos, clasificados según el tipo de herencia, según la clasificación etiológica de las enfermedades genéticas.^{9,10} Cada proceder en esta investigación, se realizó respetando cada uno de los principios de la ética de la investigación con seres humanos.

RESULTADOS

Se registraron un total de 161 pacientes entre 1 mes de nacido y 19 años de edad. El 72,6 % de la muestra (117) estuvo constituida por pacientes del sexo masculino y el 27,3 % (44) era del sexo femenino. El cálculo de la razón entre ambos sexos fue de 2,5, es decir, 2 varones afectados por cada niña afectada (2,5:1) (Fig.). El mayor número de enfermos clasificó para el grupo de los escolares (37,8 %), y la edad promedio de todos los pacientes fue de 5,26 con una desviación estándar de 4,54.



N=161

Fig. Distribución por rangos de edades y sexo de la muestra estudiada.

El orden de frecuencia de los diversos diagnósticos, clasificados por grupos de edades se muestra en la tabla 1. Las enfermedades más frecuentes fueron la DMD/B (24,8 %) del total de la muestra estudiada, y el mayor por ciento (50 %), se concentró en el grupo de los escolares. Las lesiones estáticas del sistema nervioso central de causa prenatal genética (LESNC-G), constituyeron el segundo orden de frecuencia (21,1 %), que al analizarla como causa y por grupos de edades, fue más frecuente en los lactantes (30,76 %). El tercer lugar de frecuencia fue la AMEI tipo II (13,6 %). La AMEI como grupo clínico, incluidos los 3 tipos (I, II y III), se vio en el 27,9 %, y al analizarla por grupos etarios, el mayor porcentaje se expresó en los lactantes con AME tipo I, en el 38,46 % de todos los representados en ese grupo de edad.

Fue un hallazgo de esta investigación que de 21 adolescentes ≤ 19 años, remitidos a la Consulta de Neurogenética Clínica, 4 fueron muchachas embarazadas, con antecedentes de un familiar con historia de una enfermedad neuromuscular. En la clasificación etiológica, según el patrón de herencia, de los diagnósticos encontrados en este estudio, se observa, que el mayor por ciento se corresponde con las enfermedades de herencia autosómica recesiva, seguido de la recesiva ligada al cromosoma x, y en tercer lugar las de causa no precisada (tabla 2).

Tabla 2. Clasificación según etiología genética de las enfermedades diagnosticadas*

Tipo de herencia	No.	Porcentaje
Autosómicas dominantes	10	6,369
Autosómicas recesivas	65	41,401
Ligadas al X recesivas	43	27,388
Causa no precisada	37	23,566
Síndromes de microdeleciones	2	1,273
Total	157	99,997

*No se incluyen en esta clasificación las 4 pacientes adolescentes embarazadas.

DISCUSIÓN

Se estima que el 10 % de los pacientes con enfermedades neurológicas respondan a una mutación de un solo gen. Entre las que clasifican como rasgos complejos, este porcentaje es aún mayor.²

Existe un número importante de enfermedades genéticas, que la padece con mayor frecuencia el sexo masculino, por ejemplo, DMD/B, algunos errores congénitos del metabolismo y síndrome de Frágil X, entre otras. Esta es una de las explicaciones al predominio de niños varones remitidos, sobre todo en el grupo de los escolares. Este resultado ha sido reportado por otros autores.¹¹

La frecuencia elevada de las AME y de la DMD/B en este estudio responde a que en el Servicio de Neurogenética del INN se realiza el diagnóstico de confirmación molecular de ambas para todo el país. La AMEI I es la más frecuente de las formas clínicas de todas las atrofas,¹²⁻¹⁴ y esta investigación arrojó el mismo resultado. En la India reportaron un 8,4 % con diagnóstico DMD/B y AMEI, en un servicio de asesoramiento genético en 1 370 pacientes remitidos a este servicio, y el mayor número de remisiones estuvo en relación con el diagnóstico de retraso mental con o sin anomalías congénitas, al que fueron remitidos 220 pacientes para un 16,1 %.^{15,16} Este resultado apoya el de esta investigación, en la que las LESNC-G se evidenciaron en un segundo orden de frecuencia, con un 30,76 % de frecuencia en los lactantes, que es el periodo de la vida donde se hace evidente el retardo en el neurodesarrollo.^{1,17}

En el Hospital *Sick Children*, en Toronto, en un año de seguimiento a pacientes con diagnósticos de neuropediatría, reportaron 45,2 % para los retardos del neurodesarrollo y 4,3 % para las enfermedades neuromusculares en general.¹⁸

En el catálogo de enfermedades hereditarias *Online Mendelian Inheritance in Man* (OMIM), desde diciembre del 1998, se han descrito ya más de 10 000 enfermedades, y de ellas, las de herencia autosómica recesiva, son las de mayor número y las más severas en su expresión clínica.^{1,19} Algo que distingue a las enfermedades autosómicas recesivas es la presencia de familias consanguíneas, característica que no estuvo presente en esta serie de casos.

En resumen, las enfermedades neuromusculares como grupo, constituyen la causa frecuente de remisión a un servicio ambulatorio de Neurogenética Clínica. En los lactantes comienza a evidenciarse el retardo en adquirir las habilidades del neurodesarrollo, y esto predomina en el sexo masculino. Las enfermedades neurogenéticas en Pediatría, en su mayoría, presentan un curso clínico severo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bird TD. Approaches to the patient with neurogenetic disease. *Clin Lab Med.* 2010 Dec;30(4):785-93.
2. Hanna MG, Wood NW. Running a neurogenetic clinic. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002 Dec;73 Suppl 2:II2-II4.
3. Müller U, Graeber M, Haberhausen G, Köhler A. Molecular basis and diagnosis of neurogenetic disorders. *J Neurol Sci.* 1994;124:119-40.
4. Kerzin-Storarr L, Wright C, Williamson PR, Fryer A, Njindou A, Quarrell O, et al. Comparison of genetic services with and without genetic registers: access and attitudes to genetic counseling services among relatives of genetic clinic patients. *J Med Genet.* 2002;39:1-5.
5. Wright C, Kerzin-Storarr L, Williamson PR, Fryer A, Njindou A, Quarrell O, et al. Comparison of genetic services with and without genetic registers: knowledge, adjustment and attitudes about genetic counseling among probands referred to three genetic clinics. *J Med Genet.* 2002;39:12-9.
6. Acevedo LA, Zaldivar T, Hernández ChC, Moreno F, Rosich CG, Guerra BR. Enfermedad de Werdnig-Hoffmann. Primer diagnóstico prenatal en Cuba. *Rev Neurol.* 1999;29(12):1172-5.
7. Ji X, Liu XQ, Shen JW, Li XH, Tao J. Genetic tests and clinical re-evaluation of 85 children with suspected spinal muscular atrophy. *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 2010 Jun;48(6):425-30.
8. Rodríguez M, Ferreira R, Gayol L, Luis R. Caracterización de deleciones en la Distrofia Muscular de Duchenne: su frecuencia en la población cubana. *Rev Cub Medicina.* 1996;35(2):81-6.
9. Makitie O. Molecular defects causing skeletal dysplasias. *Endocr Dev.* 2011;21:78-84.

10. Gasser T, Trenkwalder C, Meitinger T, Witt TN, Murken J, Oertel WH. Neurogenetics-the challenge for neurology 1. Neurogenetic diseases. *Nervenarzt*. 1991 Oct;62(10):590-608.
11. López-Pisón J, Rebage V, Baldellow-Vázquez A, Capablo-Liesa JL, Colomer J, Calvo MT, et al. Hereditary neuromuscular diseases in paediatrics. Our experience over the last 14 years. *Rev Neurol*. 2005;41:145-50.
12. Jedrzejowska M, Milewski M, Zimowski J, Zagodzón P, Kostera-Pruszczyk A, Borkowska J, et al. Incidence of spinal muscular atrophy in Poland-more frequent than predicted? *Neuroepidemiology*. 2010;34(3):152-7.
13. Sheng-Yuan Z, Xiong F, Chen YJ, Yan TZ, Zeng J, Li L, et al. Molecular characterization of SMN copy number derived from carrier screening and from core families with SMA in a Chinese population. *Eur J Hum Genet*. 2010 Sep;18(9):978-84.
14. Su YN, Hung CC, Lin SY, Chen FY, Chern JP, Tsai C, et al. Carrier screening for spinal muscular atrophy (SMA) in 107,611 pregnant women during the period 2005-2009: a prospective population-based cohort study. *PLoS One*. 2011;6(2):e17067.
15. Verma IC, Saxena R, Lall M, Bijarnia S, Sharma R. Genetic counseling and prenatal diagnosis in India-experience at Sir Ganga Ram Hospital. *Indian J Pediatr*. 2003 Apr;70(4):293-7.
16. Verma IC. Burden of genetic disorders in India. *Indian J Pediatr*. 2000;67(12):893-8.
17. Austin JC, Palmer CG, Rosen-Sheidley B, Veach PM, Gettig E, Peay HL. Psychiatric disorders in clinical genetics II: Individualizing recurrence risks. *J Genet Couns*. 2008 Feb;17(1):18-29.
18. Letourneau MA, MacGregor DL, Dick PT, McCabe EJ, Allen AJ, Chan WL, et al. Use of a telephone nursing line in a pediatric neurology clinic: One approach to the shortage of sub specialists. *Pediatrics*. 2003;112:1083-7.
19. Zaldívar T. Bioética y Neurogenética. *Cuadernos de Bioética*. 2000;XI(43):360-6.

Recibido: 11 de mayo de 2012.

Aprobado: 11 de junio de 2012.

Tatiana Zaldívar Vaillant. Instituto de Neurología y Neurocirugía (INN). Calle 29 entre D y E, Vedado, municipio Plaza de la Revolución. La Habana, Cuba. Correo electrónico: tzv@infomed.sld.cu