

# Estudios Cromosómicos en Lactantes con Desnutrición Calórico Proteica Severa

Dres. Regina Moreno A.<sup>(1)</sup>T.M.; Bianca Curotto L.<sup>(1)</sup>T.M.; Christa Seebach B.<sup>(1)</sup>, Dr. Yves Lacassie S.<sup>(1)</sup> (2)

## Chromosomal Studies in Severe Protein Calorie Malnutrition

The effect of severe protein calorie malnutrition as an etiological factor of structural chromosome abnormalities is still controversial. Lack of consensus could be explained by the heterogeneity of the clinical types of malnutrition, and/or adverse environmental factors frequently associated with this state.

We studied 5 infants with severe chronic protein calorie malnutrition and 5 normal controls. We required no history of prematurity or perinatal problems. These children had no antecedent of infections, nor had been exposed to drugs or radiation for the last 30 days.

In the chromosomes of these infants we determined the frequency of sister chromatid exchanges, structural abnormalities and polymorphisms. No significant differences were found between the two groups studied.

Our data do not support that protein calorie malnutrition "per se" produces chromosomal damage.

## INTRODUCCION

La desnutrición calórico-proteica (DCP) produciría aberraciones cromosómicas, tanto en humanos (1, 2, 3) como en animales de experimentación (4, 5). Sin embargo, otros estudios no las han demostrado (6, 7), o plantean la duda si realmente se deberían a la desnutrición "per se", o más bien a factores intercurrentes, tales como infecciones, tratamientos con drogas, exposición a radiaciones diagnósticas o carencias específicas de metionina, vitamina B-12 o folato, frecuentes en los niños desnutridos y que podrían actuar como agentes mutagénicos (7, 8).

Siendo la desnutrición un problema relevante en países en vías de desarrollo como el nuestro, nos pareció importante estudiar las posibles alteraciones cromosómicas, especialmente el Intercambio de Cromátides Hermanas (ICH), técnica de mayor sensibilidad para detectar inestabilidad

cromosómica (9, 11), en lactantes con DCP severa primaria, sin factores intercurrentes que pudieran explicar posibles alteraciones.

## MATERIAL Y METODO

Se estudiaron 5 lactantes hospitalizados en los Centros Cerrados de Recuperación Nutricional (CCRN) de la Corporación para la Nutrición Infantil (CONIN), por DCP severa (marasmo) de origen primario, sin antecedentes de prematurez, patología perinatal, malformaciones congénitas, ni de morbilidad ingesta de antibióticos u otras drogas, o exposición a radiaciones diagnósticas en los 30 días previo a su internación. Se completó una ficha con la información pertinente a cada niño y se tomó una muestra de sangre periférica en los primeros días de su ingreso al centro, antes que se iniciara su proceso recuperacional.

Como controles se estudiaron 5 lactantes eutróficos que concurrían a control de niño sano a un policlínico del sector, de condiciones y edades semejantes. Las características generales y antropométricas de la población estudiada se presentan en la Tabla 1.

<sup>1</sup> Unidad de Genética, INTA, Universidad de Chile.

<sup>2</sup> Estudio financiado por Grant Nº B-687-791 y 801. Servicio de Desarrollo Científico, Artístico y de Cooperación Internacional. Universidad de Chile.

**Tabla 1.**  
Características Generales y Antropométricas  
de la Población Estudiada

Desnutridos:

Caso	Sexo	Edad (meses)	Peso (Gr)	Talla (Cm.)	%P/E	%P/T
1	M	7	5.300	62	65 (3)	92 (1)
2	M	6	5.200	57,8	68 (3)	102 (N)
3	M	4	4.870	59,4	75 (2)	86 (1)
4	F	4	4.050	55	67 (2)	91 (1)
5	F	9	5.040	60	60 (3)	88 (1)

Controles (Eutróficos):

1	M	5	6.600	63,5	93	97
2	M	10	9.800	71	106	109
3	M	7	7.630	67	94	98
4	M	10	10.000	73	108	105
5	F	10	8.820	71,5	101	97

A cada niño se le realizaron 2 cultivos paralelos de linfocitos en medio TC 199 (Difco) durante 72 horas. Uno con técnica estandar para analizar polimorfismo y alteraciones estructurales, median-

te bandeos C, R y G; el otro, para el análisis de ICH, fue cultivado en oscuridad, agregándose BrdU (10 ug/ml) al inicio del cultivo. La cosecha se realizó en la forma habitual y las preparaciones fueron sometidas a tinción diferencial, según el procedimiento de Korenberg y Freedlander (2). El análisis de ICH fue realizado en un promedio de 30 metafases por sujeto.

Todos los análisis cromosómicos fueron realizados por 2 investigadores, en forma independiente, obteniéndose una alta correlación entre sus observaciones. En los casos de discrepancias, un tercer investigador dirimía.

## RESULTADOS

El análisis cromosómico con los bandeos G, R y C no demostró diferencias significativas de alteraciones estructurales, polimorfismo, "gaps" o fracturas entre los lactantes desnutridos y el grupo control. Los resultados obtenidos en el recuento de ICH se muestran en la Tabla 2. En los niños desnutridos se obtuvo un promedio de 10.5 ICH/cel. Con DS de 3.79 y en los controles un promedio de 10.7 ICH/cel con DS de 4.46. Esta diferencia no es significativa, aplicando el Test de Student (T: -.43161,  $p > 0.20$ ).

**Tabla 2**

Caso Nº	Desnutridos			Controles		
	ICH Total	X ICH/CEL	DS	ICH Total	X ICH/CEL	DS
1	229	10.9	2.37	215	7.4	2.52
2	428	14.7	3.96	257	8.5	3.31
3	319	10.2	2.38	317	10.5	3.22
4	218	8.7	2.83	486	16.2	4.15
5	255	8.2	2.83	311	11.1	2.84
<b>TOTAL</b>	<b>1.449</b>	<b>10.5*</b>	<b>3.79</b>	<b>1.586</b>	<b>10.7*</b>	<b>4.46</b>

\* T: -.43161  $p > 0.20$

## DISCUSION

La mayoría de los estudios en desnutridos han analizado las alteraciones estructurales cromosómicas mostrando diferencias en frecuencia y tipo de aberraciones (1,3). Estas varían desde "gaps", que son las "alteraciones espontáneas" más frecuentes encontradas en la población normal, hasta cromosomas dicéntricos y en anillo. Hasta ahora no hay explicación para estas diferencias (3). Sin embargo, no todos los trabajos publicados en humanos han estudiado formas homogéneas de desnutrición. La mayoría mezcla marasmo y kwashiorkor (1, 3, 8, 13). Además es difícil obtener pacientes desnutridos en los cuales no influyan factores ambientales que pudieran actuar como agentes mutagénicos.

Hasta ahora no hay explicación para estas diferencias (3). Sin embargo, no todos los trabajos publicados en humanos han estudiado formas homogéneas de desnutrición. La mayoría mezcla marasmo y kwashiorkor (1, 3, 8, 13). Además es difícil obtener pacientes desnutridos en los cuales no influyan factores ambientales que pudieran actuar como agentes mutagénicos.

De aquí que hasta el momento no se haya podido demostrar en forma fehaciente que la desnutrición "per se" produzca alteraciones cromosómicas en humanos.

En nuestro trabajo el análisis corriente (Giemsa estándar) y con bandeos G, C y R no demostró alteraciones estructurales.

Aunque el mecanismo de producción de ICH está aún en etapa hipotética (14), se ha comprobado que esta técnica es un indicador muy sensible para detectar efecto de agentes mutagénicos y carcinogénicos (10, 11). Nuestro estudio concuerda con el de Mutchinick (15) en cuanto a no encontrar un aumento de frecuencia de ICH en niños desnutridos. Nuestra muestra, aunque reducida, corresponde a niños marásmicos, muy seleccionados, de acuerdo a las condiciones del estudio y en los que no habría exposición a potenciales inductores de mutación, al menos en el mes previo al estudio. Estos 5 pacientes fueron obtenidos entre 18 desnutridos estudiados, ya que por diferentes motivos se obtenían los antecedentes clínicos, familiares y otros datos relevantes, sólo después de iniciado el estudio. Además, la presencia de otras afecciones, ocultas bajo la desnutrición, no son infrecuentes (16).

Si bien no todos los agentes que producen rotura cromosómica producirían también aumento de ICH, de acuerdo a este estudio, la desnutrición calórica proteica crónica, no produciría ni lo uno ni lo otro.

## RESUMEN

Existe controversia sobre el efecto de la desnutrición a nivel cromosómico. La falta de consenso podría deberse a heterogeneidad de los tipos clínicos de desnutrición y/o a factores medio ambientales adversos, con frecuencia presentes en niños desnutridos. Se estudiaron los Intercambios de Cromátides Hermanas (ICH), alteraciones estructurales y polimorfismos cromosómicos, utilizando diferentes técnicas de bandeado, en 5 lactantes con desnutrición calórico-proteica severa primaria (DCP), sin antecedentes de prematuridad, problemas perinatales, afecciones genéticas, metabólicas, neurológicas o malformaciones ni de infecciones, drogas o radiaciones en el último mes. Como controles se estudiaron 5 lactantes eutróficos, de edad y condiciones semejantes. No hubo diferencias significativas en el número de ICH; ni en la frecuencia de alteraciones estructurales entre los dos grupos.

Nuestros resultados permiten concluir que la DCP severa "per se" no produciría alteraciones cromosómicas.

## AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a los CCRN Macul, San Miguel y Vitacura de CONIN, así como al Consultorio Santa Julia, la colaboración prestada para este estudio. Igualmente a María Teresa Segure por el análisis estadístico y a la Sra. Viola Lyon, por su excelente labor secretarial.

## REFERENCIAS

- <sup>1</sup> Armendarces, S., Salamanca, F., Frenk, S. Chromosome abnormalities in severe protein-calorie malnutrition. *Nature* 232: 271, 1977.
- <sup>2</sup> Gupta, R., Gupta, M., Ramdeo, J. N.: Chromosomal abnormalities in protein-calorie malnutrition. *Am. J. Clin. Nutr.* 30: 1974, 1977
- <sup>3</sup> Betancourt, M., De la Roca, J.M., Sáenz, M.E., Díaz, R., Cravioto, J.: Aberraciones cromosómicas en desnutrición proteico-calórica avanzada. *Bol. Med. Hosp. Infant. (Méx.)* 29: 517, 1972.
- <sup>4</sup> Sadasivan, G., Raghuram, T.C.: Chromosomal aberrations in malnutrition. *Lancet* 2: 574, 1973.
- <sup>5</sup> Vijayalaxmi, E.: Chromosomal aberrations in malnutrition. *Metabolism* 24: 1415, 1975.
- <sup>6</sup> Thorburn M.J., Hutchinson, S., Alleyne, G.A.O.: Chromosome abnormalities in malnourished children. *Lancet* 1: 591, 1972.
- <sup>7</sup> Betancourt, M., De la Roca, J.M., Cravioto, J.: Ionising radiation and chromosomal aberrations in malnutrition. *Lancet* 2: 1332, 1974.
- <sup>8</sup> Khouri, F.P., McLaren, D.S.: Cytogenetic studies in protein-calorie malnutrition. *Am. J. Hum. Genet.* 25: 465 1973.
- <sup>9</sup> Latt, S.A.: Analysis of sister chromatid exchange and chromosome replication kinetics using BrdU-Dye Techniques. *Virchows Arch. B. Cell. Path.* 29: 19, 1978.
- <sup>10</sup> Wolff, S.: Sister chromatid exchange. *Ann. Rev. Genet.* 11: 183, 1977.
- <sup>11</sup> Kato, H., Shimada, H.: Sister chromatid exchanges induced by mitomycin C: A new method of detecting DNA damage at chromosomal level. *Mutat. Res.* 28: 459, 1975.
- <sup>12</sup> Korenberg, J.R., Freedlende, E.F.: Giemsa technique for the detection of sister chromatid exchanges. *Chromosoma* 48: 355, 1974.
- <sup>13</sup> Betancourt, M., De la Roca, J.M., Sáenz, M.E., Díaz, R., Cravioto, J.: Chromosome aberrations in protein-calorie malnutrition. *Lancet* 1: 168, 1974.
- <sup>14</sup> Kato, H.: Mechanisms for sister chromatid exchanges and their relation to the production of chromosomal aberrations. *Chromosoma* 59: 179, 1977.
- <sup>15</sup> Mutchinick, O., Lisker, R., Ruz, L., Salamanca, F., Armendarces, S.: Frequency of sister chromatid exchanges in severe protein-calorie malnutrition. *Ann. Genet.* 22: 129, 1979.
- <sup>16</sup> Lacassie, Y., Colombo, M., López, I.: Desnutrición secundaria: Impacto de afecciones genéticas, metabólicas y neurológicas. *Rev. Chil. Ped.* 51: 257, 1980.