Rev. Chil. Pediatr. 64 (2); 119-122, 1993

Impacto de las afecciones genéticas en lactantes desnutridos secundarios

Fanny Cortés M.¹; M. Angélica Alliende R.²

Genetic and congenital disorders among infants with secondary undernutrition

Children with secondary undernutrition are being detected with increased frequency in Chile in the last 20 years, due to effective control measures for primary malnutrition. Among 1 542 patients under two years of age who were admitted to a center for the recovery and study of children with secondary undernutrition, from January 1985 throughout December 1990, adscription of each one of them to one of the diagnostic categories of Hall² from the start point of clinical diagnosis at admission, showed that genetic disorders and congenital malformations were the main cause (40.1%) of the admissions (definitely genetic diseases 12.9%; polygenic-multifactorial disorders 15.8%; developmental anomalies 9.1%; diseases due to teratogens 2.3%). Fifty four cases had chromosomal abnormalities, suggesting the need of cytogenetic studies in patients with secondary undernutrition plus dysmorphogenic defects or developmental retardation.

(Key words: abnormalities, birth defects, congenital defects, chromosome, gen, drug induced, secondary undernutrition.)

El crecimiento y desarrollo de un niño están determinados por la interacción de factores genéticos y ambientales, por lo tanto, una vez que los requerimientos están satisfechos en forma proporcionada y continua, una constitución genética adecuada es condición necesaria para el crecimiento y desarrollo normal¹. En los países subdesarrollados, sectores importantes de la población se ven afectados por múltiples e intensas restricciones ambientales. Esta situación de privación constituye la principal determinante de la patología prevalente y de las diferencias observadas en crecimiento y desarrollo².

Durante los últimos 20 años, mediante la aplicación de programas específicos de alimentación complementaria y a la creación de centros cerrados de recuperación nutricional, se ha logrado una disminución progresiva de las tasas de desnutrición infantil³⁻⁶. Los mencionados programas han permitido el control de la desnutrición primaria y la detección de afecciones no nutri-

cionales que producen, secundariamente, deterioro del crecimiento. El aumento progresivo de lactantes desnutridos secundarios en los centros de la Corporación Nacional para la Nutrición Infantil (CONIN), motivó la creación de centros de recuperación y estudio de desnutridos secundarios (CREDES), cuyo objetivo principal es identificar la causa del deterioro de la nutrición, controlarla si es posible, logrando la recuperación nutricional del paciente.

Estudios previos, efectuados en pocos casos y antes de la creación de CREDES, mostraron que el número de individuos que presentaba una desnutrición de causa genética era importante¹. El presente trabajo pretende corroborar los datos anteriores en el sentido de determinar, con un mayor número de casos, el impacto de las afecciones genéticas en la desnutrición secundaria, clasificar las afecciones genéticas en diferentes categorías y determinar el impacto relativo de cada una.

Material y Método

Se revisaron las fichas clínicas de todos los pacientes ingresados a CREDES entre enero de 1985 y diciembre de 1990. Según el diagnóstico formulado en la admisión, cada

1. Médico. Unidad de Genética y Enfermedades Metabólicas, INTA, Universidad de Chile.
2. M.Sc. Unidad de Genética y Enfermedades Metabólicas, INTA, Universidad de Chile.

paciente fue incorporado a una de las categorías de diagnóstico descritas por Hall⁷, que clasifica las enfermedades, según su origen, en: claramente genéticas (cuando su etiología está bien establecida, ya sea monogénica o cromosómica), poligénicas-multifactoriales (las que estudiadas en profundidad han mostrado estar determinadas por múltiples genes y sus alelos), anomalías del desarrollo (afecciones consideradas malformaciones producidas por anomalías en el desarrollo embrionario de etiología desconocida y para las cuales, hasta la fecha, no se ha establecido un diagnóstico de recurrencia específico), teratógenos (anomalías del desarrollo embrionario producidas por la acción de un agente conocido) y anomalías no genéticas (cuando la etiología carece de tal base). Se realizaron 124 estudios cromosómicos, en pacientes que además de su desnutrición presentaban retraso del desarrollo psicomotor, múltiples malformaciones congénitas o dismorfias no características de una afección monogénica específica. Los cromosomas fueron sometidos a bandeó GTG (CBG cuando había indicación). En los 70 primeros se utilizaron las técnicas corrientes descritas para estudio de linfocitos; en los 54 últimos se agregó bromuro de etilo en las dos últimas horas de cultivo para lograr mejor resolución de bandas^{8,9}. En las afecciones monogénicas, los diagnósticos fueron asignados según la categoría respectiva del catálogo de afecciones mendelianas de McKusick¹⁰.

Resultados

Durante el período mencionado se analizaron 1 542 pacientes desnutridos, entre los cuales las afecciones claramente genéticas correspondían a 12,9% (n: 199), las poligénicas-multifactoriales 15,8% (n: 243), las anomalías del desarrollo 9,1% (n: 141) y los teratógenos 2,3% (n: 35) (figura 1), de los diagnósticos de egreso, representando en conjunto 40,1% de los casos.

Entre las afecciones claramente genéticas, 26% (n: 52) eran aberraciones cromosómicas; 42,5%

(n: 84) enfermedades hereditarias autosómicas recesivas; 25% (n: 50) autosómicas dominantes y 6,5% (n: 13) ligadas al cromosoma X (figura 2).

La tabla 1 muestra las aberraciones cromosómicas encontradas. De éstas, 75% eran alteraciones numéricas, principalmente trisomía 21, correspondiendo el 25% restante a alteraciones estructurales poco frecuentes en la población general.

Entre los diagnósticos específicos establecidos con mayor periodicidad destaca la alta frecuencia de malformaciones cardiovasculares y del tipo de herencia poligénico-multifactorial, como se muestra en la tabla 2.

Comentario

La frecuencia de afecciones genéticas encontrada, es menor que la descrita en pacientes pediátricos hospitalizados, cercana a 60% en países desarrollados^{1,2,11-14}. Esto se debe a que en esta serie no se incluyeron las que no producen deterioro de la nutrición y que estaban presentes en varios pacientes del estudio (por ejemplo enfermedad de Von Willebrand, esferocitosis, displasia de caderas, escoliosis), cuya inclusión podría acerca las proporciones a las señaladas.

El hallazgo de un número considerable de aberraciones cromosómicas poco frecuentes en la población general, demuestra la necesidad de hacer estudios citogenéticos a todos los pacientes con desnutrición secundaria asociada a dismorfias o retraso del desarrollo psicomotor. Es así como

Figura 1: Frecuencia de afecciones genéticas y no genéticas.

Figura 2: Frecuencia de las afecciones claramente genéticas.

Tabla 1

Alteraciones cromosómicas	
Diagnóstico	n
Alteraciones numéricas	
47, XX o XY, + 21	39
45, X	3
47, XY + 18	1
47, XX + 13	1
47, XX + 22q	1
Subtotal	45
Alteraciones estructurales	
46, XX o XY del (5p)	3
46, XX, del (4p)	2
46, XX, inv (6)	1
46, XY, del (18p)	1
46, XX, r (18)	1
46, XX, del (22p)	1
Subtotal	9
Total	54

se ha logrado establecer el diagnóstico de certeza en la gran mayoría de los pacientes (89,5%), sin embargo, hay aún en la categoría de anomalías del desarrollo un número importante de individuos con múltiples anomalías congénitas (10,5%), en los que no se ha llegado a uno específico. En la medida que su estudio se vaya completando,

es posible que estos individuos puedan ser asignados a categorías más específicas de afecciones cromosómicas o monogénicas.

Finalmente, si bien las perspectivas terapéuticas de las enfermedades genéticas son muy promisorias gracias a los avances de la genética molecular, la práctica actual de la genética médica es básicamente preventiva y esta prevención preconcepcional, apoyada en el consejo genético, requiere un diagnóstico de certeza y hacia allá se deben dirigir nuestros esfuerzos.

Resumen

El control de las tasas de desnutrición primaria en Chile ha permitido la detección de un número creciente de lactantes con desnutrición secundaria, como lo confirma esta investigación realizada entre los 1 542 lactantes ingresados a un centro de recuperación y estudio de desnutridos secundarios, en el período comprendido entre enero de 1985 y diciembre de 1990. Cada uno de los pacientes fue asignado, de acuerdo con el diagnóstico de ingreso, a una de las categorías de la clasificación de Hall, según la cual las afecciones genéticas y las malformaciones congénitas eran responsables de 40,1% de los ingresos (afecciones ciertamente genéticas 12,9%, enfermedades poligénicas-multifactoriales 15,8%, anomalías del desarrollo 9,1%, causadas por teratógenos 2,3%). El hallazgo de un número considerable de anomalías cromosómicas (n: 54), en mayor proporción que en la población gene-

Tabla 2

Diagnósticos más frecuentes y tipo de herencia

Diagnóstico	n	Tipo de herencia
Cardiopatía congénita	168	PG/MF
Trisomía 21	39	CR
Síndrome de alcoholismo fetal	30	T
Fisura labio palatina	21	PG/MF
Enfermedad de Hirschprung	19	PG/MF
Malformaciones del tracto urinario	16	D
Microcefalia	14	D
Enfermedad celíaca	11	PG/MF
Mielomeningocele	10	PG/MF
Secuencia de Pierre Robin	9	D
S. Silver Russell	8	AR
Int. Cong. sacarosa-isomaltosa	7	AR

PG/MF: poligénico-multifactorial; CR: cromosómico;
T: teratógeno; D: anomalía del desarrollo; AR: auto-
sómico recesivo.

ral, sugiere la conveniencia de realizar estudios citogenéticos en los pacientes con desnutrición secundaria y dismorfias o retardo psicomotor.

(Palabras clave: desnutrición secundaria, anomalías, defectos de nacimiento, defectos congénitos, cromosomas, genes, inducidos por drogas, teratógenos.)

Referencias

1. Lacassie Y, Colombo M, López I: Desnutrición secundaria: impacto de las afecciones genéticas, metabólicas y neurológicas. *Rev Chil Pediatr* 1980; 51: 257-260.
2. Monckeberg F: Jaque al subdesarrollo. 3ª Ed. Editora Nacional Gabriela Mistral Ltda. Santiago, 1976.
3. González N, Infante A: Programa de alimentación complementaria del sector salud en Chile. *Bol Sanit Panam* 1980; 89: 563-571.
4. Atalah E, Puentes R, Castillo DC, Radrigán ME: Programa nacional de alimentación complementaria 1975-1985. *Rev Chil Pediatr* 1985; 56: 362-368.
5. Monckeberg F and Ruimalló J: Nutrition recovery centers. The Chilean experience. En: Underwood B. *Nutrition intervention strategies in national development*. Academic Press, 1983.
6. Informe del Gobierno de Chile a la XXII Conferencia Sanitaria Panamericana. 1986. Ministerio de Salud. Santiago, Chile, pp 63-68.
7. Hall JG, Powers EK, Meltraine RT, Ean VII: The frequency and financial burden of genetic diseases in a pediatric hospital. *Am J Med Genet* 1978; 1: 417-436.
8. Dutrillaux B, Conturier J: La pratique de l'analyse chromosomique. Techniques de laboratoires, Paris, Masson: 1981, 12: 9.
9. Ikeuchi T: Inhibitory effect of ethidium bromide on mitotic chromosome condensation and its application to high-resolution chromosome banding. *Cytogenet Cell Genet* 1984; 38: 56-61.
10. McKusick VA: Mendelian inheritance in man. Catalogs of autosomal dominant, autosomal recessive and X-linked phenotypes. 9th. Ed. Baltimore. John Hopkins Press, 1990.
11. Martínez-Frías ML, Frías JL, Salvador J: Clinical-Epidemiological Analysis of Malformations. *Am J Med Genet* 1989; 35: 121-125.
12. Coco R, Penchaszadeh VB: Cytogenetic findings in 200 children with mental retardation and multiple congenital anomalies of unknown cause. *Am J Med Genet* 1982; 12: 155-173.
13. Imaizumi YH, Yamamura H, Nishikawa M, Matuoka M: The prevalence of birth of congenital malformations at a maternity hospital in Osaka City. 1948-1990. *Am J Hum Genet* 1991; Suppl 49: 472.
14. Fitz Patrick OR, Skeoch CH, Tolmie JL: Genetic aspects of admissions to a paediatric intensive care unit. *Arch Dis Child* 1991; 66: 639-641.