

MALFORMACIONES CONGENITAS EN EL HOSP. CALDERON GUARDIA FRECUENCIA Y ESTUDIO CITOGENETICO

Dra. Patricia Cuenca* y Dr. Elmer Arias**

INTRODUCCION

Las malformaciones congénitas como causa de muerte en niños menores de un año en Costa Rica, han mostrado un aumento relativo en los últimos años, llegando a ocupar el segundo lugar desde 1978 (2,16). El desarrollo económico y socio-cultural unido a la mejora de los sistemas de salud, ha permitido la profilaxis en las enfermedades infecciosas y por desnutrición (2,21) de manera que la mortalidad y morbilidad infantil por estas causas se han visto disminuidas, cobrando importancia las malformaciones congénitas y las enfermedades de etiología genética (2, 21, 25).

Las causas de las malformaciones congénitas, se desconocen en el 60% de los casos; pero en el 6,5% es por agentes teratógenos, en el 7,5% son monogénicas, en un 20% es multifactorial y en el 6% son producidas por alteraciones en el número o estructura de los cromosomas (17).

La incidencia de anomalías cromosómicas ha sido investigada en numerosos estudios de nacimientos consecutivos y se han encontrado resultados variables desde 5 hasta 19,97 por 1000 (11, 12); dependiendo de las técnicas usadas para realizar el diagnóstico, siendo mayor en los estudios que utilizan bandedo de cromosomas (10, 12, 15, 19, 23, 24).

Las aberraciones cromosómicas son no sólo responsables de un porcentaje de las malformaciones congénitas, sino también se asocian a otras causas de morbilidad de la población (9, 13) como el aborto espontáneo, temprano o tardío (33%), mortinatalidad (5,7%), retardo mental (8-15%), pseudohermafroditismo (25%) y amenorrea primaria (25%) (13). Por lo tanto, su detección tanto en poblaciones infantiles como adultas y en diagnóstico prenatal, acompañada de un adecuado consejo genético, al igual que el registro y vigilancia de las malformaciones congénitas deben pasar a ser disposiciones importantes en las políticas de salud, acorde con recomendaciones de la Oficina Sanitaria Panamericana (25).

* Instituto de Investigaciones en Salud (INISA), Universidad de Costa Rica

** Hospital Dr. Calderón Guardia, CCSS, San José, Costa Rica.

Motivados por el problema que representan las malformaciones congénitas en nuestro país, y debido a la falta de estudios prospectivos al respecto, nos propusimos realizar en el Hospital Calderón Guardia un estudio de registro de estas anomalías, incluyendo el análisis citogenético de los casos con diagnóstico de Síndrome de Down y malformaciones asociadas con los siguientes objetivos:

1. Conocer las frecuencias y tipos de malformaciones congénitas.
2. Determinar los tipos de aberraciones cromosómicas presentes en los niños con malformaciones congénitas múltiples.
3. Buscar las posibles correlaciones entre las malformaciones detectadas con factores teratógenos.
4. Estudiar las reestructuraciones cromosómicas, y su segregación en el caso de las familias que las posean.

En el presente trabajo se expondrán los resultados referentes a los dos primeros objetivos; con respecto a los restantes se publicará posteriormente.

MATERIALES Y METODOS

Población de estudio:

Se incluyeron todos los niños nacidos en el Hospital Calderón Guardia entre febrero de 1982 y diciembre de 1983, con diagnóstico de algún tipo o tipos de malformación congénita. Por cada nacido con anomalía se tomó un niño testigo del mismo sexo nacido inmediatamente después, al cual se le realizó el mismo procedimiento. Los médicos neonatólogos realizaron un examen físico detallado de los casos y sus respectivos controles. También se obtuvo información referente a, historia prenatal, antecedentes familiares y datos personales de los padres, en ambos casos se utilizaron formularios precodificados para ser analizados por computadora.

Diagnóstico citogenético:

A los niños con Síndrome de Down o malformaciones múltiples se les tomó una muestra de sangre en tubos estériles heparinizados (10 u/ml), del cordón umbilical cuando las anomalías se detectaron en la sala de partos, de sangre periférica en el salón de neonatología, o por punción cardíaca en el servicio de patología. Las muestras se cultivaron y procesaron según la metodología descrita por Priest (29), se analizaron un mínimo de 5 células con técnica convencional, y aquellos casos con anomalía cromosómica se sometieron a bandeado G (26). Se realizaron cariotipos de metafases representativas siguiendo las normas establecidas en la Conferencia de París (28).

RESULTADOS

Durante el tiempo en que se realizó el estudio ocurrieron, en el Hospital Calderón Guardia 10.150 nacimientos (5). De éstos, a 188 se les diagnosticó algún tipo o tipos de malformación. Su distribución por sexos fue de 108 niñas, 72 niños y 2 con sexo indefinido, lo que corresponde a una incidencia al nacimiento de 18,52 por 1000. El cociente sexual fue de 0,72 incluyendo la luxación congénita de la cadera, y sin incluir esta anomalía fue 1,16. En el Cuadro 1 se presentan los tipos de malformaciones encontradas, ocurrencia por sexos y la incidencia por 1000 nacimientos.

Fue posible realizar diagnóstico citogenético en once de los casos con Síndrome de Down y en dieciséis de los que presentaron malformaciones asociadas. Los resultados se presentan en el Cuadro 2.

DISCUSION

La incidencia de anomalías congénitas encontrada en este estudio (18,52) es una subestimación ya que incluye sólo las anormalidades detectables en las primeras 48 a 72 horas de vida del niño, sin embargo, es similar a la encontrada por otros autores en registros de malformaciones congénitas en los primeros días de vida, Hanify *et al.* 15,6 (11) y Castilla *et al.* 17,74 incidencias más altas (30,59) (8).

En nuestro país, este es el primer intento de establecer un registro y vigilancia de las malformaciones congénitas. Anteriormente Pacheco *et al.* (27) y Barrantes (3) realizaron estudios retrospectivos donde encontraron una frecuencia de 0,94% y 1% respectivamente.

Los defectos congénitos más frecuentes fueron la luxación de caderas, malformaciones múltiples, cardiopatías, Síndrome de Down y labio leporino y/o paladar hendido. En el estudio de Pacheco (20) y en el de Barrantes (3) también se encontraron entre las de mayor frecuencia, a las anomalías múltiples y a las cardiopatías. Es importante señalar que entre las series revisadas (1,3, 6,8,11) sólo una mostró incidencia de luxación de caderas (8) similar a la nuestra (6,1 x 1000). Esta anomalía es especialmente alta en indios norteamericanos, en lapones, Húngaros, en el norte de Italia y en Gran Bretaña (6,18).

De las once anormalidades seleccionadas por el International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems para elaborar sus informes anuales, únicamente podemos utilizar para comparar con nuestro estudio, la anencefalia, espina bífida, paladar hendido, labio leporino, defectos del esófago, defectos anorrectales, y Síndrome de Down. De éstas solo la trisomía 21 muestra una incidencia alta (1,28 x 1000), comparable con la de Suecia (1,29 x 1000), Francia: Rhone Alps (1,3 x 1000), México (1,44 x 1000), Italia (1,45 x 1000), España (1,53 x 1000) e Irlanda del Norte (1,64 x 1000). Las restantes anomalías presentan una incidencia intermedia (14).

CUADRO 1

Distribución por sexos e incidencia por mil nacidos de las anomalías congénitas detectadas en el Hospital Calderón Guardia 1982 - 1983

DIAGNOSTICO	SEXO			TOTAL	
	Masc.	Fem.	Inter.	N.	Por 1000
Luxación de la cadera	13	52		65	6,4
Malformaciones múltiples	11	13	2	26	2,56
Cardiopatía congénita	9	9		18	1,77
Síndrome de Down	8	5		13	1,28
Labio leporino y/o paladar hendido	8	5		13	1,28
Pie bot	6	7		13	1,28
Espina bífida	2	3		5	0,49
Malformaciones del pabellón auricular	1	3		4	0,39
Anencefalia	1	3		4	0,39
Hemangioma	1	2		3	0,29
Agenesia de pectoral	3	0		3	0,29
Agenesia y/o hipoplasia de dedos	2	1		3	0,29
Síndrome de Pierre Robin		2		2	0,2
Atresia de esófago	1	1		2	0,2
Polidactilia	1	1		2	0,2
Fístula branquial	1	1		2	0,2
Hernia diafragmática	2			2	0,2
Tumor abdominal	1			1	
Ano imperforado	1			1	
Pectum excavatum	1			1	
Hidrocefalia	1			1	
Ictiosis	1			1	
Papilomas preauriculares	1			1	
Malformación extremidades inferiores M.D. *	1			1	
Hipospadias	1			1	
TOTAL	78	108	2	188	18,52

* Mal definidas

CUADRO 2

Diagnóstico Citogenético de los niños
con Síndrome de Down y malformaciones asociadas

CARIOTIPO	N	Diagnóstico clínico presuntivo
47, XY, + 21	4	Síndrome de Down
47, XX, + 21	4	Síndrome de Down
47, XY, + 21/48, XY, + 21, + mar	1	Probable Síndrome de Down
46, XY, /47, XY, + 21	2	Probable Síndrome de Down
47, XY, +13	1	Pie bot, polidactilia, genitales ambiguos, cifoesciosis y otras
45, XO	1	Malformaciones mal definidas con extremidades y cuello
46, XY, Yq +	1	Espina bífida y pie bot bilateral
46, XY/47, XY, + 22	1	Luxación de caderas, agenesia de pectorales mayores, paladar hendido y otras.
46, XX, Fp ⁻	1	Sexo ambiguo, ausencia de uretra y ano imperforado.
46, XY	1	Anencefalia, hipodesarrollo genital
46, XX	1	Microcefalia y espina bífida
46, XX	1	Microcefalia, microftalmia, cardiopatía y otras.
46, XX	1	Luxación de caderas, extremidades cortas.
46, XY	1	Estrofia vesical, ano imperforado
46, XY	1	Clinodactilia, hipospadias, pie bot y otras.
46, XX	2	Espina bífida y luxación de caderas
46, XX	1	Micrognatia, paladar ojival y exoftalmos.
46, XY	1	Espina bífida y pie bot
46, XX	1	Microcefalia, exoftalmos y labio leporino con paladar hendido.

La ocurrencia por sexos es importante ya que la mayoría de las malformaciones presentan una frecuencia mayor en uno de los sexos (6). Encontramos un cociente sexual de 0,72, incluyendo todas las anomalías, sin embargo, es de 1,16 si se excluye la luxación de caderas (que por su alta frecuencia en niñas desvía el total hacia el sexo femenino), lo que se acerca más a lo hallado en otros estudios (3,7). El cociente sexual para espina bífida (0,6), anencefalia (0,3) y cardiopatías (1) es igual al encontrado en Gran Bretaña, y muy similar en el caso del labio leporino y/o paladar hendido (1,6-1,8) (6).

Con respecto a los hallazgos citogenéticos (Cuadro 2) encontramos ocho trisomías 21 puras, donde no hubo duda en el diagnóstico clínico, dos mosaicos, en los cuales el diagnóstico clínico fue de probable Síndrome de Down. Este diagnóstico está de acuerdo con lo descrito en la literatura, los mosaicos muestran variabilidad en la expresión del fenotipo dependiendo de la proporción de células afectadas por la trisomía (3), lo cual dificulta el reconocimiento del Síndrome. Además un mosaico en que una de las líneas celulares presentó un cromosoma marcador. Llama la atención la alta proporción de mosaicos encontrados, ya que lo esperado es de 1% entre los individuos con Síndrome de Down (30,32).

En cuanto a las malformaciones múltiples, encontramos una trisomía 13, una 22, un Síndrome de Turner (45,X0), y una delección de un cromosoma del grupo F, además, en un caso encontramos una variante cromosómica Yq+ que no se puede considerar etiología de malformación congénita, ya que se presenta en un 0,8 a 1% de los niños recién nacidos normales (10,15,23), Figuras 1, 2, 3 y 4. Algunos autores han encontrado que esta variante es más frecuente en niños con anomalías congénitas, retardados mentales y de bajo peso al nacer (19). También se ha informado un aumento en el riesgo de abortos (22,31) y de tener un niño con trisomía 21 (20) en las parejas en que el varón posee Yq+.

Este estudio permitió demostrar la factibilidad de realizar en nuestras maternidades con buenos resultados, un registro y vigilancia de las malformaciones congénitas como el propuesto por Barrantes (2), al menos en su primera etapa.

La importancia de implementar dichos registros ha sido discutida por diferentes autores y entidades internacionales (2,7,8,14,25); de hecho ya existen en varios países (14), pero vale la pena destacarla una vez más:

- 1 - Permiten conocer más exactamente la ocurrencia de los defectos congénitos, su variación e interacción con factores ambientales.
- 2 - Mediante el acúmulo de información al respecto, ofrecen la oportunidad de realizar la investigación científica que permita ampliar los conocimientos sobre este problema.

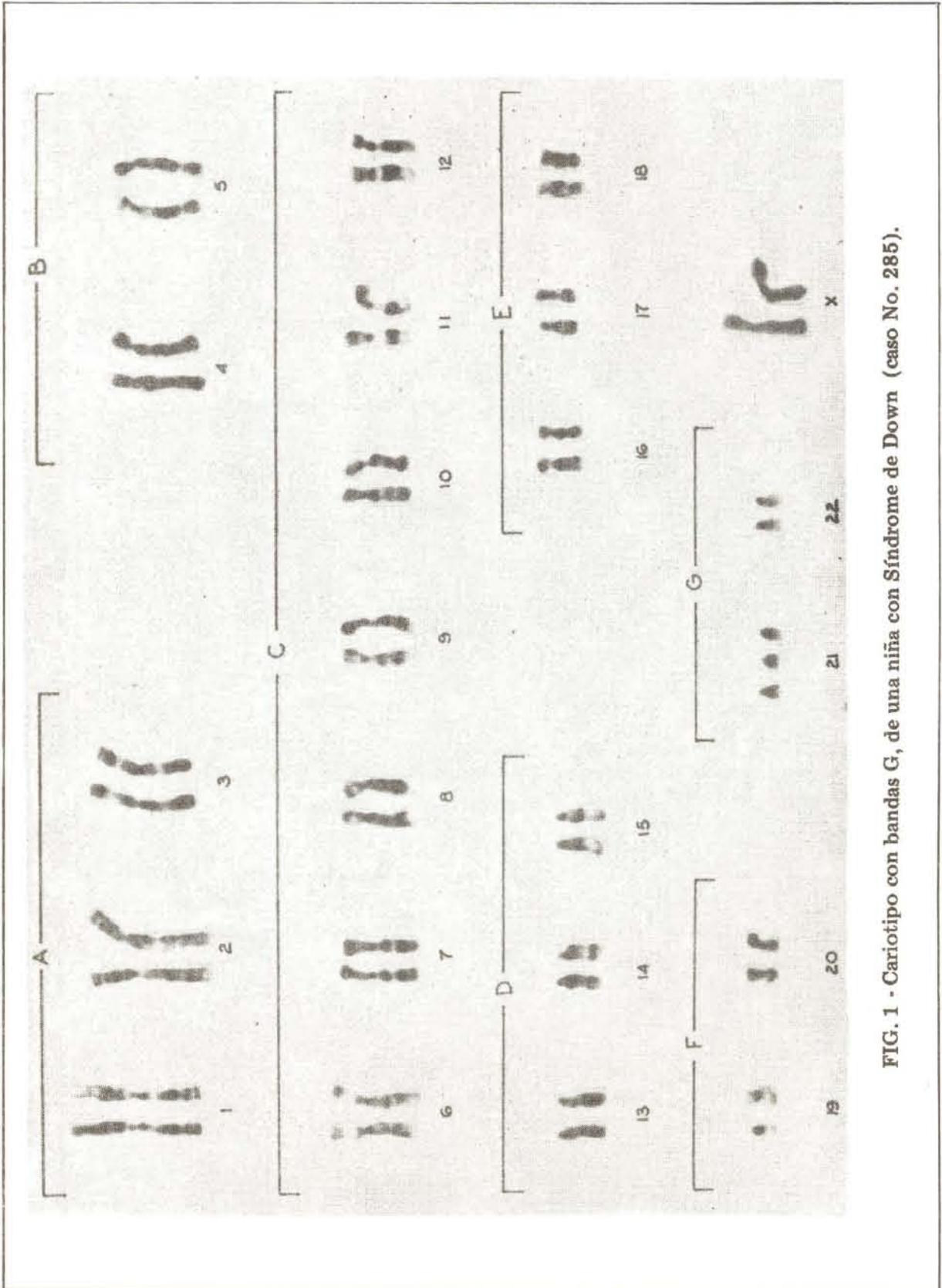


FIG. 1 - Cariotipo con bandas G, de una niña con Síndrome de Down (caso No. 285).

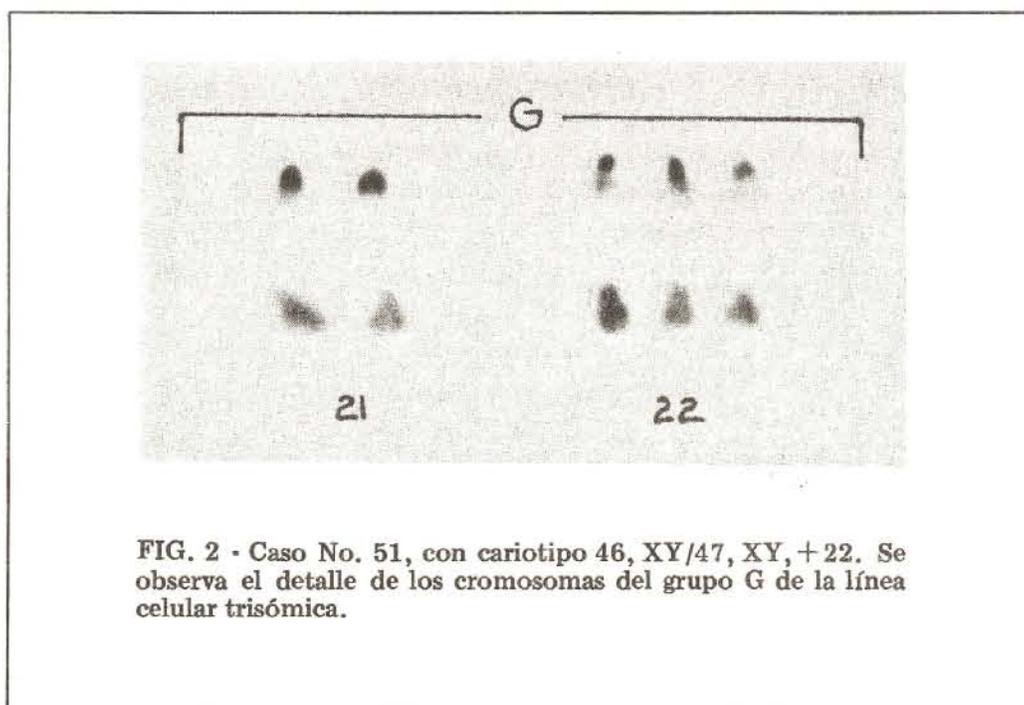


FIG. 2 - Caso No. 51, con cariotipo 46, XY/47, XY, +22. Se observa el detalle de los cromosomas del grupo G de la línea celular trisómica.

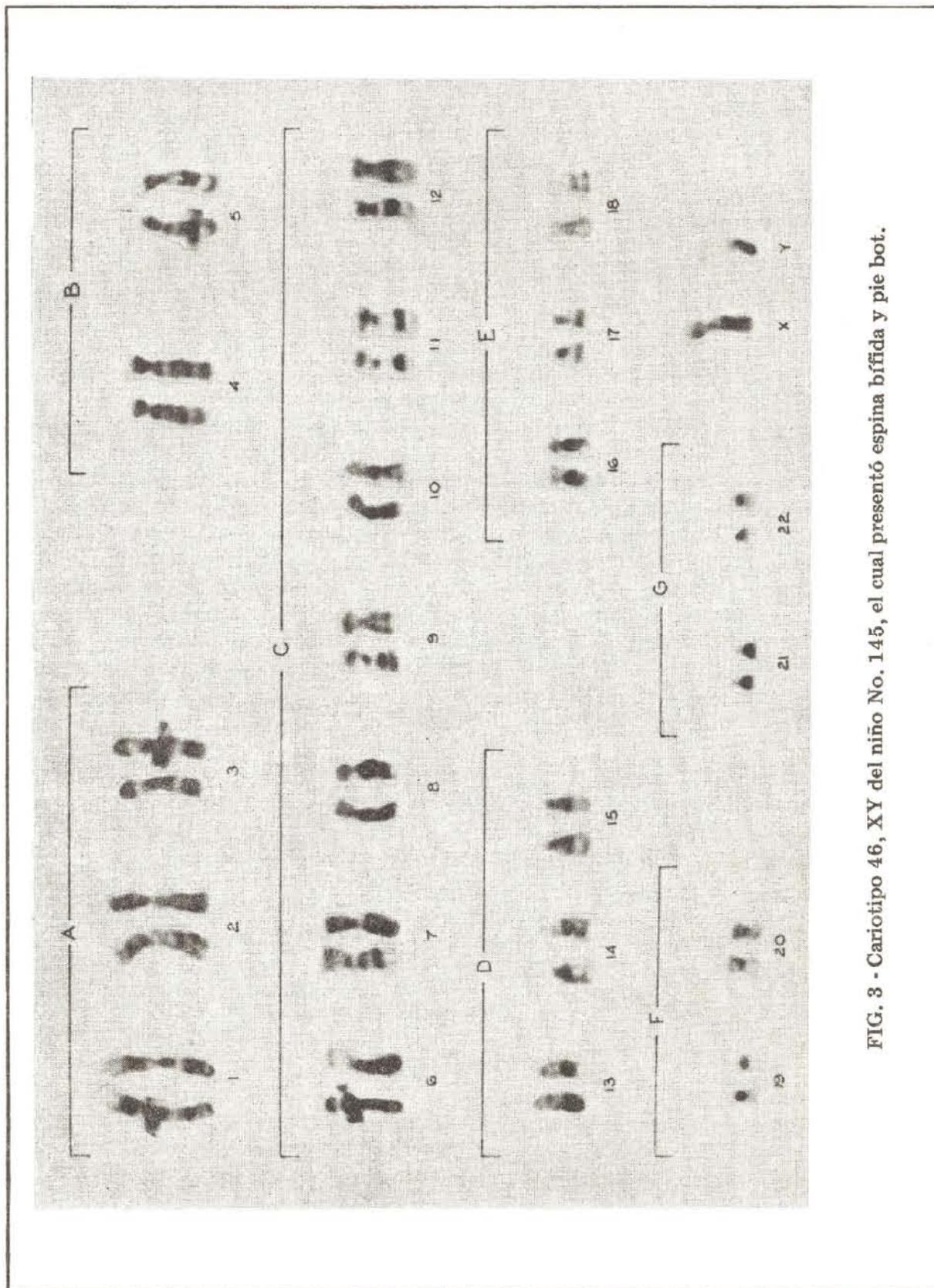


FIG. 3 - Cariotipo 46, XY del niño No. 145, el cual presentó espina bífida y pie bot.

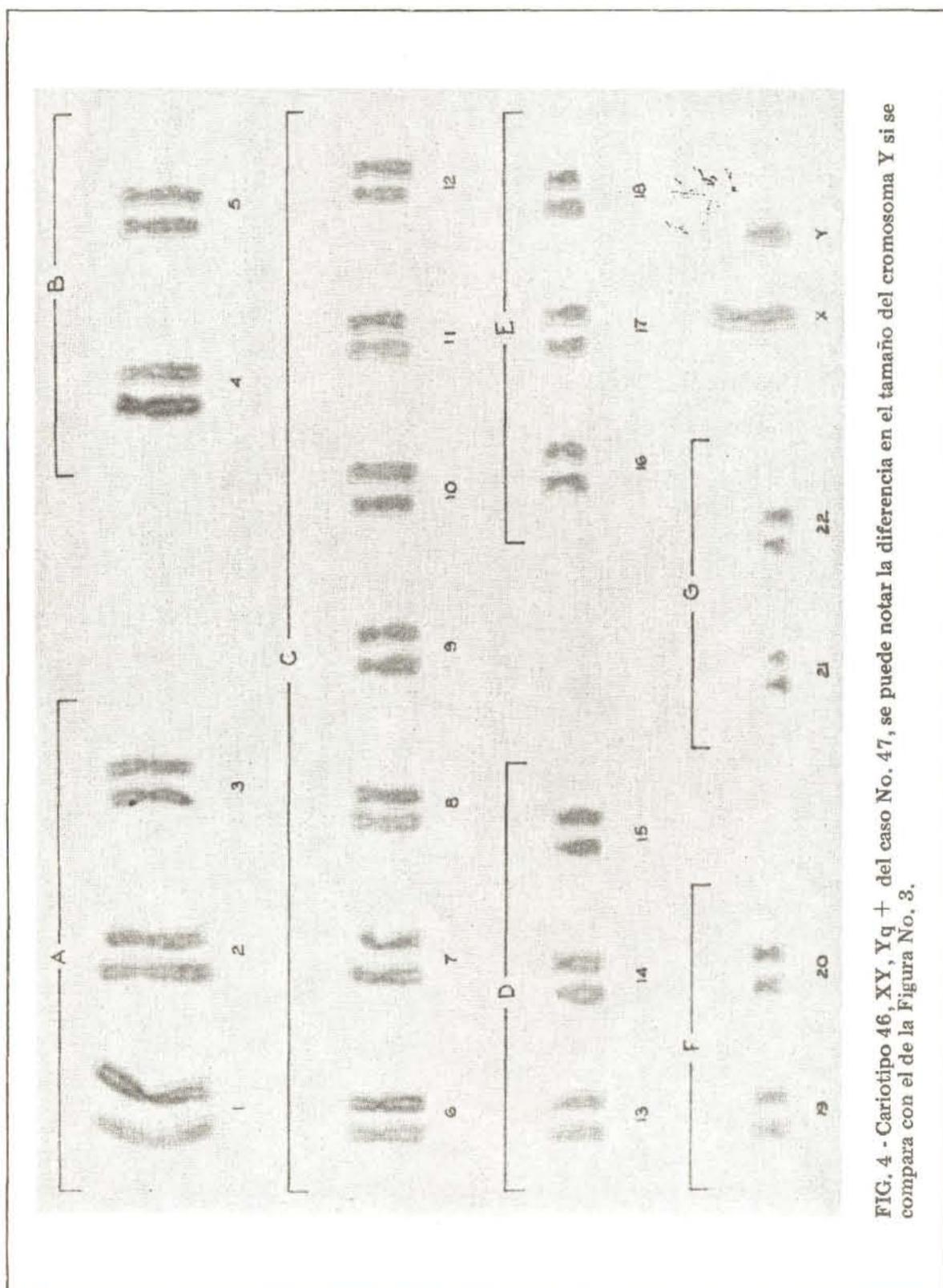


FIG. 4 - Cariotipo 46, XY, Yq + del caso No. 47, se puede notar la diferencia en el tamaño del cromosoma Y si se compara con el de la Figura No. 3.

- 3 - Provee la oportunidad de planificar las acciones terapéuticas necesarias para los individuos afectados.
- 4 - El conocimiento que se deriva de un programa como los descritos acompañado de consejo genético, y diagnóstico prenatal, sirven de base para la reducción de estas patologías en la población.

AGRADECIMIENTO

Agradecemos a los Drs. Virginia Solís, Ramiro Barrantes y Leonardo Mata por su orientación y apoyo durante la realización de este trabajo, así como también, a los Drs. Luis Feoli y Oscar Chavarría por realizar parte del examen físico de los recién nacidos. Se agradece al personal de la Sala de Partos y de Neonatología del Hospital Dr. Calderón Guardia, en especial a la señora Rosa María Barboza por su valiosa ayuda tanto en el registro como en la recolección de las muestras.

Esta investigación fue financiada por la Vicerrectoría de Investigación de la Universidad de Costa Rica con el Proyecto 111-82-041.

RESUMEN

Se realizó en el Hospital Calderón Guardia un estudio prospectivo de registro de las malformaciones congénitas, que incluyó diagnóstico citogenético de los niños con Síndrome de Down y malformaciones múltiples. Además de trisomías 21, el análisis cromosómico reveló trisomías 13,22 Síndrome de Turner (45,X0), y una delección de un cromosoma del grupo F.

Se discute sobre la factibilidad e importancia de implementar un sistema de registro y vigilancia de las malformaciones congénitas en las maternidades de Cost Rica.

SUMMARY

A propective study in search of birth defects has been performed at Hospital Calderón Guardia. The study included the cytogenetic diagnosis of newborns with Down Syndrome and multiple anomalies. In addition to trisomy 21, the analysis showed trisomies 22 and 13, Turner Syndrome (45,X0) and deletion of a chromosome of Group F. The feasibility and importance of implementation of a monitor and surveillance system of congenital malformation in maternity wards in Costa Rica is discussed.

BIBLIOGRAFIA

1. Arauz, C.M., G. Pacheco, L.G. Ledezma. Características de las malformaciones congénitas más frecuentes en Costa Rica I. Act. Med. Cost. 19: 29, 1976.
2. Barrantes, R. Las malformaciones congénitas en Costa Rica I. Mortalidad, registro, y vigilancia. Act. Med. Cost. 23: 119, 1980.
3. Barrantes, R. Las malformaciones congénitas en Costa Rica II. Estudio retrospectivo hospitalario de caso-control. Act. Med. Cost. (en prensa).
4. Barrantes, R. Las malformaciones congénitas en Costa Rica III. Síndromes y malformaciones múltiples. Act. Med. Cost. (en prensa).
5. Caja Costarricense de Seguro Social. Boletín estadístico. Hospital Calderón Guardia. Oficina de bioestadística. Marzo 1982 Diciembre 1983.
6. Carter, C.O. Genetics of common single malformations. Br. Med. Bull. 32: 21, 1976.
7. Castilla, E.; *et al.* Estudio latinoamericano sobre malformaciones congénitas. Bol. Of. Sanit. Panamer. 76: 494, 1974.
8. Czeizel, A. Surveillance of congenital anomalies in Hungary. Act. Paediatr. Acad. Sci. Hung. 17: 123.
9. Erdtmann, B., F.M. Salzano, M.S. Mattevi. Chromosome studies in patients with congenital malformation and mental retardation. Humangenetik. 26: 297, 1975.
10. Hamerton, J.L., *et al.* A cytogenetic survey of 14,069 newborn infants. Clin. Genet. 8: 223, 1975.
11. Hanify, J.A., P. Metcalf, C.L. Hobbs, and K.J. Worsley. Congenital malformations in the newborn in Northland: 1966-1977. N.Z. Med. J. 92: 245, 1980.
12. Hansteen, I., K. Varslot, J. Steenjohnsen and S. Langard. Cytogenetic screening of a newborn population. Clin. Genet. 21: 309, 1982.
13. Hook, E.B. Contribution of chromosome abnormalities to human morbidity and mortality. Cytogenet. Cell. Genet. 33: 101, 1982.
14. International Clearinghouse for birth defects monitoring systems. 1982 Annual Report. Garrisonstryckeriet. Stockholm, 1984
15. Jacobs, P., *et al.* A cytogenetic survey of 11,680 newborn infants. Ann. Hum. Genet. Lond. 37: 359, 1974.
16. Jaramillo, J. Los problemas de la salud en Costa Rica. Políticas y estrategias 2da. Ed. Litografía Ambar. p. 19, 1984.
17. Congenital Malformations. Etiologic factors and their role in prevention. New Engl. J. Med. 308: 424, 1983.
18. Kelsey, J.L. The Epidemiology of Diseases of the Hip: A review of the Literatura. International Journal of Epidemiology 6: 269, 1977.
19. Krag-Olsen, B., *et al.* Chromosome variants in children referred for cytogenetic examination from two paediatric departments during a 12 years period. Hum. Genet. 56: 67, 1980.
20. Mattei, J.F., M.G. Mattei, J.F., M.G. Mattei, C. Lucas, F. Giraud. Les anomalies de structure du chromosome Y. J. Génét. Hum. 27: 53, 1979.

21. Mohs, E. Infections diseases and health in Costa Rica: The development of a new paradigm. *Pediat. Infect. Dis.* 1: 212, 1982.
22. Nielsen, J. Large Y chromosome (Yq+) and increased risk of abortion. *Clin. Genet.* 13: 415, 1978.
23. Nielsen, J., K.B. Hansen, I. Sillesen, P. Videbech. Chromosome abnormalities in newborn children. Physical aspects. *Hum. Genet.* 59: 194, 1981.
24. Nielsen, J. *et al.* Incidence of chromosome abnormalities in newborn children. Comparison between incidences in 1969-1974 and 1980-1982 in the same area. *Hum. Genet.* 61: 98, 1982.
25. Organización Panamericana de la Salud. Prevención y control de las enfermedades genéticas y los defectos congénitos. Informe de un grupo de consulta. Washington D.C. Publicación científica N° 460, 1984.
26. Ozkinay, C., F. Mittelman. A simple trypsin giemsa technique producing simultaneous G and C banding in human chromosomes. *Hereditas* 90: 1, 1979.
27. Pacheco, G., C.M. Arauz, L.G. Ledezma. Frecuencia de las malformaciones congénitas en Costa Rica I. *Acta Med. Cost.* 17: 211, 1974.
28. Paris Conference (1971). Standardization in human cytogenetics. Birth defects. Original article series. Vol VIII, New York National Foundation, 1972.
29. Priest, J.H. *Medical Cytogenetics and cell culture*. 2da. Ed. Philadelphia. Lea and Fabiger, p. 93, 1977.
30. Thomson, J.S., M.W. Thomson. *Genetics in Medicine*. 3era. Ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia, p. 150-1, 1980.
31. Verma, R.S., H. Dosik. Human chromosomal heteromorphism: Nature and clinical significance. *International review of cytology*. 62: 361, 1980.
32. Vogel, F., A.G. Motulsky. *Human genetics. Problems and approaches*. Springer-Verlang, Berlin. 700 p, 1982.