

DIAGNÓSTICO ANATOMOPATOLÓGICO DE ENFERMEDADES GENÉTICAS EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

RESUMEN

Se presenta ejemplos de enfermedades genéticas que pueden ser diagnosticadas con facilidad, por el examen de biopsias o de tejidos obtenidos en necropsias. Se comenta que el caso diagnosticado permitirá dar consejo genético, lo que demuestra la importancia de los exámenes anatomopatológicos en el cuidado de la salud de la familia.

PALABRAS CLAVE: Genética, enfermedades genéticas, diagnóstico patológico, ginecología, obstetricia.

Anatomical and pathological diagnosis of genetic diseases in Gynecology and Obstetrics

ABSTRACT

Examples of genetic diseases that may be identified by studying biopsy specimens and necropsies samples are presented. It is emphasized that diagnosis of these cases will allow genetic counseling for affected families. The importance of pathology studies in the protection of family health is emphasized.

Key words: Genetics, genetic diseases, pathological diagnosis, Gynecology, Obstetrics.

INTRODUCCIÓN

El objeto de este trabajo es mostrar cómo el diagnóstico anatomopatológico, en manos de un especialista entrenado, puede identificar enfermedades genéticas por el examen microscópico de productos de abortos o de órganos obtenidos en necropsias perinatales. Esto ayuda en el diagnóstico etiológico, aún en casos en que no hay sospecha clínica de la enfermedad, y permite muchas veces la asesoría genética.

CASUÍSTICA

Caso 1. Paciente, trabajadora de salud, tuvo un aborto calificado de espontáneo por su médico tratante y solamente se

le indicó reposo; pero, ella, por su condición de trabajadora de hospital, recogió el material expulsado y lo llevó al Laboratorio de Patología, del ahora Instituto Materno Perinatal. El espécimen no tenía cambios macroscópicos significativos; en otras palabras, eran restos placentarios comunes. Sin embargo, en el examen microscópico se identificó, en los espacios intervellosos, hematies falciformes. Lo que quiere decir que por la histología se diagnosticó una enfermedad genética. En este caso, se recomendó un estudio de hemoglobina y se encontró que la paciente tenía un genotipo HbA/HbS, es decir, era heterocigoto. Con este resultado se recomendó el examen en sus hijos. Dos de ellos tenían HbA/HbA, pero uno era HbA/HbS. Se le explicó los riesgos del rasgo falciforme en su hijo y se le recomendó que estuviera bajo control con un hematólogo. Este es un ejemplo en el que el diagnóstico microscópico de la enfermedad genética está contribuyendo al cuidado de la salud de una familia.

José Pereda G.

Patólogo Consultor. Departamento de Patología. Instituto Materno Perinatal.

Rev Per Ginecol Obstet. 2008;54:190-193.

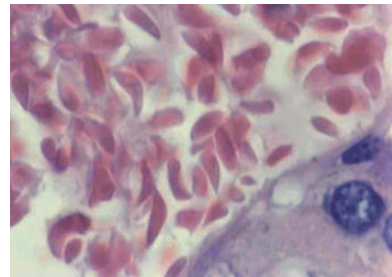


Figura 1. Placenta. Coloración hematoxilina eosina. En el espacio intervellosos se encuentra conglomerado de hematíes, entre los cuales se observa glóbulos rojos falciformes, base para el diagnóstico de anemia falciforme, lo cual fue confirmado por el estudio de la hemoglobina.

Caso 2. Recién nacido de madre primigesta, de peso bajo para la edad gestacional, con un embarazo sin manifestaciones significativas. Falleció dentro de las primeras 24 horas. En la necropsia no se encontró cambios macroscópicos significativos, pero al examen histológico de los cortes de cerebro se observó que en los espacios de Virchow-Robin los vasos estaban rodeados por histiocitos



de citoplasma vacuolado, sugestivos de una enfermedad genética neurodegenerativa, que podría corresponder a una enfermedad de almacenamiento lisosomal. Este es un conjunto importante de enfermedades genéticas que, como en el caso de la enfermedad de Tay-Sachs, puede iniciar sus manifestaciones clínicas recién algunos meses después del nacimiento; pero, cuyo pronóstico es malo. Por esta razón, la familia debe ser evaluada. Para la población en riesgo, se recomienda el estudio del genotipo en etapa pre-concepcional.

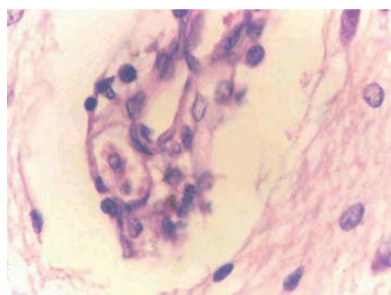


Figura 2. Cerebro. Coloración hematoxilina eosina. Esta lesión inicial se caracteriza por la presencia de células histiocitarias, alrededor de los capilares; los histiocitos presentan citoplasma amplio vacuolado. Esta lesión se incrementará en la medida que la enfermedad progrese con la edad del niño.

Caso 3. La madre, tercigesta, refiere embarazo sin manifestaciones de significación, salvo cuadro de infección urinaria tres semanas antes del parto. Recién nacido, con peso bajo para la edad gestacional, evoluciona con dificultad respiratoria y fallece 30 horas después del parto. Al examen macroscópico se encuentra cambios pulmonares compatibles con bronconeumonía. Como en los casos anteriores, excepto los pulmones, no se encontraba alteraciones macroscópicas en los órganos. Pero, el examen microscópico permitió identificar, en el páncreas, acinis dilatados con material mucoso espeso, retenido. El cuadro histológico permite el diagnóstico de mucoviscidosis.



Figura 3. Páncreas. Coloración hematoxilina eosina. Se observa acinis dilatados, con el lumen ocupado por material mucoso. A la derecha de esa zona se puede ver las características de los acinis normales, cuya luz es virtual.

DISCUSIÓN

Hay enfermedades genéticas, especialmente las anomalías cromosómicas, que pueden ser sospechadas o identificadas al examen macroscópico, incluso en el recién nacido. Ejemplos: el síndrome Down (trisomía 21), el síndrome de Patau (trisomía 13), el síndrome de Edwards (trisomía 18), el síndrome de Turner (monosomía X). También, se puede hacer diagnóstico clínico y macroscópico de enfermedades monogénicas hereditarias, como los síndromes adrenogenitales, el síndrome de Marfán, el síndrome de Apert y la acondroplasia, solo por mencionar algunas de un conjunto más amplio de enfermedades genéticas, diagnosticables en el feto y el recién nacido.

Al lado de las enfermedades mencionadas, hay cientos de casos que no presentan signos característicos al nacer. Recién van a expresar su fenotipo en la infancia, la adolescencia o en la vida adulta. La casuística que se presenta es solo un ejemplo de enfermedades genéticas que no tienen sintomatología ni alteraciones macroscópicas en sus inicios, pero como la mutación está presente se puede identificar por el examen microscópico alteraciones fenotípicas, que recién se están iniciando, en la placenta, el feto o el recién nacido; y son detectables

por el examen histológico de los órganos obtenidos, como muestras de biopsias o en la necropsia. En cierto sentido, este tipo de diagnóstico puede ser comparado al diagnóstico precoz del cáncer, que se hace por examen citológico en pacientes asintomáticas.

En el caso de la anemia falciforme, se trata de un trastorno de la hemoglobina, que altera las características físico-químicas del hematíe, lo que influye en la evolución del embarazo, produciendo sobre todo peso bajo al nacer^(1,2). No se ha encontrado que influya para el desarrollo de cuadros de preeclampsia, pero se ha descrito alteraciones placentarias que son inespecíficas, como infartos, hiperplasia de nódulos sincitiales, aumento de depósitos de fibrina, congestión y necrosis de las vellosidades coriales⁽³⁻⁵⁾. La presencia de hematíes falciformes es diagnóstica, por lo que sugiere la biopsia de vellosidades coriales antes de las 10 semanas de gestación⁽⁶⁾.

Las alteraciones cerebrales descritas en el caso 2 plantean la posibilidad de un proceso neurodegenerativo, tal como se ve en trastornos de almacenamiento lisosomal. Estamos frente a un grupo importante de enfermedades, que incluyen entre otras a la enfermedad de Gaucher, la enfermedad de Niemann-Pick, la enfermedad de Tay-Sachs, nombres que hablan de un mal pronóstico.

Generalmente, se trata de parejas jóvenes, que con toda seguridad van a volver a gestar; a ellas hay que ofrecerles consejo genético, explicándoles que pueden tener embarazos normales, pero que también tienen el riesgo de tener hijos que presenten en la primera infancia trastornos neurológicos severos, que finalmente los llevarán a la muerte. El diagnóstico definitivo del trastorno ge-



nético dependerá de las facilidades que tenga el Laboratorio para la confirmación de la presencia de una enfermedad hereditaria. Vale la pena subrayar la urgente necesidad de que los hospitales especializados cuenten con programas de tamizaje⁽⁷⁾ y equipos para el diagnóstico de enfermedades genéticas, a que tiene derecho la población de escasos recursos económicos.

La enfermedad fibroquística del páncreas está considerada como la enfermedad genética recesiva más frecuente en los Estados Unidos. Por esta razón, se ha establecido que debe hacerse despistaje sistemático en recién nacidos, porque está demostrado que los niños diagnosticados oportunamente reciben cuidados adecuados, con lo que su expectativa de vida mejora significativamente y pueden sobrevivir a los diferentes riesgos resultantes⁽⁸⁻¹⁰⁾. El problema es que la mutación $\delta F-508$ no es la única que da lugar a este trastorno. Hay actualmente un número muy grande de mutaciones, de tal manera que cualquier programa de despistaje dejará casos sin diagnosticar^(11,12). En un estudio de 150 necropsias consecutivas de recién nacidos, se ha encontrado 17 casos de mucoviscidosis, lo que relacionado con el número de nacimientos vivos en el mismo periodo significaría una frecuencia de aproximadamente 1/600 nacidos vivos⁽¹³⁾. Ello no se hubiera conocido si no se estudia sistemáticamente una población. Es interesante subrayar que este trastorno genético se manifiesta en el niño con deficiencias nutricionales, ya que por las características del producto de secreción hay oclusión de los conductos y se dificulta la salida de las enzimas pancreáticas a la luz intestinal y en consecuencia hay alteración de la absorción de alimentos. Por otra parte, el material mucoide producido por el epitelio bron-

quial se adhiere a la pared y no se desplaza, transformándose en un medio de cultivo de gérmenes, por lo que los niños presentarán cuadros neumónicos a repetición, que los puede llevar a insuficiencia respiratoria y la muerte por este mecanismo. Pero, además, la enfermedad también es un contribuyente de problemas de salud reproductiva, en los casos que llegan a edad adecuada. En el hombre, puede llevar a la oclusión y hasta la atresia de los conductos espermáticos excretorios, lo que causa infertilidad masculina⁽¹⁴⁾. Las mujeres que llegan a la edad reproductiva es natural que deseen tener gestaciones. Estos embarazos serán de riesgo alto, porque la mujer puede tener insuficiencia respiratoria o bien trastornos nutricionales, como ya se ha explicado anteriormente. En consecuencia, con esta enfermedad, hay mayor probabilidad que el embarazo termine en aborto, en parto prematuro o puede ser contribuyente importante para la eventual muerte materna⁽¹⁵⁾.

Como puede apreciarse, se trata de tres casos fácilmente diagnosticados por el examen histológico. Pero que, si este no se hubiera hecho, nunca se hubiera establecido la presencia de una enfermedad genética, cuyo conocimiento es importante, ya que permite dar el consejo genético que la familia necesita. El problema es que hay varios miles de mutaciones con cuadros patológicos que están pasando desapercibidos

Estos pocos ejemplos, y seguramente muchos otros que están en los laboratorios de anatomía patológica especializados, sirven para poner énfasis en la importancia del estudio histológico de abortos y de casos de mortalidad fetal y neonatal; y establecen que la necropsia perinatal es un valioso instrumento para el cuidado de la salud de la familia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Trampont P, Roudier M, Andrea AM, Nomal N, Mignot TM, Leborgne-Samuel Y, et al. The placental-umbilical unit in sickle cell disease pregnancy: a model for studying in vivo functional adjustments to hypoxia in humans. *Hum Pathol*. 2004;35(11):1353-9.
2. Thame M, Lewis J, Trotman H, Hambleton I, Serjeant G. The mechanisms of low birth weight in infants of mothers with homozygous sickle cell disease. *Pediatrics*. 2007;120(3):e686-93.
3. Rathod KB, Jaiswal KN, Shrivastava AV. Study of placenta in sickle cell disorders. *Indian J Pathol Microbiol*. 2007;50(4):698-701.
4. Decastel M, Leborgne-Samuel Y, Alexandre L, Merault G, Berchel C. Morphological features of the human umbilical vein in normal, sickle cell trait and sickle cell disease pregnancies. *Hum Pathol*. 1999;30(1):13-20.
5. Anyaegbunam A, Mikhail M, Axioitis C, Morel MJ, Merkatz IR. Placental histology and placental/fetal weight ratios in pregnant women with sickle cell disease: relationship to pregnancy outcome. *J Assoc Acad Minor Phys*. 1994;5(3):123-5.
6. Goossens M, Dumez Y, Kaplan L, Chabret C, Henrion R, Rosa J. Prenatal diagnosis of sickle-cell anemia in the first trimester of pregnancy. *N Engl J Med*. 1983;309(14):831-3.
7. Meikle PJ, Grasby DJ, Dean CJ, Lang DL, Bockmann M, Whittle AM et al. Newborn screening for lysosomal storage disorders. *Mol Genet Metab*. 2006;88(4):307-14.
8. Celis J, Cataño O, Arango M. Fibrosis quística en el Hospital de la Misericordia: diagnóstico tardío, un hecho común. *Rev Colomb Neumol*. 1995;2:93-8.
9. Sims EJ, McCormick J, Mehta G, Mehta A; Steering Committee of the UK Cystic Fibrosis Database. Neonatal screening for cystic fibrosis is beneficial even in the context of modern treatment. *J Pediatr*. 2005;147(3 Suppl):S42-6.
10. Doull IJ, Ryley HC, Weller P, Goodchild MC. Cystic fibrosis-related deaths in infancy and the effect of newborn screening. *Pediatr Pulmonol*. 2001;31:363-6.
11. Wagener JS, Sontag MK, Accurso FJ. Newborn screening for cystic fibrosis. *Curr Op Pediatr*. 2003;15:309-15.
12. McKone EF, Emerson SS, Edwards KL, Aitken ML. Effect of genotype on phenotype and mortality in cystic fibrosis:



- a retrospective cohort study. *Lancet*. 2003;361:1671-8.
13. Pereda J. Enfermedad fibro-quística del páncreas. Estudio epidemiológico. En prensa.
 14. Schulz S, Jakubiczka S, Kropf S, Nickel I, Musschke P, Kleinstein J. Increased frequency of cystic fibrosis transmembrane regulator gene mutation in infertile males. *Fertil Steril*. 2006;85(1):135-8
 15. Odegaard I, Stray-Pedersen B, Hallberg K, Haanaes OC, Storrosten OT, Johannesson M. Maternal and fetal morbidity in pregnancies of Norwegian and Swedish women with cystic fibrosis. *Acta Obstet Gynaecol Scand*. 2002;81(8):689-92.