

TEOREMA DE BAYES Y CALCULO DEL RIESGO GENETICO EN LA DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE (DMD)

INSTITUTO DE NEUROLOGIA Y NEUROCIRUGIA

Dr. Luis Gayol*, Dra. Aida Cisneros** y Dra. Ibis Menéndez***

Gayol, L. y otros: *Teorema de Bayes y cálculo del riesgo genético en la distrofia muscular de Duchenne (DMD)*.

Se analizan 4 situaciones diferentes en igual número de familias con niños que presentan distrofia muscular de Duchenne (DMD) en el Instituto de Neurología y Neurocirugía de Ciudad de La Habana, con el fin de ilustrar el valor práctico de la aplicación del teorema de Bayes (TB) en el cálculo del riesgo genético en esta enfermedad. Se observa que en todos los casos las cifras de riesgo empírico disminuyen, lo que demuestra la importancia y utilidad de los métodos bayesianos en la evaluación de la información adicional derivada del árbol genealógico y las investigaciones de laboratorio.

INTRODUCCION

La distrofia muscular de Duchenne (DMD) es una miopatía primaria y progresiva que se hereda según un patrón de herencia recesivo ligado al cromosoma X.¹⁻³ Es la distrofia muscular más frecuente y las cifras de incidencia oscilan entre 1 por 3 000 a 5 000 varones.^{1, 4, 5} La enfermedad comienza generalmente antes de los 6 años y tiene un curso irremediablemente progresivo e invalidante, con muerte en la segunda o tercera década.

Desde hace tiempo, es conocida la utilidad práctica del teorema de Bayes (TB) en la apreciación del riesgo genético, considerando la información obtenida de diversas investigaciones y del árbol genealógico.⁶⁻⁸ El TB se basa fundamentalmente en considerar esta información adicional en forma de probabilidad condicional (PC);⁷ es decir, para el cálculo del riesgo genético se tiene en cuenta no sólo el riesgo empírico o probabilidad teórica (PT) de acuerdo con el tipo de herencia, sino también la información derivada de la historia familiar y las pruebas de laboratorio, que en el caso específico de la DMD pueden ser la presencia de hijos sanos que han sobrepasado la edad de comienzo de la enfermedad y el resultado de los valores enzimáticos en el suero de las hembras con riesgo de ser portadoras.

MATERIAL Y METODO

Para ilustrar el valor práctico de este método se evaluaron 4 familias con DMD, atendidas en el Departamento de Genética de nuestra institución. El diagnóstico, en cada caso, fue establecido sobre la base de la sintomatología clínica y los resultados de la

* Candidato a Doctor en Ciencias. Especialista de I Grado en Genética Clínica.

** Especialista de I Grado en Bioestadística.

*** Especialista de I Grado en Genética Clínica.

electromiografía, las enzimas del suero y la biopsia muscular. Para la aplicación del TB se siguió el modelo de tablas de Murphy.⁹

RESULTADOS Y DISCUSION

La probabilidad *a priori* o teórica (PT) para II₉ de ser portadora del gen de la DMD es 2/3, ya que se considera que 1/3 de los casos esporádicos son nuevas mutaciones (2,5). El riesgo teórico para un nuevo hijo sería $2/3 \times 1/2 = 1/3$ (figura 1).

Al aplicar el TB observamos los resultados que aparecen en la tabla 1.

Tabla 1.

Probabilidades	II ₉ portadora	II ₉ no portadora
<i>A priori</i>	2/3	1/3
Condicional	1/2	1
Unida	$1/2 \times 2/3 = 1/3$	$1/3 \times 1 = 1/3$
<i>A posteriori</i>	$\frac{1/3}{1/3 + 1/3} = 1/2$	$\frac{1/3}{1/3 + 1/3} = 1/2$

El riesgo de que un nuevo hijo reciba el gen mutante será por lo tanto: $1/2 \times 1/2 = 1/4$. El riesgo disminuye de 1/3 (0,33) a 1/4 (0,25).

La información adicional en este caso es que la consultante II₉ ha tenido un hijo varón sano, por lo tanto, se considera para el cálculo del riesgo la PC 1/2 (0,5) de que ella haya tenido un hijo sano si es portadora del gen de la DMD (figura 2, tabla 2).

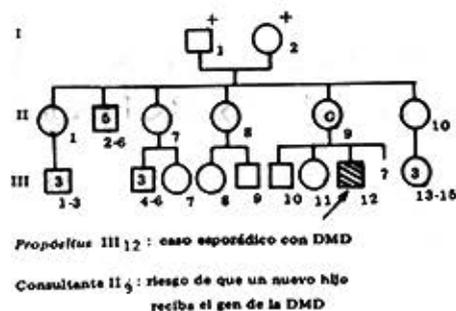


Figura 1. Familia A: RCL, HC 62050.

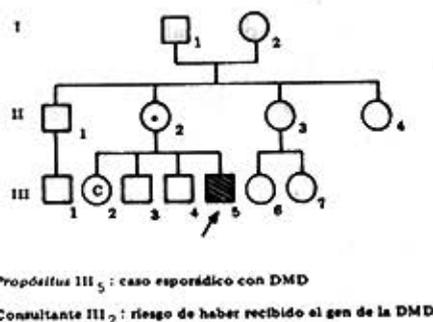


Figura 2. Familia B: JSG, HC 50868.

Tabla 2.

Probabilidades	II ₂ portadora	II ₂ no portadora
A priori	2/3	1/3
Condiciona	1/2 x 1/2 = 1/4	1
Unida	2/3 x 1/4 = 1/6	1/3 x 1 = 1/3
A posteriori	$\frac{1/6}{1/6 + 1/3} = 1/3$	$\frac{1/3}{1/6 + 1/3} = 2/3$

El riesgo de que III₂ reciba el gen de la DMD es, por lo tanto, 1/3 x 1/2 = 1/6. El riesgo disminuye de 2/3 x 1/2 = 1/3 (0,33) a 1/6 (0,16).

La información adicional en este caso es considerar que la madre de la consultante ha tenido 2 hijos sanos, lo cual disminuye su riesgo de ser portadora. Si ella es portadora, cada uno de sus hijos tiene una PT igual a 1/2, de no recibir el gen de la DMD (figura 3, tabla 3).

El riesgo de que un nuevo hijo de III₁ reciba el gen de la DMD es, por lo tanto, 1/3 x 1/2 = 1/6. El riesgo disminuye de 1/2 x 1/2 = 1/4 (0,25) a 1/6 (0,16).

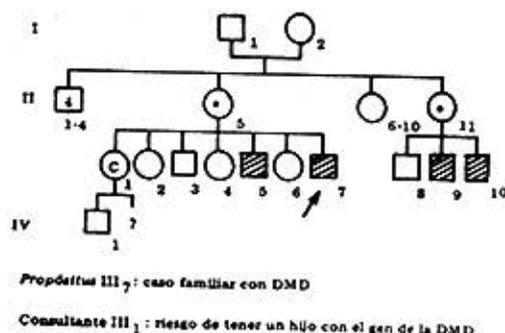


Figura 3. Familia C: JCG, HC 66270.

Tabla 3.

Probabilidades	III ₁ portadora	III ₁ no portadora
A priori	1/2	1/2
Condiciona	1/2	1
Unida	1/2 x 1/2 = 1/4	1/2 x 1 = 1/2
A posteriori	$\frac{1/4}{1/4 + 1/2} = 1/3$	2/3

En este caso, hay que considerar que II₅ es portadora genética conocida, pues ha tenido 2 hijos afectados, por lo que la consultante III₁ tendrá una PT de 1/2 de haber recibido el rasgo. La PC para III₁ de tener un hijo sano, si recibió el gen de la DMD, es también 1/2, por lo tanto, la probabilidad a posteriori (PP) para III₁ es 1/3 (figura 4).

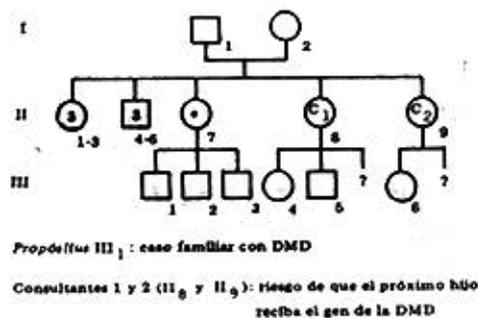


Figura 4. Familia D: PPD. HC 64364.

lo tanto, I₂ tendrá una PT de 2/3 de poseer el gen de la DMD y haberlo transmitido a su hija. Sobre esta base, puede entonces hallarse la PP para las consultantes II₈ y II₉ de ser a su vez portadoras y sus respectivos riesgos de tener hijos afectados (tabla 4-A y B).

Tabla 4-A.

Probabilidades	I ₂ portadora	I ₂ no portadora
A priori	2/3	1/3
Condicional*	$(1/2)^3 = 1/8$	1
Unida	$2/3 \times 1/8 = 1/12$	$1/3 \times 1 = 1/3$
A posteriori	$\frac{1/12}{1/12 + 1/3} = 1/5$	4/5

* La PC es la P que tiene I₂ de ser portadora si ha tenido 3 hijos sanos.

Tabla 4-B

Probabilidades	II ₈ portadora	II ₈ no portadora
A priori	$1/5 \times 1/2 = 1/10$	9/10
Condicional	1/2	1
Unida	$1/10 \times 1/2 = 1/20$	9/10
A posteriori	$\frac{1/20}{1/20 + 9/10} = 1/19$	18/19

El riesgo para la descendencia de II₈ será, por lo tanto, de $1/19 \times 1/2 = 1/38$. El riesgo disminuye de 1/6 (0,16) de acuerdo con la PT a 1/38 (0,026) al aplicar el TB.

En esta familia se puede también evaluar el riesgo de heterocigocidad para la segunda consultante II₉ que no tiene hijos varones, pero a la cual se le han realizado determinaciones de CPK (creatín-phospho-kinase) normales. Aunque los resultados son variables en los distintos laboratorios, se puede considerar que aproximadamente 1/3 de las portadoras genéticas presentan valores de CPK normales.² Sin embargo, debemos señalar que la tendencia en la actualidad es tomar como PC la frecuencia con la cual las portadoras genéticas que se encuentran en el mismo grupo de edad de la consultante presentaron ese valor de CPK en el laboratorio de referencia.^{5, 12} En nuestra familia, si partimos al igual que en el caso anterior de una PT de 1/10 para II₉, y si se considera como PC la probabilidad que tiene II₉ de ser portadora con valores de CPK normales (1/3), el cálculo del riesgo queda de la siguiente forma (tabla 5).

Tabla 5.

Probabilidades	II ₉ portadora	II ₉ no portadora
A priori	$1/5 \times 1/2 = 1/10$	9/10
Condicional	1/3	1
Unida	$1/10 \times 1/3 = 1/30$	9/10
A posteriori	$\frac{1/30}{1/30 + 6/10} = 1/28$	27/28

El riesgo para un nuevo hijo de II₉ de recibir el rasgo, es de $1/28 \times 1/2 = 1/56$. El riesgo disminuye de 1/6 (0,16) como resultado de la PT a 1/56 (0,017) al aplicar el TB.

En la tabla 6 se muestran los valores de las cifras de riesgo a priori y a posteriori, para que la descendencia de las consultantes reciba el gen de la DMD.

Como se observa en todos los casos, las cifras de riesgo disminuyeron al evaluar la información adicional por el TB.

La evaluación de los riesgos de recurrencia mediante la aplicación del TB, si bien más precisa que el simple cálculo del riesgo teórico, no es exacta, y existen todavía discrepancias entre los diferentes autores a la hora de considerar los valores de la PC. Los progresos recientes en la aplicación de las técnicas del DNA-recombinante a los trastornos neurológicos hereditarios¹³ y más específicamente el nivel de investigación alcanzado para las distrofias musculares ligadas al X,¹⁴⁻¹⁶ resultan muy prometedores en este sentido, y muy probablemente en un futuro próximo harán innecesarios estos métodos estadísticos indirectos para la apreciación del riesgo genético. No obstante, mientras estas técnicas no estén al alcance de un centro determinado, los métodos bayesianos constituyen la herramienta más útil para un adecuado asesoramiento genético a las familias afectadas con estos trastornos.

Tabla 6.

Familia	Consultante	Riesgo a priori	Riesgo a posteriori
A	II ₉	1/3	1/4
B	III ₄	1/3*	1/6*
C	III ₁	1/4	1/6
	II ₈	1/6	1/38
D	II ₉	1/6	1/56

* Riesgo para III₂.

SUMMARY

Gayol, L. et al.: *Bayes' theorem and calculation of genealogic risk in Duchenne muscular dystrophy (DMD)*.

Four different situations corresponding to equal number of families with children presenting Duchenne muscular dystrophy (DMD) are analyzed at the Institute of Neurology and Neurosurgery, Havana City, in order to explain practical value of applying Bayes' theorem (BT) for the calculation of genetic risk in this disease. Decreased empiric risk figures are observed in all the cases, therefore importance and usefulness of bayesian methods for the evaluation of additional information derived from the genealogic tree and laboratory investigations is demonstrated.

RÉSUMÉ

Gayol, L. et al.: *Théorème de Bayes et calcul du risque génétique dans la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD)*.

Il est analysé 4 situations différentes au sein du même nombre de familles, présentant des enfants atteints de dystrophie musculaire de Duchenne (DMD), traités dans l'Institut de Neurologie et de Neurochirurgie, de La Havane-Ville, afin d'illustrer la valeur pratique de l'application du théorème de Bayes (TB) dans le calcul du risque génétique dans cette maladie. Dans tous les cas, les chiffres de risque empirique diminuent, ce qui démontre l'importance et l'utilité des méthodes bayésiennes dans l'évaluation de l'information additionnelle dérivée de l'arbre généalogique et des recherches de laboratoire.

BIBLIOGRAFIA

1. McKusick, V. A.: Mendelian Inheritance in Man. 6th ed., The John Hopkins University Press, Baltimore and London, 1983. P. 1076.
2. Walton, J. N.; D. Gardner-Medwin: Progressive Muscular Dystrophy and the Myotonic Disorder. In: Walton J. N., Disorder of Voluntary Muscle. 3rd ed., Churchill Livingstone Edinburgh London and New York, 1974. P. 567.
3. Witkowski, R.; O. Prokop: Genetic erblicher Syndrome und Mibbildungen. Vol. 1, 3rd ed., Akademie Verlag, Berlin, 1983. P. 614.
4. Zatz, M.: Diagnóstico, detección de portador y consejo genético en las distrofias musculares. Clin Ped Norteam Vol. 3, Genética Médica, Ed. Interamericana, México, 1978. P. 561.
5. Emery, A. E. H.; D. L. Rimoin: Principles and Practice of Medicine Genetics. Vol. 1, Churchill Livingstone Edinburgh London Melbourne and New York, 1983. P. 392.
6. Thompson, J. S.; M. W. Thompson: Genética Médica. 2da ed., Ed. Salvat S.A., Barcelona, 1975. P. 348.
7. Fuhrmann, W.; F. Vogel: Genetische Familienberatung. 3rd ed., Springer-Verlag Berlin Heidelberg, New York, 1982. P. 53.
8. Vogel, F.; A. G. Motulsky: Human Genetics. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 1979. P. 594.
9. Murphy, E. A.; G. S. Mutalik: The application of Bayesian methods in genetic counseling. Hum Hered 19: 126, 1969.
10. Yasuda, N.; K. Kondo: No sex difference in mutation rates of Duchenne muscular dystrophy. J Med Genet 17: 106, 1980.
11. Haldane, J. B. S.: Tomado de (7).
12. Spiegler, A. et al.: Altersabhängigkeit der NAC-aktivierten Serum-Kreatinkinase (SCK) und ihre Bedeutung zur Carrierdiagnostik bei progressiver Muskeldystrophie vom Typ Duchenne. Wis: Ztschr. Friedrich-Schiller-Univ. Jena, Math.- Naturwiss. R., 32. Jg., Vol. 4/5, 1983. P. 697.
13. Rosenberg, R. N.: Molecular genetics, recombinant DNA techniques, and genetic neurological disease. Ann Neurol 15: 511, 1984.
14. Harper, P. S. et al.: The use of linked DNA polymorphism for genotype prediction in families with Duchenne muscular dystrophy. J Med Genet 20: 252, 1984.

15. *Housman, D.*: Cloning in on the gene for Duchenne's muscular dystrophy. *Trends in Neurosciences* 6: 115, 1983.
16. *Kingston, H. M. et al.*: Genetic linkage between Becker muscular dystrophy and a polymorphic DNA sequence on the short arm of the X chromosome. *J Med Genet* 20: 255, 1983.

Recibido: 27 de febrero de 1985. Aprobado: 11 de mayo de 1985.

Dr. *Luis Gayol*. Instituto de Neurología y Neurocirugía. Calle 29 y D, Vedado, Ciudad de La Habana, Cuba.

Próxima aparición..

CANCER DE PULMON

ESTUDIO ULTRAESTRUCTURAL DEL LOBULO TEMPORAL EN LA ESQUIZOFRENIA.
SEGUNDO MESA CASTILLO

PSICOTERAPIA

Editorial Ciencias Médicas

EDITORIAL CIENCIAS MEDICAS

USTED

Podrá adquirirlo próximamente en la red de ventas de libros de Medicina del Ministerio de Cultura.

REVISTA COR et VASA

PARA LA INVESTIGACION
CARDIOVASCULAR

Se publica en Praga como órgano representativo y conjunto de los cardiólogos de Checoslovaquia, URSS, RDA, Polonia, Bulgaria, Cuba, Hungría y Rumania y ya arriba a su vigésimo segundo aniversario de existencia.

COR et VASA publica artículos del campo de la cardiología y la angiología (patogénesis, diagnóstico clínico, epidemiología, prevención y tratamiento de las enfermedades cardiovasculares), la fisiología y fisiopatología del sistema cardiovascular, los problemas relacionados con la cirugía cardíaca, así como los métodos y técnicas de tratamiento e investigación.

Esta revista se publica 6 veces al año, en 2 ediciones. Una edición aparece en inglés, con artículos en francés o alemán, y otra edición en idioma ruso.

Usted puede suscribirse en el Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas, en Ciudad de La Habana o en los centros provinciales. El precio de la suscripción anual es de \$12.00. Podrá suscribirse por la cantidad de números que usted desee.

COR et
VASA

COR et COR et COR et
VASA VASA VASA