

DIAGNOSTICO PRENATAL DE LA FIBROSIS QUISTICA EN CUBA

CENTRO NACIONAL DE GENETICA MEDICA. INSTITUTO SUPERIOR DE CIENCIAS MEDICAS DE LA HABANA

DEPARTAMENTO PROVINCIAL DE GENETICA, HOSPITAL GINECOOBSTETRICO "RAMON GONZALEZ CORO"

Lic. Leonardo Dávila, Dra. Lidia Rodríguez,** Dr. Orlando Zaldivar,*** Dr. José Oliva,**** Dra. Alicia Martínez***** y Dr. Luis Heredero******

Se informa que el diagnóstico prenatal (DP) fue realizado a 7 embarazadas con un riesgo de 1 a 4 de tener un niño con fibrosis quística. Se destaca que el criterio para determinar los fetos afectados se basó en los resultados de la actividad de la fosfatasa alcalina total y en presencia de sus inhibidores L-fenilalanina y L-homoarginina, así como también se establecen los valores de actividad de la glutamyltranspeptidasa; estas determinaciones se realizaron en el líquido amniótico, en la semana 18 del embarazo. Se señala que en los ensayos bioquímicos en el líquido amniótico presentaron valores normales 5 embarazadas. En los 2 casos restantes se observó deficiencia de actividad de fosfatasa alcalina total y con el inhibidor fenilalanina, así como deficiencia de glutamyltranspeptidasa. En ambos casos se interrumpió el embarazo. Los 2 casos presentaron íleo meconial.

INTRODUCCION

La fibrosis quística (FQ) del páncreas o mucoviscidosis es una enfermedad grave caracterizada por un gran polimorfismo clínico con un patrón de herencia autosómico recesivo, que implica un alto riesgo de recurrencia (25 %) en la pareja que ha tenido un niño afectado.

-
- * Licenciado en Bioquímica. Aspirante a Investigador.
 - ** Especialista de I Grado en Genética Clínica. Asistente.
 - *** Especialista de I Grado en Ginecoobstetricia.
 - **** Especialista de II Grado en Ginecoobstetricia. Profesor Titular.
 - ***** Residente en Genética Clínica.
 - ***** Candidato a Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de I Grado en Genética Clínica. Profesor Auxiliar.

En Cuba los primeros estudios se realizaron en 1970, cuando se reportaron 7 casos de niños afectados.¹

En un estudio previo de incidencia realizado en nuestro país a 22 790 recién nacidos, se detectó una prevalencia de enfermos de 1 cada 4 558, lo que permitió calcular en el 2.9 el tanto por ciento de ² portadores, y esperar cada año el nacimiento de 35 a 110 niños afectados.

Como aún no se conoce el defecto bioquímico básico que produce la enfermedad, no ha sido posible la detección de portadores sanos y sigue siendo aún la principal forma de prevención de esta enfermedad, el asesoramiento genético y más recientemente los intentos de establecer métodos confiables para el DPC.

Publicaciones científicas recientes han reportado con este fin, la medición de enzimas y otras proteínas presentes en el líquido amniótico cuyos valores pueden discriminar el feto normal del afectado.^{3,4}

Presentamos los resultados de los primeros diagnósticos realizados en Cuba por la determinación en el líquido amniótico, de la fosfatasa alcalina (FA) y la γ -glutamyltranspeptidasa (γ -GT), enzimas intestinales del feto que disminuyen su actividad cuando el feto está afectado.

MATERIAL Y METODO

Se analizaron 456 líquidos amnióticos de gestantes en edades gestacionales entre 16 y 19 semanas; dichas muestras se obtuvieron para análisis cromosómicos, por avanzada edad materna o determinación de alfafetoproteína (AFP) elevada, conservados a -20°C , en los cuales se estudiaron los valores en nuestra población.

El líquido obtenido por amniocentesis transabdominal en las semanas 18 y 19 de edad gestacional en parejas de alto riesgo -niños previos con antecedentes de FQ- fue de los casos remitidos a la Consulta de Asesoramiento Genético Prenatal de Ciudad de La Habana.

En dicha muestra se determinó:

- La actividad enzimática de la fosfatasa alcalina total y con sus inhibidores (L-fenilalanina y L-homoarginina) expresados en UI y tanto por ciento respectivamente, con la utilización de la técnica descrita por Muller et al en 1985, y el Kit comercial de Merkotest; las muestras se leyeron a $\lambda = 405 \text{ nm}$.
- La γ -GT usando el Kit comercial de la Boehringer Mannheim, leídas a $\lambda = 415 \text{ nm}$, mediante el método cinético.

Todas las mediciones se hicieron con un espectrofotómetro (Pye PU 8610 UV/Vis Philips).

Los líquidos amnióticos de los 3 primeros casos se enviaron al Prenatal Biology Research Unit, INSERM U.73, París, Francia, donde se comprobaron nuestros resultados.

RESULTADOS

Nuestro trabajo estuvo encaminado primeramente hacia la determinación de la actividad enzimática en gestantes comprendidas entre las semanas 16 y 19.

Los valores obtenidos de FA total y γ -GT en el líquido amniótico, se expresan en unidades internacionales por litro (UI/L), como se observa en la tabla 1. En ésta podemos apreciar que para FA total oscilan entre 2.78 y 2.87 y para γ -GT van desde 296.7 a 434.2 en dependencia de la edad gestacional.

TABLA 1. Valores promedios de la actividad enzimática de FA total y γ -GT según edad gestacional EG

Edad gestacional	No. de muestra	Valor de la actividad de FA total (UI/L)	Valor de la actividad de γ -GT (UI/L)
16	102	2.81	434.2
17	124	2.86	355.4
18	130	2.78	306
19	100	2.87	296.7

El tanto por ciento de actividad enzimática de la FA (isoenzimas)₅ según la edad gestacional, es similar a los reportados por Muller et al. Estos resultados aparecen en la tabla 2, donde se puede comprobar la similitud entre las edades gestacionales.

TABLA 2. Tanto por ciento de actividad enzimática de la FA con sus inhibidores según la edad gestacional

Edad gestacional	Tanto por ciento de actividad de la FA (5 mmL-fenilalanina)	Tanto por ciento de actividad de FA (10 mmL-homoarginina)
16	45.2 --- 54.8	80.2 --- 89.92
17	44.9 --- 54.9	80.1 --- 90.1
18	45.1 --- 55.2	79.9 --- 89.9
19	45.2 --- 55.1	80.2 --- 91.1

Apoyados en los resultados anteriormente señalados comenzamos a realizar los diagnósticos prenatales. Estos se muestran detalladamente en la tabla 3, en la cual se aprecian los valores y tanto por ciento de actividad enzimática de FA (isoenzimas), y la γ -GT, de los 8 casos analizados, de los cuales 6 presentaron valores de actividad normales y 2 alterados.

TABLA 3. Valores y tanto por ciento de actividad enzimática de FA y γ -GT de los diagnósticos prenatales. (Semana 18)

Pareja de riesgo	Valores de actividad enzimática (UI/L)						Conclusiones
	FA Total	5 mm de Fenilalanina	%	10 mm de homoarginina	%	γ -GT	
Caso 1	2.65	1.2	44	2.2	84	479.4	Normal
Caso 2	0.99	0.79	80	0.32	32	73.1	Alterado
Caso 3	2.13	1.14	53	2.0	93	311.5	Normal
Caso 4	1.08	0.92	85	0.45	42	89.4	Alterado
Caso 5	4.2	1.84	43	3.18	76	276.3	Normal*
Caso 6	2.9	1.4	25	2.4	76	552	Normal*
Caso 7	2.83	1.6	56	2.2	77	561	Normal*
Caso 8	3.3	1.59	48	2.6	78	298.1	Normal*

* Embarazo en curso.

En las figuras 1 y 2 se muestran los valores de actividad de FA obtenidos para las edades gestacionales de 16 a 19 semanas, así como también, los valores de cada uno de los casos estudiados; para estos últimos podemos señalar que únicamente se analizó en la semana 18 del embarazo.

Las figuras 3 y 4 muestran los valores de actividad de GT obtenidos para cada caso de los estudiados en el DP sólo en la semana 18.

Por su parte las figuras 5 y 6 muestran el tanto por ciento de actividad de FA con sus inhibidores para cada una de las edades gestacionales analizadas y para los casos a los cuales se les realizó el diagnóstico en la semana 18.

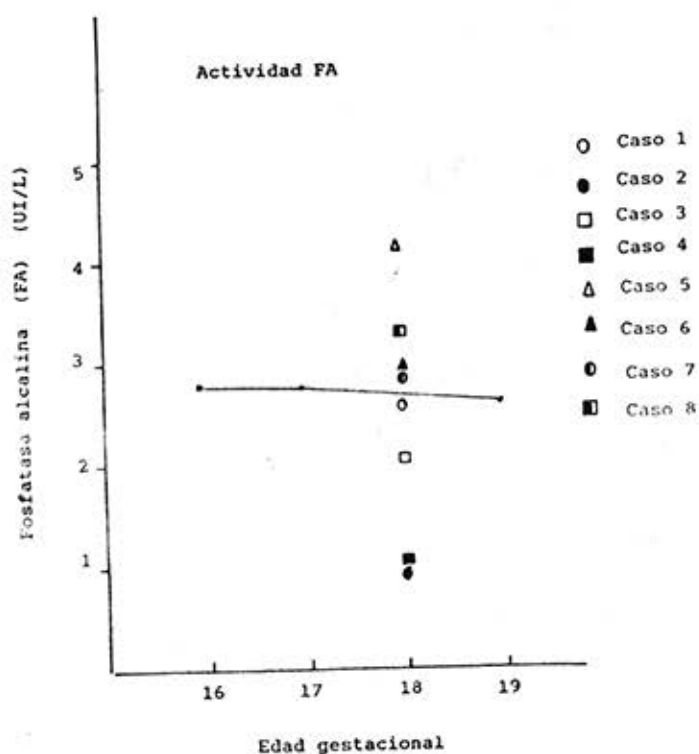


FIGURA 1. Curva de valores de actividad FA, en relación con la edad gestacional para cada caso.

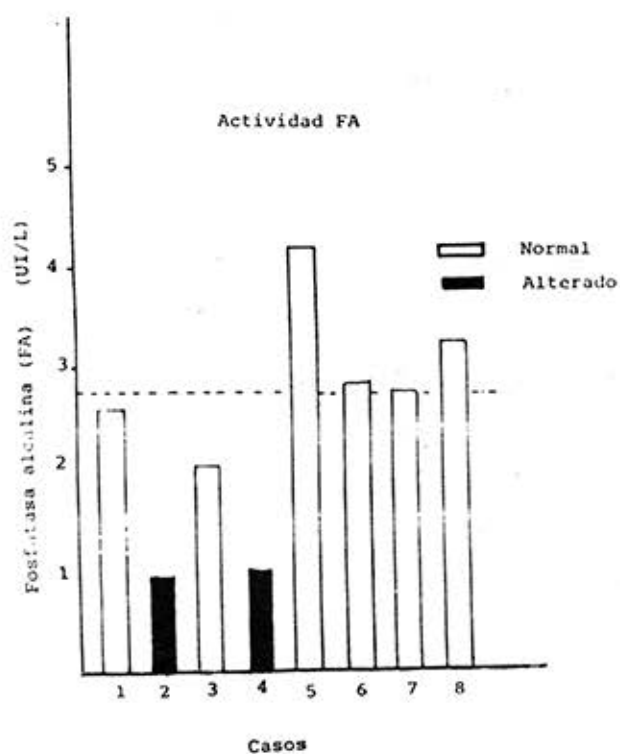


FIGURA 2. Valores individuales de actividad FA para cada caso a una edad gestacional de 18 semanas.

FIGURA 3. Curva de valores de actividad α -GT, en relación con la edad gestacional para cada caso.

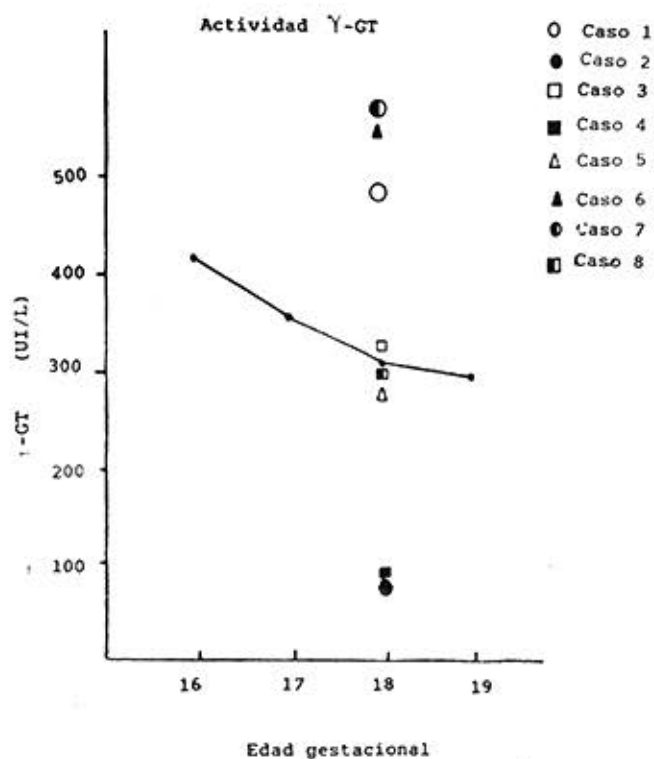
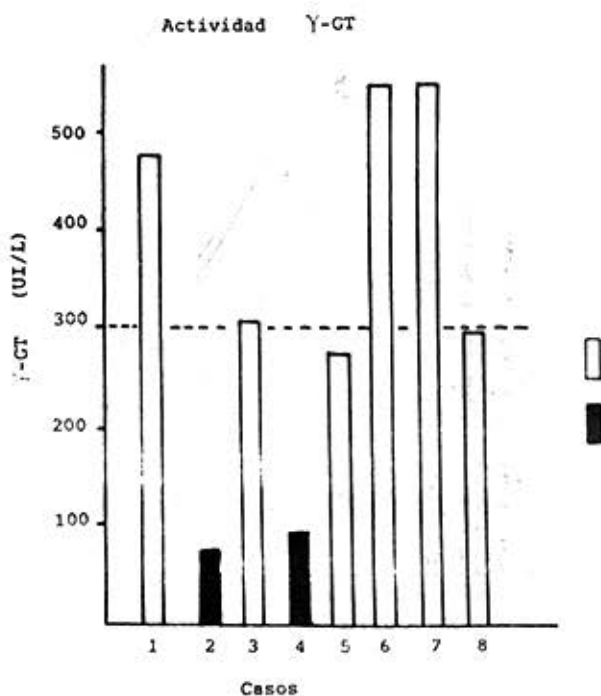


FIGURA 4. Valores individuales de actividad α -GT para cada caso a una edad gestacional de 18 semanas.



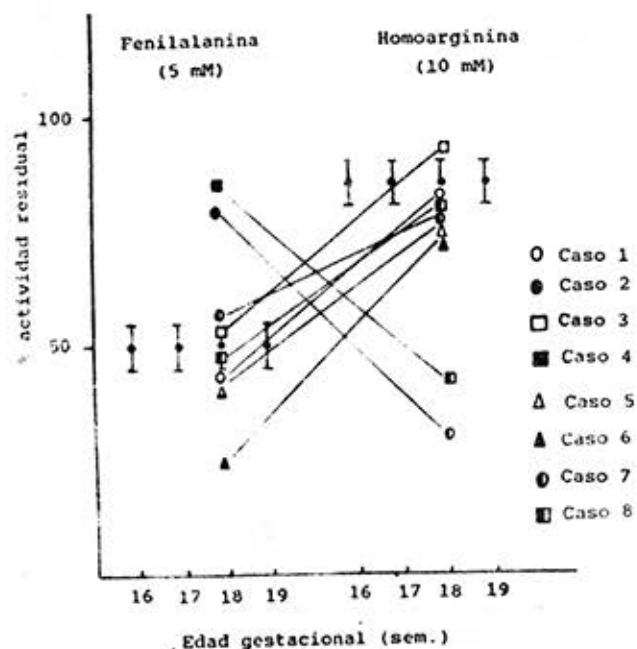


FIGURA 5. Curva de valores de actividad residual con inhibidores en relación con la edad gestacional para cada caso.

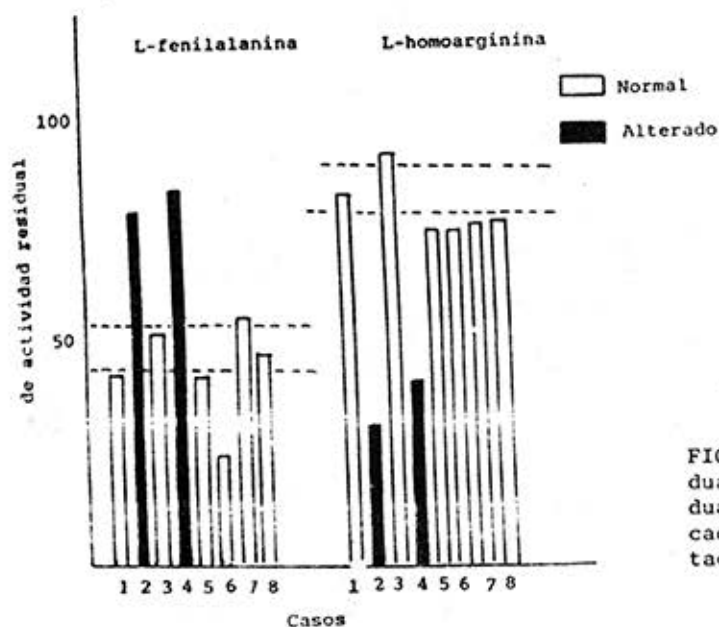


FIGURA 6. Valores individuales de actividad residual con inhibidores para cada caso a una edad gestacional de 18 semanas.

DISCUSION

Uno de los métodos que se empleó para obtener el DP de la FQ consistió en la determinación de actividades enzimáticas de FA total y sus isoenzimas, así como en la determinación de la enzima γ -GT.

El método utilizado por nuestro laboratorio para la determinación de esta enfermedad congénita es sensible para ambas enzimas.⁶ Es notable⁷ expresar que dicho método tiene una predicción correcta del 96,5 %. aspecto interesante que debe tenerse en cuenta en el momento de la aplicación de este método.

Algo imprescindible a la hora de realizar este diagnóstico, es la correcta interpretación de los resultados, pues es de vital importancia analizar los valores y tanto por ciento de actividad para ambas enzimas.

De existir valores anormales de las isoenzimas de FA, deben existir valores anormales de γ -GT para tener seguridad diagnóstica.

En nuestro laboratorio se realizaron 8 DPC de los cuales 2 presentaban valores alterados en ambas enzimas. Estos resultados fueron planteados a las parejas en cuestión, por lo que decidieron éstas la interrupción del embarazo. Posteriormente al analizar los fetos, se observó en ambos la presencia de íleo meconial.

Por otra parte, de los 6 casos donde los valores de actividad fueron normales, 2 de ellos han concluido su embarazo; en ambos, a los niños nacidos se les determinó electrolitos en sudor, con resultados normales. Otras 4 pacientes continúan su embarazo.

Las determinaciones de actividad enzimática de FA, sus isoenzimas y γ -GT, se les realizó a todos los casos a las 18 semanas, solamente, a causa de que en esta semana⁵ del embarazo los valores de actividad para ambas enzimas son más confiables.

Agradecimientos

Reconocemos la ayuda brindada por J. Boué y A. Boué, del Prenatal Biology Research Unit, INSERM U.73, Paris, Francia, por verificar nuestros resultados.

SUMMARY

DP perinatal diagnosis was performed to seven pregnant women with risk (1:4) of giving birth a child with cystic fibrosis. Criterium to determine affected fetuses was based on results of total alkaline phosphatase and in presence of its inhibitors: L-phenylalanine and L-homoarginine; values of glutamyltranspeptidase activity are also established. Such determinations were performed in the amniotic fluid at the 19th week of pregnancy. Five pregnant women presented normal values at the biochemical assays; in the other two pregnant deficiency of total alkaline phosphatase and with phenylalanine inhibitor was observed, as well as deficiency of glutamyltranspeptidase. In both cases pregnancy was interrupted and in both cases meconium ileus occurred.

RESUME

On a réalisé le diagnostic anténatal chez 7 femmes enceintes présentant un risque de 1 sur 4 d'avoir un enfant porteur d'une fibrose kystique. Le critère pour déterminer quels étaient les fœtus touchés s'est basé sur les résultats de l'activité de la phosphatase alcaline totale et en présence de ses inhibiteurs L-phénylalanine et L-homoarginine. En outre, on établit les valeurs d'activité de la glutamyltranspeptidase. Ces déterminations ont été faites sur le liquide amniotique et pendant la 19^e semaine de la grossesse. Les essais biochimiques réalisés sur le liquide amniotique ont montré des valeurs normales chez 5 femmes enceintes. Dans les 2 autres cas on a observé un déficit dans l'activité de phosphatase alcaline totale et avec l'inhibiteur phénylalanine, ainsi qu'un déficit de glutamyltranspeptidase. Dans les 2 cas on a pratiqué l'interruption de la grossesse et les 2 ont présenté iléus méconial.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. ROJO, N.: Enfermedad Fibroquística del Páncreas. Informe de 7 casos. Rev Cubana Pediatr 42: 4, 1970.
2. GUERRA, D. ET AL.: Estudio Genético y Epidemiológico de la Fibrosis Quística en Cuba (Tesis de Candidatura). 1986.
3. CARNARNS, N.; C. GOZDEN: Microvillar peptidase Activity in amniotic fluid; possible use in the prenatal diagnosis of cystic fibrosis. Lancet I 329-331, 1983.
4. BROCK, D. J.: Amniotic fluids alkaline phosphatase isoenzymes in early prenatal diagnosis of cystic fibrosis. Lancet II 941-943, 1983.
5. MULLER, F. ET AL.: Prenatal diagnosis of cystic fibrosis I. Prospective study of J' pregnancies. Prenat Diagn 5: 97-108, 1985.
6. BROCK, D. J.; D. BEDGOOD; C. HAYWARD: Prenatal diagnosis of cystic fibrosis by assay of amniotic fluid microvillar enzymes. Hum Genet 65, 248-251, 1984.
7. MULIVOR, R. A. ET AL.: Analysis of fetal intestinal enzymes in amniotic fluid for the Prenatal Diagnosis of Cystic Fibrosis. 1986.

Recibido: 16 de marzo de 1988. Aprobado: 20 de abril de 1988.

Lic. Leonardo Dávila. Centro Nacional de Genética Médica. Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana, calle 146 y avenida 31, municipio Playa, Ciudad de La Habana, Cuba.