DIMYGEN

DIAGNÓSTICOS MOLECULARES Y GENÉTICOS

ESTUDIOS
Y
ENFERMEDADES

Calle 78 No. 578 entre 13-1 y 128 Residencial Pensiones.

Mérida, Yucatán, México. Telefono: (999) 987 54 66. Celular: (9991) 97 62 83

ÍNDICE

ANEMIA DE CÉLULAS FALCIFORMES	3
ENFERMEDAD DE HUNTINGTON	5
LEUCEMIA AGUDA	10
PAPILOMA VIRUS HUMANO	12
SÍNDROME DE ANGELMAN	19
TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA	25
ATROFIA MUSCULAR ESPINAL	27
EXTRACCIÓN DE ADN	31
LEUCEMIA GRANULOCÍTICA CRÓNICA	32
FUNDAMENTOS DEL ESTUDIO MOLECULAR DE ADN EN LA ASIGNACIÓN/EXCLUSIÓN DE PATERNIDAD.	34
SÍNDROME DE RETT	36
CARIOTIPO	38
FIBROSIS QUÍSTICA	40
LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA	43
PRADER WILLI	45
SÍNDROME DE WERDING-HOFFMAN	49
DELECCIÓN 22q	51
GALACTOSEMIA	52
Mycobacterium tuberculosis INSERCIÓN IS6110	*53*
RIESGO A OSTEOPOROSIS	60
SÍNDROME DE X-FRÁGIL	61
DISTROFIA MUCUSCULAR DE DUCHENNE	63
LEUCEMIA	67
OLIGOSPERMIA O AZOSPERMIA	73
RIESGO CARDIOVASCULAR	74
TOXOPLASMA	75

ANEMIA DE CÉLULAS FALCIFORMES

También llamada “Anemia Drepanocítica”, es una enfermedad que se transmite de padres a hijos y en la cual los glóbulos rojos presentan una forma semilunar anormal. La hemoglobina es una proteína dentro de los glóbulos rojos que transporta el oxígeno. La anemia depranocítica es causada por un tipo anormal de hemoglobina llamada *hemoglobina S*, la cual distorsiona la forma de los glóbulos rojos, especialmente cuando están expuestos a bajos niveles de oxígeno.

Los glóbulos rojos distorsionados tienen formas similares a media luna o a una hoz. Estas células frágiles en forma de hoz llevan menos oxígeno a los tejidos corporales e igualmente se pueden atorar más fácilmente en pequeños vasos sanguíneos y romperse en pedazos que interrumpen el flujo sanguíneo saludable.

La anemia drepanocítica se hereda de ambos padres. Este tipo de anemia es mucho más común en personas de ascendencia africana o mediterránea y también se observa en personas de Centro y Suramérica, el Caribe y el Medio Oriente.

Alguien que herede el gen de la hemoglobina S de uno de los padres y hemoglobina normal (A) del otro padre tendrá el rasgo depranocítico. Las personas con este rasgo no tienen los síntomas de la anemia drepanocítica verdadera, los cuales por lo general no ocurren hasta la edad de 4 meses de edad. Casi todos los pacientes con anemia drepanocítica tienen episodios dolorosos (crisis) que pueden durar de horas a días. Estas crisis pueden afectar los huesos de la espalda, los huesos largos y el tórax. Algunos pacientes tienen un episodio con intervalos de unos cuantos años, mientras que otros tienen muchos episodios por año. Estas crisis pueden ser tan graves que requieren hospitalización. Los síntomas comunes abarcan:

a) Ataques de dolor abdominal
b) Dolor óseo
c) Jadeo
d) Retraso en el crecimiento y en la pubertad
e) Fatiga
f) Fiebre
g) Palidez

h) Frecuencia cardíaca rápida
i) Úlceras en la parte inferior de las piernas (en adolescentes y adultos)
j) Color amarillento de los ojos y la piel (ictericia)
k) Dolor torácico
l) Sed excesiva
m) Micción frecuente
n) Erección dolorosa y prolongada (priapismo que ocurre en el 10 al 40% de los hombres con la enfermedad)
o) Visión deficiente/ceguera
p) Accidentes cerebrovasculares
q) Úlceras cutáneas

ENFERMEDAD DE HUNTINGTON

La enfermedad de Huntington (HD) es resultado de una degeneración genética programada de las células cerebrales, en ciertas áreas del cerebro. Esta degeneración causa movimientos incontrolables, perdida de facultades intelectuales y disturbios emocionales. HD es una enfermedad familiar, de manera autonómica dominante y afecta a 1:10,000 individuos. Una persona que ha heredado el gen HD tarde o temprano desarrollará la enfermedad, la velocidad en el progreso y la edad a la que comienza, varía de persona a persona. En la actualidad, no existe manera de detener o dar marcha atrás con el curso de la HD.

Signos y Síntomas.

El cuadro clínico de la enfermedad presenta los siguientes signos y síntomas:

Primeros Síntomas.

- Cambios de ánimo.
- Depresión
- Irritabilidad
- Problemas para manejar
- Dificultad en aprender nuevas cosas, recordar hechos o tomar decisiones.
- Conforme la enfermedad vaya progresando la concentración y las tareas intelectuales aumentan en dificultad y el paciente tal vez tenga dificultad para alimentarse él mismo y para tragar.

Problemas de Comunicación.

- Disartria → debilidad muscular, lentitud, falta de coordinación en los labios, lengua, garganta y quijada.
- Apraxia → Interrupción en la programación y secuencia de los movimientos musculares para hablar.
- Disminución en el control de la velocidad → Hablar muy rápido o muy despacio.
- Calidad pobre de voz → ronco/chillón, soplido, volumen muy bajo o muy alto.
- Discordancia de respiración con la voz.
- Dificultad para encontrar las palabras.
- Pronunciación de poco alcance (sólo responden con una o dos palabras)
- Mala articulación (Pronunciación incorrecta de sonidos)
- Falta de iniciación (inhabilidad para iniciar una conversación)

- Perseverancia → la persona se que trabada en ciertas palabras o frases, repitiéndolas frecuentemente y en momentos inapropiados.
- Ecolialia → la persona repite una y otra vez lo que ya le acaban de decir)
- Dificultas en monitorear habilidades pragmáticas → Capacidad reducida en mantener una temática o cambiar temáticas de manera apropiada.
- Inhabilidad para hablar.
- Tartamudear → Dificultad en empezar una palabra o frase, con repetición de sonidos.
- Dificultad en entender información
- Dificultad para leer o escribir.

Problemas Cognitivos.

- Memoria inmediata y a corto plazo reducida (la memoria a largo plazo normalmente queda intacta)
- Escasa capacidad de razonar y juzgar.
- Habilidad reducida para resolver problemas.
- Dificultad en secuenciar y organizar ideas.
- Problemas de concentración, gran capacidad de distracción.
- Habilidad disminuida para aprender nuevas cosas.
- Problemas con números y razonamientos matemáticos.

Genética.

El gen HD codifica una proteína llamada Huntingtina, La función de esta proteína todavía no se sabe, pero es probable que juegue un papel importante en las células nerviosas. La mutación consiste en la repetición masiva anormal de un trinucleótido repetido CAG localizado en el extremo 5' en 4p16.3 del gen IT15. El repetido es polimórfico en la población normal, variando entre 8 y 36 unidades en el cromosoma normal, pero una expansión desde 37 copias en el cromosoma HD conduce a la codificación de una Proteína Huntingtina alongada que altera la función normal de las células nerviosas en ciertas partes del cerebro que al final produce su muerte. La disfunción y pérdida de células nerviosas causa los signos y síntomas de la Enfermedad de Huntington.

Análisis Genético Molecular.

Tamaño de los Alelos

- **Alelos Normales**: 26 repetidos o menos.
- **Alelos Intermedios:** 27-35 CAG repetidos. Un individio con alelos en este rango No tiene riesgo de desarrollar síntomas de HD, pero tal vez esté en riesgo de tener un hijo con un alelo de rango anormal (Goldberg et al 1993). Alelos en este rango tienen "alelos normales mutables" (Potter et al 2004)
  - El riesgo de que un hijo herede un "alelo mutante" de alguno de sus padres con un alelo intermedio, depende de una gran variedad de factores, incluyendo el sexo del padre que transmite el alelo (la conversión de un alelo intermedio a un alelo mutante es el resultado de una expansión CAG que solamente se ha observado cuando el padre es el que contribuye con el alelo), la secuencia de ADN que rodea la expansión CAG y el tamaño del alelo.
  - Este riesgo ha sido estimado del 6-10% para los CAG de 35 repetidos (Chong et al 1997) Los anteriores estimados para las expansiones de los alelos entre 28-34 CAG repetidos son menores.
- **Alelos Mutantes:** Alelos con 36 o más CAG repetidosson observados en individuos con HD.
  - **Alelos de Penetrancia Reducida:** 36-39 CAG repetidos. Un individuo con un alelo en este rango puede o no desarrollar los síntomas de HD durante su vida (Rubinsztein et al 1996, McNeil et al 1997, Brinkman et al 1997, Langbehn t al 2004).
  - **Alelos de Penetrancia Completa:** 40 o más repetidos. Los alelos con este tamaño son asociados con el desarrollo de HD.

Probabilidades de la Herencia para la Enfermedad de Huntington:

Probabilidad Total de Herencia:

Del 1 al 3% de los individuos con HD, no se reporta historia familiar de HD. Cada niño de un papá con HD tiene un 50% de probabilidades de heredar el gen HD. Si el niño(a) no hereda el gen HD, el o ella no desarrollará la enfermedad y no puede transmitirla a las siguientes generaciones.

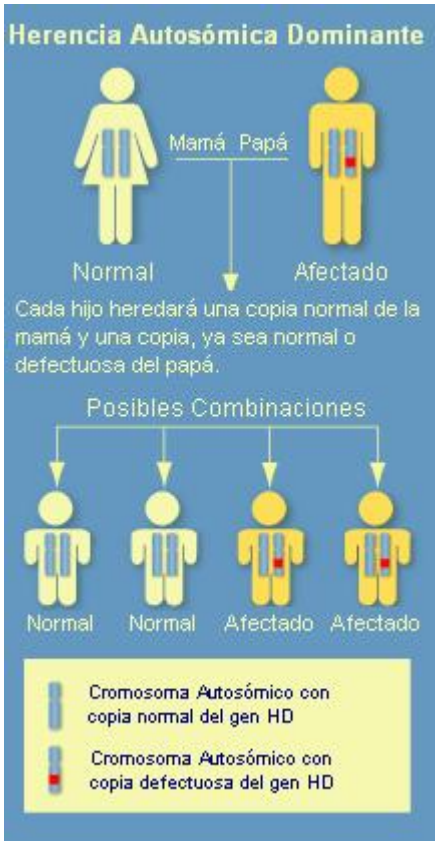


Figura 1. Esquema de herencia autosómica dominante del gen HD

- *Probabilidad de que hermanos de un niño(a)* con HD, herede la enfermedad: Normalmente es el 50% para las enfermedades autosómicas dominantes.
- *Probabilidad Total de herencia a través de la madre*: Normalmente es el 50% para las enfermedades autosómicas dominantes.
- *Probabilidad Total de Herencia a Través del Padre:* Normalmente es el 50% para las enfermedades autosómicas dominantes.
- *Probabilidad de Herencia Padre-Hijo*: Normalmente es el 50% para las enfermedades autosómicas dominantes.
- *Probabilidad de Herencia Madre-Hija*: Normalmente es el 50% para las enfermedades autosómicas dominantes.
- *Probabilidad de Herencia Padre-Hija*: Normalmente es el 50% para las enfermedades autosómicas dominantes.
- *Probabilidad de herencia de dos padres enfermos*: Normalmente es el 75% (50% enfermedad, 25% dominante doble) para las enfermedades autosómicas dominantes.

- **Portadores Genéticos de Enfermedad de Huntington.**
- *Probabilidad de que los hijos se convierta en Portadores Genéticos*: 0%; No existen portadores para enfermedades autosómicas dominantes.

Existe una correlación inversa entre el tamaño de repetido CAG y la edad en la que inician los síntomas, especialmente cuando el repetido es mayor a 50.

El descubrimiento del defecto molecular que causa el HD, permite llevar a cabo un diagnóstico pre-sintomático de la enfermedad por medio de la medición del número de repetidos CAG en el ADN de una persona con riesgo.

LEUCEMIA AGUDA

La leucemia es una enfermedad que consiste en la multiplicación incontrolada de determinado tipo de célula en la sangre. La sangre es un tejido más del cuerpo humano, que se encuentra en estado líquido precisamente por la importantísima función que tiene de servir de vía de comunicación y de transporte de todas las sustancias necesarias para mantener abastecidos y en correcto funcionamiento todos nuestros órganos. Las células que componen nuestra sangre son básicamente:

1. *Glóbulos rojos, hematíes o eritrocitos*: son como bolsitas llenas de una proteína llamada hemoglobina que tiene como misión transportar el oxígeno a todas las células del organismo.
2. *Glóbulos blancos o leucocitos*: a este grupo pertenecen todas aquellas células encargadas de defendernos de los agentes extraños que pueden lesionar nuestros tejidos, como son los virus y las bacterias, entre otros, cuando encuentran ocasión de infectarnos. En este grupo están, por ejemplo, los granulocitos (clasificables en neutrófilos, basófilos y eosinófilos), los monocitos y los linfocitos básicamente.
3. *Plaquetas*: son como losetas o ladrillos encargadas de taponar las roturas que pueda haber en los vasos sanguíneos y por las cuales se escaparía la sangre. Son imprescindibles para que se lleve a cabo el proceso completo de la coagulación y evitar con ello que nos desangremos cuando sufrimos heridas.

Todas estas células nacen en la médula ósea, que es el gran órgano productor de células sanguíneas y que se encuentra dentro de los huesos del tronco en un adulto sano. Estas células tienen una vida limitada, por lo que existe una continua renovación de las mismas por el organismo y es preciso que se produzcan diariamente cientos de miles para que no surjan la anemia, la leucopenia (déficit de glóbulos blancos) o la trombocitopenia (déficit de plaquetas).

La leucemia aguda es una enfermedad de la médula ósea que consiste en una multiplicación rápida y descontrolada de leucocitos malignos, muy inmaduros, llamados *blastos*, que no sirven para realizar ninguna función y que van invadiendo el espacio natural del resto de las células normales de la médula ósea. Su proliferación llega a ser tan excesiva que estos blastos ocupan de un 20% a casi un 100% del total de células de la médula ósea y pueden acabar siendo las células más numerosas de la sangre. Al invadir este espacio en la médula ósea natural de las células productoras de la sangre, se acaba estableciendo una

situación muy grave para el enfermo, en la que empezará a haber escasez de glóbulos rojos (anemia), leucocitos normales (leucopenia) y plaquetas (trombopenia). A este cuadro tan grave se le denomina insuficiencia medular, y puede darse también en otros tipos de enfermedades de la sangre.

La leucemia aguda aparece en nuestro país en dos a tres personas de cada cien mil por año y puede afectar a hombres y mujeres por igual. Las causas de esta enfermedad, como en otros procesos cancerosos, no se ubican en un factor desencadenante concreto. Cada persona está hecha con unos "planos" distintos, que son los genes, y todos tenemos en ellos escrita una susceptibilidad diferente y variable para la mayor parte de las enfermedades existentes. De tal manera que determinados factores ambientales incidentes podrían estimular tarde o temprano el desarrollo de tal o cual enfermedad.

Hay una gran parte de pacientes en los que la enfermedad se diagnostica cuando aún no tienen una insuficiencia medular establecida y que, por tanto, se encuentran aún asintomáticos. Sin embargo, en aquellos enfermos en los que los blastos han conseguido ya invadir notablemente la médula ósea se establece un cuadro de insuficiencia medular. Este problema grave sucede cuando la enfermedad ha ganado mucho terreno y se traduce en una insuficiente producción de glóbulos rojos (anemia), glóbulos blancos (leucopenia) y plaquetas (trombocitopenia). La persona con leucemia aguda tiene, por ello, síntomas propios de la anemia, como el cansancio, y una menor tolerancia al esfuerzo físico, aspecto pálido y gran tendencia a la somnolencia. Si la anemia se agrava, pueden surgir palpitaciones (sensación desagradable del latido cardiaco), mareos, claudicación intermitente (dolor en las piernas al andar por insuficiente riego sanguíneo), insuficiencia respiratoria e incluso angina de corazón (dolor por sufrimiento del corazón parecido al del infarto). La escasez de leucocitos hace más vulnerable a la persona frente a una gran mayoría de microbios patógenos y pueden por ello sobrevenir infecciones de todo tipo.

La escasez de plaquetas conduce a la aparición de hematomas en las piernas o en los brazos y hemorragias en distintos puntos del organismo como las encías o la nariz. A veces, el déficit de plaquetas es tan grave que las hemorragias pueden surgir en órganos más vitales como son la retina, órganos digestivos, pulmones, cerebro, etc. En algunos tipos de leucemia aguda existen también trastornos de la coagulación de la sangre que combinados con la trombopenia pueden incrementar notablemente el riesgo de estas hemorragias.

PAPILOMA VIRUS HUMANO

Introducción.

Los Papilomavirus son un grupo diverso de virus de DNA-base y los cuales infectan la piel y las membranas mucosas de humanos y una gran variedad de animales. Se han identificado 100 tipos diferentes de Papiloma Virus Humano (HPV), clasificados por sus genomas. Todos los HPV tipificados hasta la fecha están asociados con lesiones en el epitelio dérmico y en el revestimiento mucoso del área ano-genital, la cavidad oral y el tracto respiratorio. Algunos tipos causan verrugas benignas o papilomas y es trasmitido por el ambiente o por contacto directo con la piel. De ahí proviene el nombre de la familia del virus.

Un grupo separado de aproximadamente 30 tipos de HPV son característicamente trasmitidos por contacto sexual. La presentación más común de la infección de HPV es la Condilomacia Acuminata (Verrugas genitales) El problema real es que la infección es asintomática/subclínica y la evidencia demuestra que el virus persiste en el tejido. La infección por HPV-genital es muy común, las evaluaciones más recientes sugieren que las verrugas genitales visibles están presentes en aproximadamente el 1% de los adultos sexualmente activos de EUA, pero que menos del 15% de su población tiene una infección subclínica. Los índices más altos de la infección genital de HPV se encuentran en adultos de 18 a 28 años de la edad. Sin embargo, a diferencia de otras enfermedades los clínicos no están obligados a reportar los casos de infección con HPV-genital al los Centros de Control y Prevención de Enfermedades, por lo que las estimaciones sugieren que más de un 75% de las mujeres se infectarán con uno o más de los tipos de GPV en algún punto de su vida adulta (Bareman, 2005) y si la infección persistente con un subconjunto cerca de una docena de los HPV de alto riesgo, incluyendo los tipos 16 y 18, puede desarrollar cáncer de Cervico-uterino (Walboomers 1999)

Estructura Viral.

Los virus Papilloma no poseen membrana celular bilipídica, por lo que la cápside del virus esta compuesta solamente por una proteína, L1, la cual conforma una cápside de 60 anómetros compuesta por 72 capsómeros en forma de estrella. Al no tener membrana, la cápside adquiere una forma geomética regular, por lo que exhibe una simetría icosaedral.

El genoma del papilomavirus es una molécula de doble hebra circular de aproximadamente 8,000 pb de longitud. Y está empaquetada dentro de la capa de L1 junto con los histones, los cuales envuelven y condensan el ADN.

La cápside del papilomavirus también contiene una proteína menos abundante, L2. Aunque no está claro de que manera la L2 está arreglada en el virón, se sabe que realiza importantes funciones, incluyendo la facilitación del empaquetamiento del genoma viral en los nuevos virones producidos y facilitando la entrada de los virus a las nuevas células huésped.

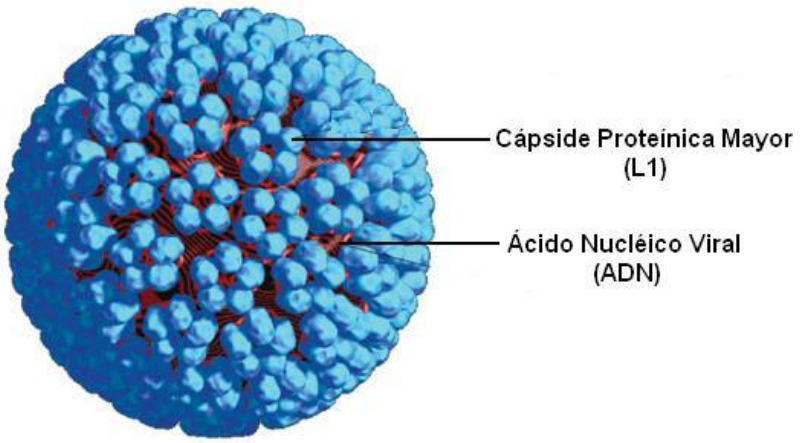


Figura1. Modelo tridimensional del Virus Papiloma Humano.

Estructura Genómica y Organización.

El genoma del papilomavirus es dividido en una **región Temprana (E)**, que codifica varios genes que son expresados inmediatamente después de la infección inicial en la célula huésped, y la **región Tardía (L)**, que codifica los genes L1 y L2 de la cápside. Todos los marcos de lectura abierta están localizados en una de las hebras de ADN viral, así que todos los genes se encuentran en una sola hebra, solamente una hebra sirve de templete para la trascripción.

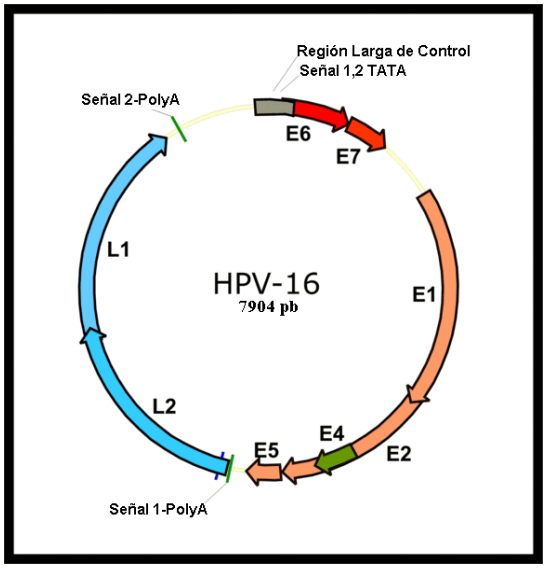


Figura2. Estructura Genómica del HPV 16

Función de los Genes.

Región Temprana (E).

E1: Codifica un proteína que se une al origen de la replicación en la larga región de control del genoma viral. E1 utiliza ATP para ejercer la actividad de la helicasa, la cual separa las hebras de ADN en preparación del genoma viral para la replicación.

E2: Sirve como regulador trascripcional maestro para los promotores virales localizados principalmente en la larga región control. La proteína tiene un dominio de trans-activación ligado, por una región-bisagra relativamente desestructurada, a un dominio de unión de ADN bien caracterizado. E2, facilita la unión de E1 al sitio-origen de la replicación. E2, también utiliza proteínas celulares conocidas como Bromo-dominios-4 (Brd4) para unir el genoma viral a los cromosomas virales (McBride 2004). Esta unión al la matiz nuclear de la célula asegura una indudable distribución del genoma viral a cada célula hija después de la división celular. Se piensa que E2 sirve como un regulador negativo de la expresión para los oncogenes E6 y E7 en la queratinocinesis de las capas basales con infección de HPV latente. Los cambios genéticos, tales como la integración del ADN viral a los cromosomas de la célula huésped, que inactivan la expresión de E2, tienden a aumentar la expresión de los oncogenes E6 y E, dando como resultado la transformación celular y posiblemente una mayor desestabilización genética.

E3: Este pequeño gen existe solamente en algunos tipos de papilomavirus. Al gen no se le conoce alguna expresión como proteína y no aparenta tener función alguna.

E4: Aun que las proteínas E4 son expresadas en niveles normales durante la fase temprana de la infección, la expresión de E4 aumenta dramáticamente durante la fase tardía de la infección. Esto significa que el hecho de que lleve el nombre de "E" puede ser un error. En el caso de HPV-1, E4, puede contar como más del 30% del total de la proteína en la superficie de una verruga (Doorbar, 1986) La proteína E4 de muchos tipos de papiloma se piensa que facilita la liberación del virón al ambiente por medio de la ruptura de los filamentos intermedios del citoesqueleto queratinizado. Los virones mutantes incapaces de facilitar la expresión de E4 no presentan altos niveles de replicación del ADN viral, pero no esta claro de que manera E4 facilita la replicación del ADN. E4 también a demostrado ser partícipe en el detenimiento de las células en la fase G2 del ciclo celular.

E5: Es una proteína sintetizada en el genoma viral localizándose principalmente en la membrana plasmática celular. La proteína E5 de algunos tipos de papilomavirus funciona principalmente como oncogenes, activando el factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor p185-neu y factor estimulante de colonias, de este modo podría estimular la acción de estos diferentes factores vinculados a la proliferación celular. E5 también ha mostrado regular la expresión superficial de proteínas del Complejo Mayor de Histocompatibilidad Clase I, lo cual puede ser responsable de la protección de la célula contra la destrucción por células T-Killer.

E6: La función principal de la proteína E6 es la de inactivar la proteína inhibidora de tumores **p53**. Como la expresión de la E6 es estrictamente requerida para el mantenimiento del fenotipo maligno en cánceres HPV-inducidos, la E6 se ha convertido en blanco la investigación de vacunas terapéuticas.

E7: En la mayor parte de los tipos de papilomavirus, la función principal de la proteían E7 es inactivar miembros de la familia de proteínas **pRb** supresoras de tumores. Juntas la E6 y E7 actúan para prevenir la muerte celular (apoptosis) y promover la progresión del ciclo celular, por lo tanto preparando a la célula para la replicación del ADN viral. E7 también participa en la inmortalización de células infectadas por medio de la inactivación de la telomerasa celular. La expresión prolongada de la E7 es necesaria para la sobrevivencia de líneas celulares cancerígenas, como HeLa, que es derivada de tumores HPV-inducidos (Nishimura, 2006)

E8: Sólo unos cuántos tipos de papilomavirus tienen la capacidad de expresar una pequeña proteína codificada por el gen E8. En el caso del BPV-4 (papilomavirus genus

Xi), el marco de lectura abierto-E8 sustituye al marco de lectura abierto-E6. (Jackson, 1991)

Región Tardía (T).

L1: La L1 espontáneamente se auto-ensambla al capsómero petamerico. Capsómeros purificados pueden continuar a la forma de cápside, las cuales son estabilizadas entre sí por puentes de disulfuro. Comparadas con otros genes de papilomavirus, las secuencias de aminoácidos de la mayor parte de L1 están conservadas según los tipos. Sin embargo, la redes de superficie de L1 pueden diferir subtancialmete, aún para diferentes miembros de una especia particular de papiloma. Esto probablemente refleje un mecanismo para la evasión de neutralización por la respuesta de anticuerpos provocada por infecciones previas de papiloma. (Carter, 2006)

L2: Para cooperar con la L1 en el empaquetamiento del ADN viral al virón, L2 ha demostrado su interacción con un número de proteínas celulares durante la entrada en el proceso de infección. Después de la unión inicial del virón a la célula, L2 tiene que ser anclada a la proteasa celular Furina (Richards, 2006). El virón es interiorizado, probablemente por medio de un proceso Clathrin-mediado, a un endosoma , donde las codiciones ácidas están hechas para conducir la exposición de las porciones de L2 desestabilizantes de membrana. (Kamper, 2006). Las proteínas celulares β-actin (Yang, 2003) y syntaxin-18 (Bossis, 2005) también pueden participar en los eventos de entrada L2-mediados. Después del escape endosómico, L2 y el genoma viral son importados dentro del núcleo celular donde ellos viajan hasta un dominio sub-nuclear conocido como Cuerpo-ND-10 que es rico en factores de trascripción (Day, 2004).

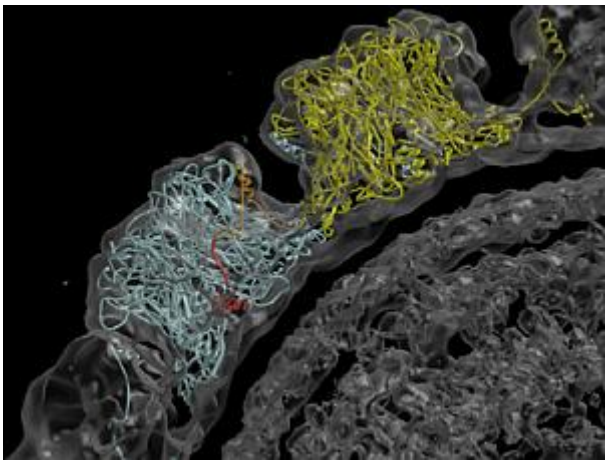


Figura 3. Modelo bidimensional de la expresión de las proteínas de membrana en células infectadas.

Ciclo Celular.

Entrada Infecciosa.

Se piensa que los virus de papiloma tienen acceso a las células madre de keratina a través de pequeñas heridas conocidas como microtraumas, en la piel o en la superficie de la mucosa. Interacción entre L1 y azúcares sulfatados de la superficie celular promueven la unión inicial del virus (Joyce 1999; Giroglou 2001) Después, el virus es interiorizado y transportado por endosomas (Selinka, 2002; Day, 2003) A continuación la Proteína de superficie L2 destruye la membrana del endosoma, permitiendo al genoma viral escapar y transitar junto con la L2, al núcleo celular. (Kamper, 2006; Day 2004)

Mantenimiento y Latencia.

Después de la infección exitosa de un Queratinocito, el virus expresa niveles muy bajos de las proteínas de fase temprana E1 y E2, las cuales son responsables de la replicación y el mantenimiento del ADN viral como un epísome cirucular. Los oncogenes virales E6 y E7, los cuales promueven el crecimiento celular por medio de la desactivación o disminución en la expresión de las proteínas supresoras de tumores p53 y pRb. Las células madres de los Queratinocitos en la capa basal pueden mantener al genoma del papiloma en un estado inactivo o “latente” por decadas. (Doorbar, 2005).

Producción de Progenie Viral.

La expresión de los genes virales latentes, L1 y L2, es limitado exclusivamente a queratinocitos en diferenciación de las capas superficiales de la piel o la superficie de la mucosa. La incrementada expresión de Ll1 y L2 es típica mente correlacionada con un aumento dramático en el número de copias del genoma viral. Puesto que las capas superficiales del epitelio escamoso estratificado están sujetas a vigilancia relativamente limitada por las células del sistema inmune, se piensa que esa restricción de la expresión del genoma viral de manera tardía es un mecanismo de evasión inmune.

Nuevas partículas virales de progenie infecciosa son ensambladas al núcleo celular. Las capas superficiales del epitelio escamoso estratificado son vertidas al ambiente pro medio de un proceso de interrupción celular espontánea conocido como descamación. Los virus de Papiloma han evolucionado para explotar este proceso como un mecanismo para la liberación de virones al ambiente.

Cáncer.

Aunque algunos tipos de papiloma pueden causar cáncer en el tejido epitelial en el que habitan, cáncer es una resolución no típica de la infección. De hecho, el cáncer representa una puerta sin salida para el virus. El epítome viral es típicamente ensamblado en el ADN de las células cancerosas, de esta manera haciendo que el ADN viral quede inaccesible para el empaquetamiento a nuevas partículas virales. Es más, las células cancerosas normalmente no soportan las fases productivas finales del ciclo vital del virus. El desarrollo del papiloma a cáncer es un proceso complejo con múltiples fases que normalmente ocurre con el transcurso de los años.

SÍNDROME DE ANGELMAN

En 1965, el Dr. Harry Angelman, un médico inglés, describió por primera vez 3 niños con características ahora conocidas como el Síndrome de Angelman (AS). Ellos tenían una variedad de discapacidades que aun que a primera vista, parecían padecer diferentes enfermedades en realidad existía una causa común para su enfermedad. (Angelman H. 1991). AS ha sido reportada por todo el mundo entre diferentes grupos raciales, en Norte América, la gran mayoría de los casos conocidos son de origen caucásico. Aun que la incidencia exacta de AS es desconocida, un estimado entre 1 en 15,00 a 1 en 30,000 parece razonable (Clayton et al 1992; Steffenburg et al 1996).

El diagnóstico clínico del Síndrome de Angelman usualmente no es aparente durante el primer año de vida sino que es más frecuente entre 1 – 4 años de edad (Fryburg et al., 1991; Magenis et al., 1990). El Síndrome de Angelman puede ser diagnosticado en el primer año de vida (6-12 meses) si el diagnóstico es dado a consideración. Una EEG normal puede ser la primera señal para una evaluación de diagnóstico clínico (Boyd et al., 1988) Durante la infancia otros síndromes clínicos que pueden imitar las características del Síndrome de Abgelman. Estos son: Síndrome de Reet, aplasia cerebral no específica, Síndrome de Lennox-Gastaut (Dulac and N'Guyen, 1993) Encefalopatía Estática con Retardación Mental, autismo infantil y N'Guyen (Ogle et al., 1994) alfa talasemia, retraso mental ligado al X y Síndrome ATR-X (Ogle et al., 1994).

Historia del Desarrollo y Conclusiones de Laboratorio
Estas conclusiones son útiles como criterios de inclusión pero las desviaciones no deben excluir el diagnóstico.
Historia prenatal y nacimiento normal con circunferencia de la cabeza normal. Ausencia de la mayoría de los defectos.
Retraso evidente en el desarrollo aproximadamente de 6-12 meses de 12 meses de edad. (No pérdida de habilites)
Perfiles metabólico, hematologico y químico normales.
Cerebro estructuralmente normal usando MRI o CT (pueden tener atrofia cortical media o dismielinización)

Tabla 1. Características de las primeras etapas.

Características Clínicas
A) Consistente (100%)
- Desarrollo retrasado, función severa. - Incapacidad para hablar, uso mínimo o nulo de palabras; habilidades no verbales y receptivas más desarrolladas de las verbales. - Desorden de movimiento o balance, usualmente ataxia y/o movimiento de extremidades y forma de caminar trémula. - Comportamiento característico: cualquier combinación de risa/sonrisa frecuente; comportamiento feliz aparente; personalidad fácilmente excitable; movimientos de manos, comportamiento hiper-motriz, poca capacidad de atención.
B) Frecuente (más del 80%)
- Retraso, crecimiento desproporcionado en la circunferencia del cráneo resultando la mayoría del tiempo en microcefalia (absoluta o relativa) a la edad de 2 años. - Ataques, comienzan usualmente antes de los 3 años. - EEG anormal, patrón usual característico con en ondas lentas-picudas largas (usualmente 2-3/s) facilitado por el cierre del ojo.
C) Asociada (20-80%)
- Occipucio plano. - Ranura occipital. - Lengua protuberante y hundida → Problemas para succionar y tragar. - Problemas para alimentarse durante la infancia. - Prognatia - Boca ancha, distes muy distanciados. - Babeo frecuente - Masticar/ muecas Excesivas - Estrabismo. - Hiper-pigmentación cutánea, cabello y color de ojos claro (comparado con el de la familia) → visto solo en los casos de delusión. - Hiper-actividad de las extremidades inferiores con reflejos de tendón profundo. - Posición alzada y flexionada del brazo, especialmente durante movimiento. - Aumento en la sensibilidad al calor. - Problemas de sueño. - Atracción-fascinación por el agua.

Tabla 2. Características Clínicas de AS.

Etiología.

Anormalidades involucradas en la región 15q11-13q que contiene el gen UBE3A son las responsables del AS.

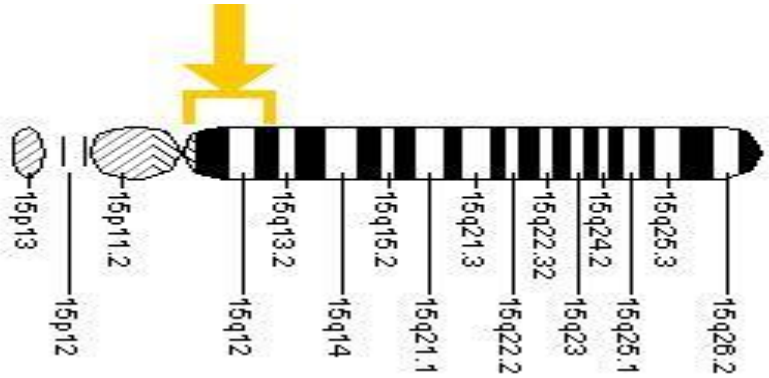


Figura 4. Región del gen UBE3A en el cromosoma 15.

El gen UBE3A codifica a la enzima llamada a E3A Proteína Ubiquitina ligasa. Esta enzima esta involucrada en la distinción de proteínas innecesarias o dañadas para ser degradadas dentro de las células y así mantener la función celular normal. La E3A Proteína Ubiquitina ligasa se fija una pequeña proteína llamada Ubiquitina dentro de la proteína-blanco. Los protoseomas reconocen el complejo UBE3A-Ubiquitina y digieren la proteína. Su proteína- blanco principal es la p53, que controla el crecimiento y la división celular.

Las mutaciones en el gen UBE3A resultan en la codificación de una versión enzima UBE3A anormalmente corta y no funcional. Esto es debido a que la copia heredada del padre esta normalmente inactiva en el cerebro y una cualquier mutación que afecte la copia materna restante previene que cualquier UBE3A funcional sea producida en el cerebro. Esta pérdida de la función enzimática es la causante de los rasgos característicos del AS.

Cuatro anormalidades específicamente son las descritas como la causa de AS:

Delesión positiva en la región crucial.

Este diagnóstico abarca aproximadamente el 70% de los casos con AS. Los individuos presentan la pérdida de un pedazo de material genético en el segmento q11-13q del brazo largo del cromosoma 15 materno, el cual se abarca de 5-10 millones de moléculas de ácidos nucléicos.

- Pueden ser micro-delesiones y así involucrar segmentos más pequeños, pero esto es inusual en el AS; las micro-delesiones pueden afectar pequeñas regiones como los centros de Inprinting o la región donde el gen UBE3A es localizado.
- Esta delesión no es hereditaria.

Disomía Uniparental.

El individuo presenta dos cromosomas 15 del padre y ninguno de la madre. Ellos carecen del gen UBE3A de la madre.

- Esto sucede si no existe cromosoma 15 en el óvulo, así que el cromosoma 15 del esperma se duplica para que el feto tenga el número correcto de cromosomas.
- Este error lo presenta de 2-3% de la población AS.
- Es una mutación espontánea, no hereditaria.

Error de Imprinting o Metilación.

La región imprenta del cromosoma 15 es una pequeña área de ADN contenida en la región 15q11-13. Se cree que es la región que tiene el control sobre las largas regiones del 15q11-13.

Imprinting es el proceso mediante el cual un gen es inactivado o silenciado. El resultado es que sólo uno de los dos genes normales esta activo. Esto ocurre durante el desarrollo del óvulo o del espermazoide. Normalmente los dos cromosomas (padre y madre) están activados en todos los tejidos.

- En AS la región del cromosoma sufre de imprinting lo que significa que sólo la copia heredada de la madre esta activada en el cerebro y el cromosoma heredado del padre está silenciado.
- La región de imprintig en el cromosoma 15 es una pequeña área de DNA dentro de la región 15q11-13q. Se cree que tiene control sobre largas regiones del 15q11-13.
- Es una mutación espontánea por lo tanto no es hereditaria.

Metilación este termino es frecuentemente usado para describir el DNA que tiene grupos metilos (CH_3) fijados a ciertas regiones de ello. La extensión de la metilación puede ser asociada con inactivación de genes, así que juega un papel importante en el proceso de imprinting.

Mutaciones No-Delesión/UPD/Imprinting/metilación del gen UBE3A.

Aproximadamente el 20% de los casos de AS presentan un error en el código genético en el Exon 6 y Exon 9 del gen E3A proteína ubiquitina-ligasa (UBE3A).

- La descritas son:
  - 1930delAG

- 3093delAAGA

Ambas mutaciones llevan a productos catalíticamente inactivos, porque presentan una ausencia en el extremo carboxílico de la proteína E6-AP, la región necesaria para la degradación de las proteínas blanco de la ubiquitina. (Huibregtse *et al.* 1995, Malzac *et al.* 1998)

- Las mutaciones pueden ser heredadas, lo que puede producir nacimientos múltiples de AS dentro de una familia.

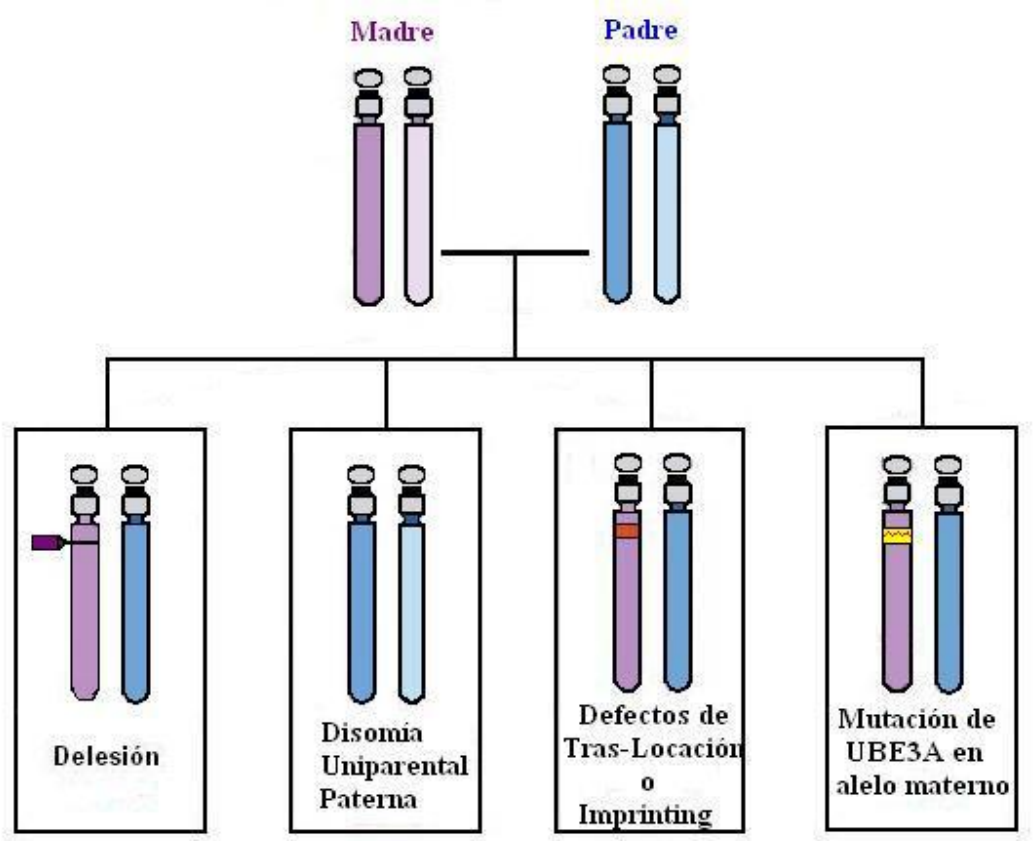


Figura 5. Representación de las 4 diferentes causas de AS

Incidencia.

Los mejores datos disponibles viene de estudios hechos en niños de edad escolar, entre 6 y 13 años de Europa, en especial Suecia y Dinamarca donde el diagnóstico de niños con AS fue comparado al de un período de 8 años con 45,000 nacimientos. Un estudio hecho en Suecia mostró que existe una prevalencia aproximada de 1:12,000 (Steffenburg *et al* ,1996) y un estudio Danés mostró una prevalencia mínima de aproximadamente 1:10,000 (Petersen *et al*, 1995), lo que significa un aproximado de 13 nacimientos con AS al año.

UBE3A Y El Riesgo De Recurrencia.

La mutación UBA3A causa solamente el Síndrome de Angelman si aparece en el cromosoma 15 perteneciente a la madre. Sin embargo, si una mujer tiene una mutación UBE3A en el cromosoma 15 proveniente del padre, entonces ella podría pasar dicha mutación a sus hijos, quienes entonces tendían la mutación en el cromosoma 15 materno por lo consiguiente desarrollarían el Síndrome de Angelman. De forma similar, si un hombre tiene una mutación en el cromosoma 15 paterno, sus hijos no desarrollarían AS, pero serían portadores de la mutación y si la hija fuera la portadora, entonces ella pasaría la mutación a sus hijos, o si el hijo fuera el portador, entonces uno de sus nietos desarrollaría AS.

La siguiente gráfica muestra como la mutación UBE3A puede ser pasada de una generación a otra. Los cuadrados representan a los hombres y los círculos a las mujeres. El punto negro representa la presencia de la mutación en el cromosoma 15-paterno y el círculo negro o el cuadrado negro representan a las personas con AS (que la mutación esta presente en el cromosoma 15-materno)

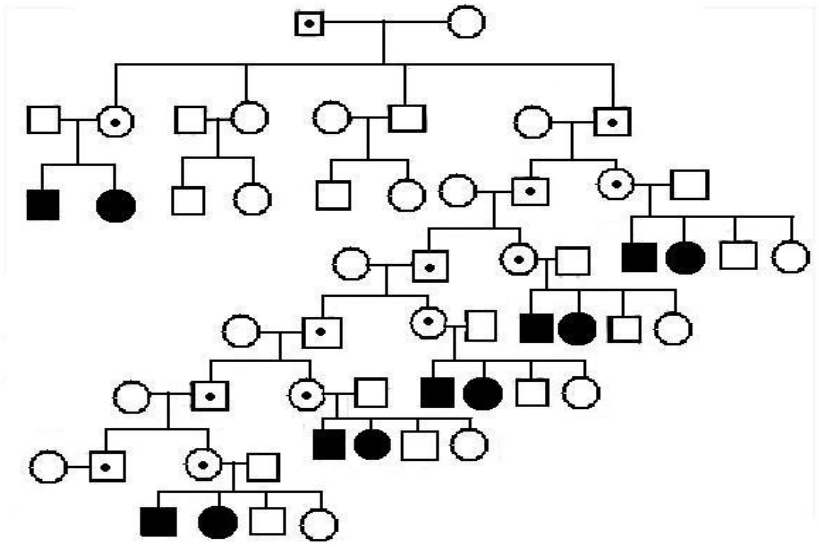


Figura 6. Diagrama de herencia de la mutación UBE3A

Esto explica porque algunas familias tienen varios hijos con AS, o porque algunos AS aparecen en ramas distantes dentro de la misma familia. Esto ejemplo muestra que tan importante es el diagnóstico genético. Si un caso de AS causado por la mutación UBE3A esta presente en una familia, entonces hay probabilidades de que vuelva a presentar en algún momento, aún en un futuro muy distante.

TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA

Este padecimiento consiste en la formación de un coágulo sanguíneo o trombo en una vena profunda. Es una forma de trombosis venosa que usualmente afecta las venas en la parte inferior de la pierna y el muslo, como la vena femoral o la vena poplítea, o las venas profundas de la pelvis. De vez en cuando las venas del brazo se ven afectadas, si esto ocurre de manera espontánea, se conoce como enfermedad de Paget-Schrötter.

La Trombosis Venosa Profunda puede presentarse a cualquier edad, aunque es frecuente en personas mayores de 50 años. A diferencia de las venas superficiales, cercanas a la piel, las venas profundas se encuentran entretejidas en los grupos de músculos. Este padecimiento puede ocurrir sin síntomas, pero en muchos casos la extremidad afectada se volverá dolorosa, hinchada, roja, caliente y las venas superficiales puede distenderse repletas de sangre que circula mal. La mayor complicación de una trombosis venosa profunda es que podría desalojar el coágulo y viajar a los pulmones, causando una embolia pulmonar.

Existen factores genéticos que predisponen a las Trombosis Venosa Profunda: El Factor V Leiden (mutación R506Q), la mutación A20210G en el gen de la protrombina (Factor II) y la variante C677T del gen metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR).

La mutación más frecuente asociada a trombofilia hereditaria es el Factor V Leiden, que causa resistencia a la proteína C activada. Los individuos con una copia (heterocigotos) de esta mutación tienen un riesgo de 5 a 10 veces mayor de padecer trombosis venosa y los individuos con dos copias (homocigotos) tienen un riesgo mucho mayor de 50 a 100 veces. La segunda mutación más frecuente asociada a riesgo trombofílico es la mutación G20210A en el gen protrombina (factor II), que se asocia a niveles elevados de protrombina plasmáticos. Los sujetos heterocigotos para esta mutación tienen un riesgo de 3 a 8 veces para trombosis venosa. Aún más, los individuos que presentan ambas mutaciones combinadas (heterocigotos compuestos) tienen tendencia al desarrollo temprano trombosis generalmente severa en comparación con los individuos que presentan solo una mutación de forma separada.

Otro factor de riesgo para trombosis venosa es la elevada concentración de homocisteína en plasma debido al genotipo homocigoto de la variante termolabil C677T en el gen MTHFR,

ya que esta enzima produce niveles bajos de folato, un cofactor de la remetilación de homocisteína.

Dimygen ofrece esta prueba molecular que se realiza determinando directamente a las mutaciones usando tecnología PCR. La prueba es de particular interés en las siguientes situaciones:

- ✓ Etapa aguda de trombosis, ya que el estudio funcional de los factores de coagulación en las siguientes semanas puede no ser concluyente.
- ✓ Durante el tratamiento con agentes anti-coagulantes, debido a que estos interfieren con el estudio funcional de factores de coagulación.
- ✓ Evaluación de pacientes con trombosis venosa profunda o infarto al miocardio a temprana edad.
- ✓ Evaluación de individuos asintomáticos con historia familiar de trombosis venosa o factores de riesgo conocidos para trombofilia.
- ✓ Evaluación de pacientes candidatos a cirugía.

Evaluación de pacientes antes del inicio de contracepción oral.

ATROFIA MUSCULAR ESPINAL

Introducción.

La Atrofia Muscular Espinal (AME → SMA) es una enfermedad de las neuronas motoras. Las neuronas motoras afectan los músculos voluntarios que son empleados para actividades tales como gatear, caminar, controlar el cuello y la cabeza, y deglutir. Este es un "desorden raro" relativamente común: aproximadamente 1 de cada 6,000 bebés nacen afectados y 1 de cada 40 personas es un portador genético.

La AME afecta a los músculos de todo el cuerpo, aunque los músculos proximales (aquellos que se encuentran mas cercanos al tronco, como por ejemplo los hombros, las caderas y la espalda) son con frecuencia mas severamente afectados. La debilidad en las piernas es generalmente mayor que en los brazos. Algunas veces comer y deglutir se pueden ver afectados. Los músculos involucrados en la respiración (los músculos relativos a la respiración y a toser) pueden mostrar una incrementada tendencia a padecer neumonía u otros problemas pulmonares. La sensibilidad y la habilidad de sentir no se ven afectados. La actividad intelectual es normal y con frecuencia se observa que los pacientes con AME son inusualmente brillantes y sociables. Los pacientes son generalmente agrupados en cuatro categorías, basadas en indicadores claves certeros de funciones motoras.

Características.

La AME es una enfermedad genética autosómica recesiva. Para que un niño pueda ser afectado por AME, ambos padres deben ser portadores del gen anormal y ambos deben transmitir este gen a su hijo. Aunque ambos padres sean portadores la probabilidad que un(a) hijo(a) herede el desorden es de 25%, o 1 en 4.

La deficiencia de la proteína Neurona Motor Sobreviviente NMS, debido a una mutación en el gen Survival Motor Neuron (SMN), tiene su afección más severa en las neuronas motoras. Las neuronas motoras son denominadas células nerviosas en la medula espinal, las cuales envían fibras nerviosas a los músculos de todo el cuerpo. Dado que la proteína NMS es critica para la supervivencia y salud de las neuronas motoras, sin esta proteína las células nerviosas pueden atrofiarse, contraerse y, eventualmente, morir, dando como resultado debilidad muscular.

Con forme un infante con AME va creciendo su cuerpo se tensa doblemente, primero por la disminución en las neuronas motoras y, luego, por la demanda incrementada en las células

nerviosas y musculares en la medida que su cuerpo crece. La atrofia muscular resultante puede causar debilidad y deformidades ósea y espinal que pueden incurrir en la perdida de otras funciones, así como un compromiso adicional del sistema respiratorio.

Tipos de AME.

Hay cuatro tipos de AME: AME tipo I, II, III, IV. La determinación del tipo de AME esta basada en los indicadores físicos alcanzados. Es importante notar que el curso de la enfermedad puede ser diferente de un infante a otro.

Tipo I

La AME tipo I, también es denominada **Síndrome de Werdnig-Hoffman**. El diagnostico de los niños con este tipo es usualmente realizado antes de lo 6 meses de edad y en la mayoría de los casos el diagnostico se realiza antes de los 3 meses. Algunas madres incluso notan el decreciente movimiento del feto en los últimos meses de embarazo.

Usualmente, un infante con tipo I nunca es capaz de levantar su cabeza o alcanzar las metas motoras esperadas en la infancia temprana. Ellos generalmente tienen poco control de la cabeza y puede que no pateen las piernas vigorosamente como se supone que deberían o aguantar peso en sus piernas. Ellos nos alcanzan la habilidad de sentarse sin soporte. Masticar y deglutir pueden resultar dificultosos y son afectados usualmente en algún punto, y el infante puede mostrar dificultades controlando sus propias secreciones. La lengua puede mostrar atrofia y unos movimientos ondulantes o finos temblores, también llamados fasciculaciones. Existe debilidad de los músculos intercostales (los músculos entre las costillas) que ayudan a expandir el pecho, y el pecho es generalmente más pequeño de lo usual. El músculo respiratorio mas fuerte en un paciente con AME es el diafragma. Como resultado, el paciente parece respirar con los músculos de su estomago. El pecho puede parecer cóncavo (hundido) debido a la respiración diafragmática (estomacal). También, debido a este tipo de respiración, los pulmones pueden no desarrollarse totalmente, la tos es muy débil, y puede ser difícil tomar respiros profundos mientras duerme para mantener los niveles normales de oxigeno y de dióxido de carbono.

Tipo II

El diagnostico de la AME Tipo II casi siempre es realizado antes de los dos años de edad, con la mayoría de los casos diagnosticados antes de los 15 meses. Los niños con este tipo pueden sentarse sin soporte cuando son colocados sentados, aunque ellos con frecuencia no

son capaces de sentarse sin ayuda. En algún punto ellos podrían ser capaces de pararse. Esto es realizado con la ayuda de asistencia o abrazaderas y/o un parapodium. Dificultades para tragar no son usualmente características de este Tipo II, pero varía de infante a infante. Algunos pacientes pueden tener dificultad para comer suficiente comida por mes para mantener su crecimiento y peso, y un tubo de alimentación podría ser necesario. Los infantes con AME Tipo II frecuentemente tienen fasciculaciones en la lengua y manifiestan un fino temblor en los dedos al estirarlos. Los infantes con Tipo II también tienen debilidad en los músculos intercostales y son respiradores diafragmáticos. Ellos tienen dificultad para toser y pueden tener dificultad para tomar respiraciones profundas mientras duermen para mantener los niveles normales de oxigeno y de dióxido de carbono. La escoliosis se presenta casi uniformemente en la medida que estos infantes crecen, resultando en la necesidad de una cirugía de columna o corsé en algún punto de su curso clínico. El decrecimiento de la masa ósea puede resultar en una incrementada susceptibilidad a las fracturas.

Tipo III

El diagnostico del Tipo III, referido frecuentemente como Kugelberg-Welander o Atrofia Muscular Espinal Juvenil, es mucho mas variable en su edad de inicio y los infantes pueden presentar desde alrededor de un año de edad hasta incluso final de la adolescencia, aunque el diagnostico antes de los 3 años de edad es típico. El paciente con Tipo III puede pararse solo y caminar, pero puede presentar dificultad con el caminar en algún punto de su curso clínico. Sus indicadores motores tempranos son con frecuencia normales. Sin embargo una vez que comienzan a caminar, ellos pueden caerse frecuentemente, tener dificultad para levantarse de estar sentados en el piso o de una posición excesivamente doblada, y pueden ser incapaces de correr. Con el Tipo III, un fino temblor puede ser observado en los dedos estirados, pero las fasciculaciones en la lengua son raramente vistos. Dificultades para alimentarse y deglutir son poco comunes. Los individuos tipo III pueden algunas veces perder su habilidad para caminar al final de la infancia, adolescencia o incluso en la adultez, con frecuencia en asociación con los estímulos de crecimiento o la enfermedad.

Tipo IV (inicio adulto)

En la forma adulta, los síntomas típicamente aparecen después de los 35 años. Es raro que la Atrofia Muscular Espinal comience entre los 18 y 30 años. La AME de inicio adulto es mucho menos común que las otras formas. Su inicio es definido por debilidad después de los 18 años de edad, y la mayoría de los casos reportados como Tipo IV han ocurrido después de

los 35 años. Es típicamente caracterizado por un inicio insidioso y de progresión muy lenta. Los músculos bulbares, esos músculos empleados para tragar y respirar, son raramente afectados en el Tipo IV.

Los pacientes con AME típicamente pierden función con el tiempo. La perdida de la función puede ocurrir rápidamente en el contexto de crecimiento o enfermedad, o mucho mas gradualmente. La explicación para esta perdida es confusa basada en una investigación reciente. Se ha observado que pacientes con AME pueden con frecuencia ser muy estables en términos de sus habilidades funcionales por periodos prolongados de tiempo, incluso años, aunque es casi la tendencia universal la continua perdido de función en la medida que envejecen.

Etiología.

El 95% de los casos de los tres tipos de AME (SMA) están localizados en el cromosoma 5q13, eventos de delesión en esta región están asociadas con en la enfermedad. En 1995 dos genes candidatos han sido aislados y detectados en los pacientes con AME (SMA) el gen Survival Motor Neuron (SMN), que contiene 8 exones, el cual produce la proteína llamada Neurona Motor Sobreviviente NMS (Survival Motor Neuron – SMN) y el gen Neuronal Apoptosis Inhibitory Protein (NAIP) que contiene 16 exones. El gen SMN esta presente en dos copias casi idénticas, una centromérica y otra telomérica, la igualdad es excepto por 2 pares de bases las cuales son utilizadas para distinguir la copia telomérica de la contromérica. La delesión homocigota de los exones 7 y 8 de la copia telomérica (funcional) del gen SMN ocurre en más del 95% de los pacientes con AME.

EXTRACCIÓN DE ADN

Se extrae el ADN de las células humanas para una variedad de razones, por ejemplo, con una muestra pura de ADN se puede diagnosticar en un recién nacido una enfermedad genética, se pueden realizar análisis de evidencia forense, o estudios de genes implicados en el cáncer.

En un ambiente de investigación convencional, el primer paso en la extracción de ADN implica la recolección del tejido por medio del cual se hará la extracción (sangre, células de la mucosa bucal, líquido amniótico, cabello, etc.), seguido de la ruptura de la membrana de la célula a través de medios físicos o químicos. Una vez que las células o tejidos han sido lisados, por lo general, los pasos subsiguientes implican un intento de purificar y enriquecer la muestra de ADN (es decir, deshacerse de los restos celulares que ya no servirán). Este enriquecimiento del DNA puede hacerse usando alcohol, generalmente isopropanol para precipitar selectivamente el ADN cuya presencia algunas veces se observa cuando el ADN se agrupa en un "moco" como entidad.

El paso final es conservar la muestra del ADN para la realización del análisis molecular o genético que el paciente requiere.

LEUCEMIA GRANULOCÍTICA CRÓNICA

La leucemia mieloide crónica o leucemia granulocítica crónica es un padecimiento en el cual se produce un cambio en el ADN de una célula madre en la médula. Los científicos aún no terminan de entender qué es lo que produce este cambio en el ADN, que no está presente en el nacimiento. El ADN modificado de la célula madre proporciona a la célula maligna (cancerosa) una ventaja en cuanto a la proliferación y supervivencia sobre la célula madre normal. La multiplicación descontrolada resultante de los glóbulos blancos, si no se trata, conducirá a un aumento masivo de su concentración en la sangre. Este tipo de Leucemia puede ocurrir en los adultos, usualmente de mediana edad, y en niños. Esta enfermedad afecta de 1 a 2 personas por cada 100,000 y constituye aproximadamente del 7 al 20% de los casos de leucemia.

En 1960, dos médicos que estudiaban los cromosomas en células cancerosas notaron que un cromosoma de las células de pacientes con Leucemia Granulocítica Crónica (el cromosoma 22) era más corto que el mismo cromosoma en las células normales. A este cromosoma 22 acortado lo llamaron "*Cromosoma Philadelphia*", dado que la observación había tenido lugar en Philadelphia, en la Escuela de Medicina de la Universidad de Pensilvania. Ahora se lo llama "*Cromosoma Ph*". Por lo tanto, la Leucemia Granulocítica Crónica se distingue de otras leucemias por la presencia de una anomalía genética del cromosoma 22 en las células leucémicas.

Este tipo de leucemia se caracteriza por una fase crónica que puede durar meses o años. Durante esta fase crónica, la enfermedad se puede presentar con pocos síntomas o ser asintomática. Finalmente, la fase crónica progresa a una "fase acelerada" más peligrosa durante la cual las células de la leucemia crecen con mayor rapidez.

La aceleración de la enfermedad puede estar asociada con fiebre (sin infección), dolor óseo y un agrandamiento del bazo. En un período de 5 años, en la mayoría de las personas, la enfermedad progresa a una "crisis blástica", es decir, cuando existe un conteo muy bajo de glóbulos blancos inmaduros (células de la leucemia). La fase blástica de la leucemia es muy difícil de tratar. Se puede presentar sangrado e infección debido a la insuficiencia de la médula ósea. Entre otros posibles síntomas están: fatiga, debilidad, sudoración excesiva

(sudores nocturnos), fiebre baja, presión bajo las costillas izquierdas a causa de un agrandamiento del bazo, sangrado y hematomas, súbita aparición de pequeñas marcas rojas en la piel (petequias).

FUNDAMENTOS DEL ESTUDIO MOLECULAR DE ADN EN LA ASIGNACIÓN/EXCLUSIÓN DE PATERNIDAD.

Por primera vez en 1988, las pruebas de ADN se incluyeron como herramientas indispensables dentro de la medicina forense. Estas pruebas se basan en el estudio de secuencias de ADN de localización y estructura conocidas presentes dentro del genoma humano, conocidas como STR's y VNTR's. Dichas secuencias son altamente variables o polimórficas entre los seres humanos, por lo que se asevera que ningún ser humano es genéticamente idéntico a otro; con ello, es posible identificar inequívocamente la procedencia genética de cualquier muestra biológica dentro del estudio forense. Asimismo, estas características han sido de especial importancia en la asignación y/o exclusión de CERTEZA en juicios de paternidad.

El estudio molecular de ADN para la asignación/exclusión de paternidad, consiste en obtener 1-3 ml. de sangre periférica por venopunción de cada uno de los integrantes de la familia o a partir de un raspado de mucosa oral, previa identificación con documentos oficiales. Si no se cuenta con algún progenitor, aún así se puede establecer la relación de parentesco hijo-padre o hijo-madre.

Posteriormente se procede a extraer el material genético de los leucocitos o células de mucosa oral, y a partir de éste, se analizan mediante la reacción en cadena de la polimerasa o PCR 15 sitios genéticos distintos (STR's). Existen una gran variedad de STR's pero para brindar un resultado de asignación/exclusión de paternidad se requiere que a cada uno de los integrantes de la familia se les estudien los mismos sitios STR's.

Una vez obtenida la constitución genética de cada uno de los integrantes, se comparan los sitios estudiados, bajo la premisa de que cada progenitor forzosamente hereda el 50% de su constitución genética a su descendencia. Además, se puede establecer una probabilidad de asignación de paternidad basado en datos poblacionales mexicanos y/o hispano-americanos de los STR's estudiados.

Generalmente, las probabilidades de ASIGNACIÓN de paternidad, oscilan en el orden de 1 individuo por 1017 de 1023 individuos, lo cual es una cifra que supera por mucho la población de mexicanos e incluso es 5 veces más que la población mundial. Lo anterior permite inferir que una persona es el progenitor de otra con una certeza absoluta. De igual manera, el estudio permite EXCLUIR CON CERTEZA la paternidad entre dos individuos. Estos resultados se obtienen en un lapso de 2 a 3 semanas a partir de la toma de los productos biológicos.

LISTA DE MARCADORES STR´s PARA ESTUDIOS DE ASIGNACION/EXCLUSION DE PATERNIDAD MEDIANTE ADN

La combinación de 15 marcadores brinda un índice de discriminación de 1 en 10^{17} -10^{23} individuos hispanoamericanos.

STR	Localización cromosómica
CSF1PO	5q33.3-34
D5S818	5q23.2
D8S1179	8q24.13
D16S539	16q24.1
D21S11	21q21.1
D3S1358	3p21.31
D7S820	7q21.11
D13S317	13q11
D18S51	18q21.3
FGA	4q28
THO1	11p15.5
TPOX	2p25.3
vWA	12p13.3
Penta D	21q22.3
Penta E	15q26.2

SÍNDROME DE RETT

Es un trastorno del sistema nervioso que lleva a una regresión en el desarrollo, especialmente en las áreas del lenguaje expresivo y el uso de las manos. Se presenta casi exclusivamente en las niñas y se puede diagnosticar erróneamente como autismo o parálisis cerebral.

Los estudios han asociado muchos casos de síndrome de Rett con un defecto en el gen de la proteína 2 de unión a metil-CpG (MeCP2). El gen se encuentra en el cromosoma X. Las mujeres tienen dos cromosomas X, así que aun cuando uno presenta este defecto significativo, el otro cromosoma es lo suficientemente normal para que la niña sobreviva.

Los varones nacidos con esta mutación no tienen un segundo cromosoma X para compensar el problema, por lo tanto, el defecto generalmente ocasiona aborto espontáneo, mortinato o muerte muy prematura.

La enfermedad afecta a aproximadamente 1 de cada 10,000 niños. Los grupos de la enfermedad han aparecido dentro de familias y ciertas regiones geográficas. Un bebé con el síndrome de Rett generalmente tiene un desarrollo normal durante los primeros 6 a 18 meses de vida. Los síntomas varían de leves a graves y pueden abarcar:

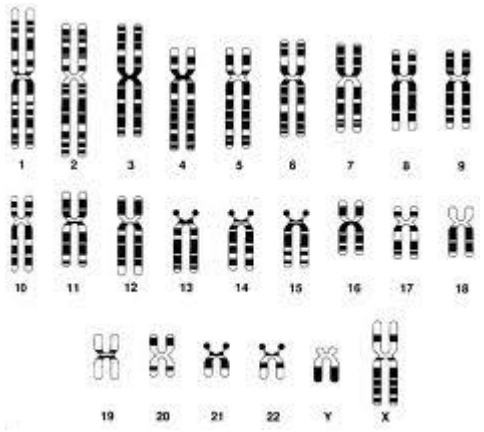
a) Apraxia.
b) Problemas respiratorios que tienden a empeorar con el estrés; la respiración generalmente es normal durante el sueño y anormal al estar despierto.
c) Cambio en el desarrollo.
d) Babeo y salivación excesiva.
e) Brazos y piernas flácidos (frecuentemente es el primer signo).
f) Discapacidades intelectuales y dificultades de aprendizaje (sin embargo, evaluar las destrezas cognitivas en aquellas personas con síndrome de Rett es difícil debido a las anomalías en el lenguaje y el movimiento de la mano).
g) Escoliosis.
h) Marcha temblorosa, inestable o rígida; o caminar sobre los dedos de los pies.
i) Convulsiones.

j) El crecimiento de la cabeza se hace más lento comenzando aproximadamente entre los 5 y 6 meses de edad.
k) Pérdida de los patrones normales de sueño.
l) Pérdida de los movimientos con propósito de la mano; por ejemplo, el agarre utilizado para recoger objetos es reemplazado por movimientos repetitivos de la mano como torsión de la mano o colocación constante de la mano en la boca.
m) Pérdida del compromiso social.
n) Estreñimiento y reflujo gastroesofágico continuos y graves.
o) Circulación deficiente que puede llevar a piernas y brazos fríos y de color azuloso.
p) Problemas graves en el desarrollo del lenguaje.

CARIOTIPO

Todos los seres humanos tienen 22 pares de cromosomas iguales, denominados autosomas, y un par de cromosomas diferentes según el sexo del individuo, los cromosomas sexuales o heterocromosomas.

Los cromosomas de cada especie poseen una serie de características, como la forma, el tamaño, la posición del centrómero y las bandas que presentan al teñirse. Este conjunto de particularidades, que permite identificar los cromosomas de las distintas especies, recibe el nombre de cariotipo, y su representación gráfica, ordenada por parejas de cromosomas homólogos, se denomina cariograma como se muestra a continuación:



Es recomendable realizar un cariotipo de un individuo en los casos que a continuación se exponen:

1. Para confirmar síndromes congénitos.
2. Cuando se observan algunas anomalías específicas o que pueden estar relacionadas con los heterocromosomas.
3. En situaciones de abortos repetidos, problemas de esterilidad.

Mediante el estudio del cariotipo es posible detectar anomalías en el número o en la forma de los cromosomas. La mayoría de estas anomalías provocan deficiencias, y muchos individuos no llegan a nacer o mueren en los primeros meses de vida. La determinación del cariotipo del feto permite detectar, antes del nacimiento, algunas de estas deficiencias.

Para determinar el cariotipo de un individuo, es necesario llevar a cabo un cultivo de células y, cuando estas comienzan a dividirse, teñirlas y hacer una preparación microscópica para fotografiar los cromosomas. En un feto, las células se pueden obtener por amniocentesis, es decir, efectuando una punción en el vientre de la madre para obtener líquido amniótico o bien por punción directa del cordón umbilical para extraer sangre del feto. En un individuo adulto se utilizan los glóbulos blancos de la sangre.

El último paso para determinar el cariotipo es ordenar y emparejar los cromosomas, y verificar si es correcto.

FIBROSIS QUÍSTICA

La Fibrosis Quística o mucovisidosis es una de las enfermedades genéticas más graves y frecuentes en niños, la cual, sin un diagnóstico oportuno y un tratamiento adecuado lleva a la muerte en etapas tempranas de la vida. Se presenta con una incidencia de uno en cada 2,000–3,500 recién nacidos vivos y se estima que uno de cada 25 individuos es portador sano de la mutación. En los países desarrollados los pacientes con fibrosis quística tienen una expectativa de vida de aproximadamente 35 años, mientras que en México es de ocho años. Ésta afecta los pulmones, el sistema digestivo y las glándulas del sudor.

En los pulmones, el defecto genético ocasiona la producción de un moco anormal, espeso y pegajoso, el cual bloquea los conductos respiratorios y proporciona un medio ambiente ideal para el desarrollo de infecciones. Estos procesos infecciosos se repiten con mayor frecuencia conforme aumenta la vida del individuo dañando sus pulmones y provocando un deterioro progresivo de su función, con falla respiratoria y muerte en etapas tempranas de la vida.

En el aparato digestivo, el moco espeso bloquea el flujo de enzimas pancreáticas necesarias para la digestión normal de los alimentos. Esta falla en la digestión ocasiona un mal aprovechamiento de los nutrientes y lleva a una desnutrición progresiva.

Las glándulas del sudor también están afectadas en la Fibrosis Quística, el sudor producido s de consistencia líquida y su cantidad permanece normal, sin embargo, contiene una cantidad excesiva de sal, de 5 a 10 veces mayor de lo normal.

Cada niño que nace con Fibrosis Quística se enfrenta a una enfermedad hereditaria que empieza al momento de la concepción. Los síntomas aparecen conforme aumenta la edad del niño y la gravedad de éstos varia de una persona a otra. Para que un niño nazca con Fibrosis Quística es necesario que ambos padres sean portadores de la enfermedad. Lo anterior significa que se puede transmitir la enfermedad, no padecerla. Se considera que 1 de cada 60 personas en México es portadora del gen de la Fibrosis Quística.

Esta enfermedad es congénita de carácter “autosómico recesivo”; es decir que tanto hombres como mujeres pueden padecerla. Recesivo significa que si el gene de Fibrosis Quística forma un par con un gene normal, este último dominará, entonces se dice que el gene de la Fibrosis Quística es recesivo y a la persona no se le desarrollara la enfermedad, sólo será portadora. De esta manera, cuando ambos padres son portadores del gene de la Fibrosis Quística, tendrán las siguientes posibilidades de herencia para cada embarazo:

La Fibrosis Quística tiene una gran variedad de síntomas. Los más comunes son:

1. Pérdida excesiva de sal por el sudor (deshidratación).
2. Infecciones respiratorias frecuentes (bronconeumonías, neumonías, bronquiolitis).
3. Diarrea crónica o evacuaciones con grasa.
4. Aspecto delgado e incapacidad para ganar peso a pesar de un buen apetito.
5. Desnutrición en diversos grados y el abdomen ligeramente abultado.
6. Tos crónica.
7. Falta de aire con la actividad física.
8. Sinusitis crónica.

La Enfermedad en México:

- ✓ Alrededor de 400 niños nacen cada año en México con Fibrosis Quística, sin embargo, con los recursos e infraestructura actuales, solamente el 15% de ellos son diagnosticados con vida, el resto fallece antes de cumplir los 4 años de edad por complicaciones respiratorias y desnutrición.
- ✓ Se cree que existen actualmente en México alrededor de 6,000 niños con Fibrosis Quística los cuales no tienen acceso a un tratamiento especializado.

- ✓ Actualmente gracias a un diagnóstico precoz y mejores formas de tratamiento, cada vez son más los pacientes en México alcanzan la vida adulta plena y productiva.

Diagnóstico Molecular

A la fecha el Consorcio Internacional de Fibrosis Quística ha reportado más de 1,300 mutaciones diferentes y alrededor de 200 polimorfismos en el gen CFTR. Su distribución en el gen no parece ser al azar, ya que se ha detectado una alta frecuencia de mutaciones en ciertos exones como el 4, 7, 11, 17b y 20. La búsqueda directa de las mutaciones del gen CFTR o el análisis de su segregación por métodos indirectos utilizando marcadores moleculares ligados al gen, son sin duda la mejor estrategia para el diagnóstico de certeza de las familias con Fibrosis Quística. Una de las ventajas del diagnóstico molecular, es que puede llevarse a cabo a partir de DNA extraído de una gran variedad de fuentes y realizarse mediante metodología sencilla y cada vez más accesible.

LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA

La leucemia linfoblástica es el cáncer más común en niños y representa aproximadamente un cuarto de todos los cánceres entre personas menores de 15 años. Se trata de un cáncer de la sangre y la médula ósea (el tejido esponjoso al centro del hueso). En este tipo de leucemia demasiadas células madre de la médula ósea se convierten en un tipo de glóbulos blancos llamado linfocitos. Estos linfocitos anormales son incapaces de combatir bien las infecciones. Además, a medida que aumenta la cantidad de linfocitos, se reduce el espacio para los saludables glóbulos blancos, glóbulos rojos y plaquetas. Esto puede ocasionar infecciones, fatiga y sangrados que ocurren fácilmente.

La causa que provoca la leucemia linfoblástica no se conoce. Sin embargo, hay ciertos factores de riesgo que podrían incrementar la probabilidad de que un niño la contraiga:

1. Los niños con un gemelo idéntico al que se le haya diagnosticado la enfermedad antes de los 6 años tienen entre un 20% y un 25% de probabilidades de desarrollar leucemia linfoblástica.
2. Los mellizos y otros hermanos de niños con leucemia tienen también un riesgo entre dos y cuatro veces mayor que la media de contraer esta enfermedad.
3. Los niños que han heredado ciertos problemas genéticos (como el síndrome de Li-Fraumeni, el síndrome de Down, el síndrome Klinefelter, la neurofibromatosis, la ataxia telangiectasia o la anemia de Fanconi) también tienen un riesgo mayor de desarrollar leucemia, al igual que los que toman medicamentos supresores del sistema inmunitario después de un trasplante de órganos.
4. Los niños que han recibido radiación o quimioterapia por otros tipos de cánceres tienen también un riesgo mayor, generalmente en los 8 primeros años de tratamiento.
5. En la mayoría de los casos, sin embargo, ni los padres ni los niños tienen control alguno sobre los factores que desencadenan la leucemia.
6. Los estudios actuales están investigando la posibilidad de que algunos factores ambientales puedan predisponer a un niño a desarrollar la enfermedad. Por ejemplo, la exposición prenatal a radiaciones (como rayos X) puede desencadenar la enfermedad en un feto que se esté desarrollando. Las mujeres embarazadas (o las que sospechan que pueden estarlo) deben informar a su médico antes de someterse a pruebas o procedimientos médicos que impliquen radiación

Todos los tipos de leucemia, por lo general, tienen los mismos síntomas, que incluyen:

•Fatiga y debilidad.
•Ganglios linfáticos agrandados.
•Infecciones recurrentes (como bronquitis o tonsilitis).
•Fiebre.
•Aparición frecuente de moretones o petequias (pequeñas manchas rojas en la piel causadas por un estado hemorrágico).
•Dolor óseo y de las articulaciones.
•Dolor abdominal (causado por una acumulación de células sanguíneas en órganos como los riñones, el hígado y el bazo).

Cuando un médico sospecha de que un niño pueda tener leucemia esto podrá confirmarse analizando el ADN de la sangre o de la médula ósea del niño, los médicos pueden comprobar si se han producido los cambios genéticos característicos de los distintos tipos de leucemia linfoblástica aguda. Esto es importante porque los tratamientos pueden variar según el subtipo.

PRADER WILLI

El Síndrome de Prader-Willi (PSW) fue descrito por primera vez en 1965 por los doctores Suizos A. Prader, Dr. A. Labhart y Dr. H. Willi, quienes reconocieron a la condición al tener claros y únicas rasgos definidos. Los rasgos son:

- Hipotonía: Tono muscular débil y blandura al nacer.
- Hipogonadismo: desarrollo inmaduro de los órganos sexuales y otras características sexuales.
- Obesidad: Causada por un excesivo apetito e hiperfagia y un requerimiento calórifico disminuido debiendo bajar el nivel de gasto de energía. La obesidad normalmente no es una característica de aquellos que su consumo de comida este controlado.
- Disfunción del Sistema Nervioso Central y Endocrino: Causando una variedad en los grados de discapacidad de aprendizaje, baja estatura, somnolencia y desarrollo emocional y social pobre.

Características Faciales:

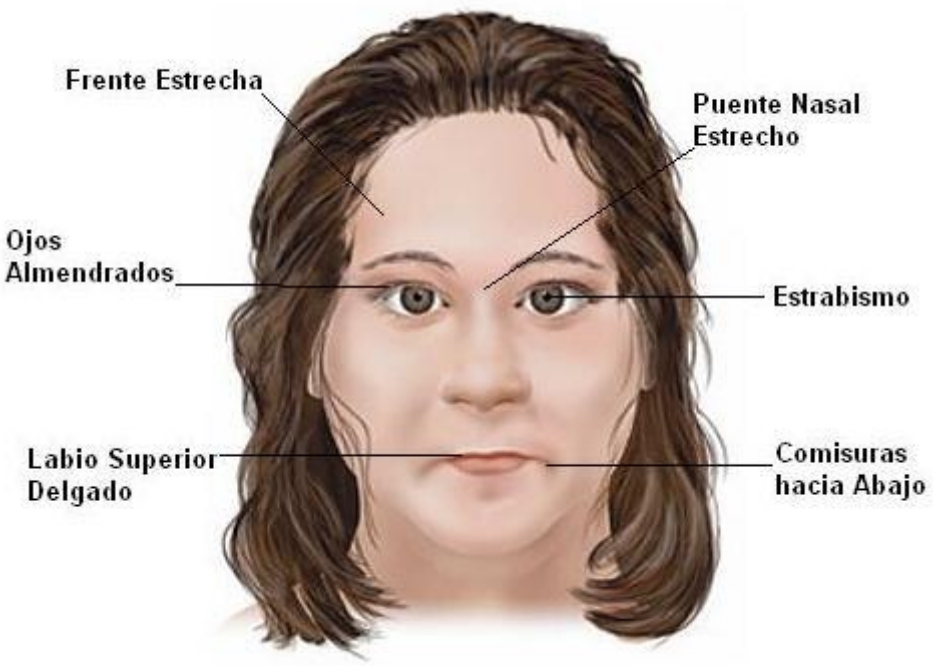


Figura 1. Características Faciales de una persona con Síndrome de Prader-Willi

Las personas con PWS tienen poca fuerza en músculos largos, a menudo combinado con poca coordinación y balance. El tono muscular puede ser mejorado con una terapia apropiada y ejercicio. La fuerza en músculos pequeños es usualmente mejor.

La mayoría de las personas con PWS tiene dificultades de aprendizaje pequeño o moderado. Algunas personas han registrado IQ's mayores de 90, mientras que una minoría presentan dificultades de aprendizaje severas. El IQ promedio es alrededor de 70 o un poco menor, aún que los individuos a veces puedan encontrar difícil desenvolverse en su nivel de IQ, ya que sus habilidades emocionales y sociales están poco desarrolladas. Las habilidades de lectura y escritura usualmente están mejor que habilidades matemáticas y pensamiento abstracto. Los individuos a menudo sobresalen en rompecabezas, crucigramas, costura, dibujo y color.

Etiología.

Los estudios actuales han mostrado que el conjunto de síntomas conocidos como PWS son el resultado de uno de 4 diferentes anormalidades genéticas en la región 15q11-q13, que en todas ellas material genético del padre es perdido. Dichas anormalidades son:

Pequeña Delesión en el Cromosoma 15.

Aproximadamente, el 60-70% de los casos son debidos a una delesión de novo en el cromosoma 15 heredado del padre.

- Las teorías explican que esto es debido a un daño accidental al espermatozoide o al óvulo en el momento de la concepción.
- No existe recurrencia conocida en las familias con esta causa.

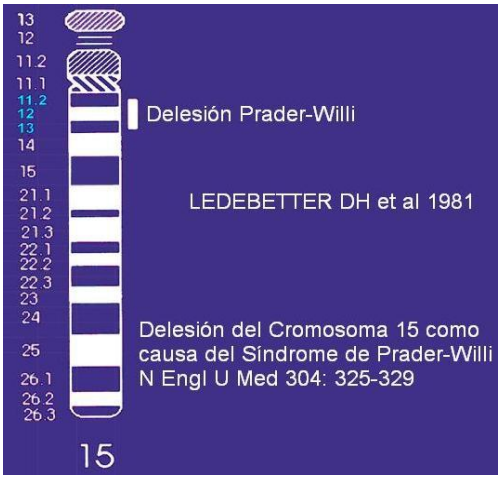


Figura 2. Diagrama de la Delesión en el cromosoma 15.

Disomía Materna.

El 25-30% de los casos son por disomía materna → la herencia de dos cromosomas 15 de la madre, en lugar de heredar uno del padre y uno de la madre.

- La disomía es un acontecimiento accidental que ocurre durante la meiosis.
- No existe recurrencia conocida en la familia. Sin embargo el riesgo de recurrencia es usualmente de 0.4% por dos razones:
  - Algunas de los PWS de No-delesión pueden ser debido a otra cosa diferente a la disomía.
  - El riesgo de la disomía aumenta con la edad maternal.

Tras-Locación De Cromosomas Implicando el Cromosoma 15.

Menos del 5% sufren un cambio de material genético entre cromosomas y puede involucrar a cualquier cromosoma, no sólo el cromosoma15:

- Cuando la tras-locación es "balanceada" puede pasar de una generación a otra sin causar ningún efecto dañino.
- Cuando la tras-locación es heredada de forma "No-balanceada" puede provocar una delesión y así aumentar el riesgo de recurrencia del síndrome.

Error de Imprinting en el Cromosoma 15.

El cromosoma 15 tiene una región impresa (**imprinted region**). Esto significa que esta marcada para que la copia (homólogo) heredada de la madre se comporte diferente del heredado del padre. Imprinting explica porque la delesiones que ocurren en el Síndrome de Prider Willi surgen en la copia paterna del cromosoma 15 y porque la disomía siempre viene de la madre. Muy esporádicamente sucede un error en la ubicación del imprintig.

- La expresión anormal de los genes-imprinted esta caracterizada por una mutilación anormal.

Las investigaciones continúan para descubrir si existen diferencias en el desarrollo entre aquellos que llevan la delesión y aquellos que no. Por el momento parece existir una pequeña diferencia, excepto que aquellos que tienen la delesión poseen características faciales más típicas del PWS, con cabello más fino que el resto de la familia y ojos azul o gris claro. Aquellos que no poseen la delesión muestran características más heterogéneas.

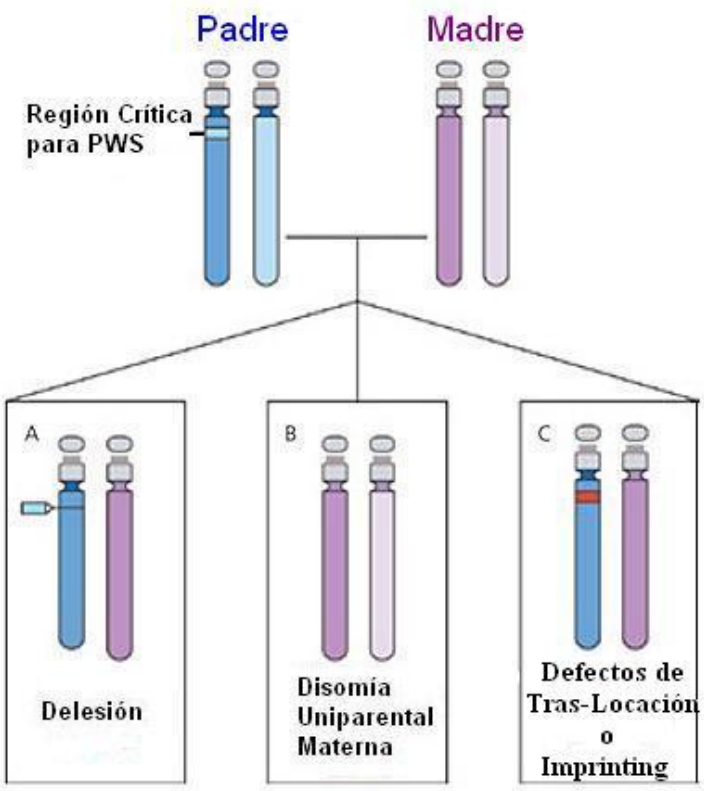


Figura 3. Anormalidades Cromosómicas que causan PWS.

Incidencia y Prevalencia.

Un estudio epidemiológico llevado a cabo por la región de salud de Gran Bretaña en el 2000, estimó que la incidencia de nacimientos en la región es de 1:22,000, con un salto para la prevalencia de 1:52,000. Estudios precios estimaron la incidencia de nacimientos entre 1:10,000 y 1:25,000. Mucha de la incertidumbre con relación a las estadísticas para la incidencia y la prevalencia son debidas al hecho de que el PWS muchas veces no es diagnosticado en muchas personas.

SÍNDROME DE WERDING-HOFFMAN

Para que ocurra el fenómeno de la contracción muscular, debe contarse con la integridad de determinadas estructuras del organismo a fin de que ésta se pueda realizar sin problemas. El impulso motor se origina en las neuronas del cerebro y se transmite hacia otras neuronas ubicadas a lo largo del tronco cerebral y la médula espinal. En el cerebro existen neuronas que dirigen los movimientos voluntarios y otras que controlan los movimientos involuntarios de los músculos dando estas últimas, entre otras cosas, el tono muscular adecuado.

Las atrofias musculares espinales constituyen un grupo de enfermedades caracterizadas por la pérdida o degeneración de las neuronas de la médula espinal. El mal funcionamiento de estas neuronas hace que el impulso nervioso no pueda transmitirse correctamente y, por lo tanto, tanto los movimientos como el tono muscular se ven afectados. El hecho de que el músculo no reciba la información adecuada para su funcionamiento hace que éste se atrofie, y de ahí el nombre de la enfermedad que refleja el problema: los músculos se atrofian por causa de las neuronas de la médula espinal. Inicialmente, están más afectados los músculos proximales (aquellos más cerca del tronco dl cuerpo) y la debilidad en los miembros inferiores suele ser generalmente mayor que la de los miembros superiores.

La Atrofia Muscular Espinal es una enfermedad progresiva y está clasificada en Tipo I (Werding-Hoffman), Tipo II, Tipo III (Kugelberg – Welander) y Tipo IV (iniciación adulta). La tipología marca la gravedad de la enfermedad.

El nivel de afectación de esas neuronas no es similar en todos los enfermos. Cuando éste es muy importante, el cuadro clínico es grave y se manifiesta a partir del nacimiento e incluso muchas madres notan disminución de los movimientos musculares y del tono muscular del o de la menor, y nunca llegan a sentarse porque el tronco no alcanza a desarrollar la suficiente fuerza. Lo mismo les ocurre a los músculos respiratorios intercostales: éste es el motivo de que en estos pacientes, las complicaciones y causa de muerte (casi siempre antes de los dos años de edad) sean de tipo respiratorio. También existen movimientos anormales de la lengua (fasciculaciones), trastornos de deglución y la alimentación. Esta forma grave de evolución fatal de la conoce como Atrofia Muscular Espinal tipo I o enfermedad de Werding-Hoffmann.

La atrofia muscular espinal se hereda en forma autosómica recesiva. Esto significa que ambos padres deben ser portadores del gen responsable de la aparición de la enfermedad. Cuando un niño recibe este gen de cada uno de sus padres, el niño estará afectado por Atrofia Muscular Espinal. Aunque ambos padres sean portadores, la probabilidad de transmitir este gen al niño e infectarlo es de un 25%, es decir de uno entre cuatro.

El gen recibe el nombre de SMN (Survival Motor Neuron o gen que ayuda a la supervivencia de las neuronas motoras). Éste tiene una particularidad: está duplicado (genes SMN 1 y 2); es decir, cada individuo tiene cuatro genes. Las diferencias entre uno y otro son muy sutiles (sólo unos cambios de bases, las piezas que constituyen el ADN) pero cobran importancia porque pueden cambiar su función.

DELECIÓN 22q

Las cardiopatías congénitas son causa frecuente e importante de defectos al nacimiento y una cuarta parte de ellos se acompaña de defectos en otros órganos. Cada año nacen en México por lo menos 5,000 niños con cardiopatía y más de la mitad de ellos requerirán estudio y tratamiento que puede ser médico, intervencionista y/o quirúrgico.

La alteración del desarrollo de los arcos braquiales es debida a microdeleciones o re-arreglos del cromosoma 22 en su región cromosómica 22q11.21 - q11.23. La deleción es una pérdida de una pequeña cantidad de material genético y que por lo tanto no es detectable en estudios normales de cariotipo, requiriendo para su objetivación estudios específicos.

La deleción cromosómica 22q11 es el síndrome debido a microdeleción más común. El 90% de los pacientes que presentan estos síndromes de DiGeorge o velocardiofacial, carecen de una pequeña porción (de aproximadamente 3 millones de nucleótidos) del cromosoma 22, región q11 (brazo largo del cromosoma 22). Esta región incluye alrededor de 30 genes individuales y da como resultado defectos en el desarrollo de estructuras específicas en todo el cuerpo y en el 90% de la veces, cardiopatía congénita. La razón por la que esta región del cromosoma 22 es propensa a la deleción se cree relacionada al gran múmero de regiones repetitivas que se observan en esta región (LCRs: low copy repearts).

La mayoría de los casos de deleción 22q11 son esporádicos. Sin embargo, en aproximadamente 10% de las familias, esta patología es de origen hereditario y algunos miembros están afectados y corren peligro de transmitirla a los hijos. Por esta razón, cada vez que se diagnostica una deleción 22q11, está indicado estudiar a los padres para descartar esta patología en ellos. El diagnóstico se basa en la identificación de la deleción por algún método molecular, generalmente a través de un cariotipo con técnica de FISH específica para la región 22q, o a través de estudios de marcadores polimórficos microsatélites, u otra técnica de cuantificación de dosis genética.

GALACTOSEMIA

Es una afección en la cual el cuerpo no puede utilizar (metabolizar) el azúcar simple llamado “galactosa” la cual compone la mitad de la lactosa, el azúcar que se encuentra en la leche. Es un trastorno hereditario, lo cual, quiere decir que se transmite de padres a hijos. Ocurre aproximadamente en 1 de cada 60,000 nacimientos entre personas de raza blanca. La tasa es diferente en otros grupos.

Existen 3 formas de la enfermedad:

a) Deficiencia de galactosa-1-fosfatouridil transferasa (galactosemia clásica, la forma más común y la más grave).
b) Deficiencia de galactosa cinasa.
c) Deficiencia de galactosa-6-fosfato epimerasa.

Si a un bebé con galactosemia se le da leche, los derivados de la galactosa se acumulan en el sistema del bebé. Estas sustancias dañan el hígado, el cerebro, los riñones y los ojos. Los individuos con galactosemia no pueden tolerar ninguna forma de leche (ni humana ni animal) y deben ser cuidadosos al consumir otros alimentos que contengan galactosa.

Los bebés con galactosemia pueden desarrollar síntomas en los primeros días de vida si consumen leche artificial o leche materna que contengan lactosa. Los síntomas pueden deberse a una infección grave en la sangre con la bacteria E. coli:

1. Convulsiones
2. Irritabilidad
3. Letargo
4. Alimentación deficiente (el bebé se niega a tomar fórmula que contenga leche)
5. Poco aumento de peso
6. Coloración amarillenta de la piel y de la esclerótica (ictericia)
7. Vómitos

Mycobacterium tuberculosis INSERCIÓN IS6110

Introducción.

La **tuberculosis** (TBC) es una enfermedad infecto-contagiosa causada por el microbio *Mycobacterium Tuberculosis* conocido como el bacilo de Koch. Conocida en algunas partes del mundo, la **TB** es posiblemente la enfermedad infecciosa, más prevalente en el mundo. En 1999 la OMS cifró en 3.689.833 nuevos casos de tuberculosis en el mundo, aunque este organismo cifró en 8.500.000 casos totales con una tasa global de 141/100.000 habitantes. En el informe OMS de 2003, se estima en 8 millones (140/100.000) de nuevos casos de TBC, de los cuales 3,9 millones (62/100.000) son bacilíferos y 674.000 (11/100.000) están infectados con VIH. La tuberculosis mantiene una prevalencia de 245/100.000 habitantes, y una tasa de mortalidad de 28/100.000. La tendencia epidemiológica de la incidencia de TBC sigue aumentando en el mundo, pero la tasa de mortalidad y prevalencia están disminuyendo (OMS-2003).

Ataca preferentemente los pulmones, pero puede también enfermar a otros órganos como lo son los riñones, el hígado, la piel, meninges, etc. Es precipitadamente más grave en los niños y ancianos, que pueden morir por ella.

Tuberculosis, comúnmente abreviada como TB, es una enfermedad infecciosa causada por la bacteria Mycobacterium Tuberculosis, que comúnmente afecta los pulmones (TB Pulmonar) pero también pude afectar al Sistema Nervioso Central (Meningitis), Sistema Linfático, Sistema Circulatorio, Sistema Genitourinario, huesos y coyunturas. La Tuberculosis es una de las enfermedades infecciosas más mortíferas y más comunes de la actualidad. En el 2004, la prevalencia (número de casos existentes) de TB activa fue de 14.6 millones de personas con una incidencia (número de casos nuevos) de 8.9 millones de personas y la mortalidad de 1.7 millones de personas (OMS, 2006) principalmente en países en desarrollo. Sin embargo, los países en desarrollo no son el único lugar con tuberculosis, existe un número de personas que va aumentando en el mundo desarrollado que contraen tuberculosis porque ellos tienen el sistema inmune comprometido, usualmente como resultado de drogas inmuno-supresoras, abuso de sustancias o SIDA.

La mayor parte de los infectados (90%) tiene una infección de TB latente y asintomática (LTBI). Existe una 10% de probabilidad de que la LTBI progrese a enfermedad activa, la cual sigue sin tener un tratamiento efectivo y mata al 50% de sus víctimas.

El SIDA, los programas negligentes de control de TB y la inmigración han causado el resurgimiento de la tuberculosis. Cepas multidroga-resistentes de TB y Tuberculosis Ampliablemente Droga-Resistentes (XDR-TB) (Centro de Control de Enfermedades, 2006) están emergiendo. La Organización Mundial de la Salud de clara a la TB como una emergencia de salud en 1993, y la Compañía de Detención de Tuberculosis, propone un Plan Global para Detener la Tuberculosis el cual tiene como objetivo salvar una adicional de 14 millones de vidas entre 2006 y 2015.

Epidemiología.

La causa de la tuberculosis es el Mycobacterium Tuberculosis (MTB), que es una bacteria Gram-positiva (sin membrana celular), inmóvil. La mayoría de los Mycobacterium se les encuentra en hábitats como el agua o el suelo. Sin embargo, unas pocas son patógenos intracelulares de animales y humanos. *Micobacterium Tuberculosis*, junto con M. bovis, M. africanum y M. microti son miembros de la compleja especie de tuberculosis. Cada miembro del Complejo TB es patogénico, pero *M. tuberculosis* es patogénico para humanos.

Los organismos del Complejo Tuberculoso son:

- Aerobios estrictos, que crecen con mayor éxito en tejidos con un alto contenido de ocígeno, como los pulmones.
- Patógenos intracelulares facultativos, que normalmente infectan fagocitos mononucleares (macrófagos)
- De lento crecimiento, con un tiempo de división de 12 a 18 horas.
- Hidrofóbicos, con un alto contenido lipídico en la membrana celular. Debido a que las células son hidrofóbicas y tienden a agruparse una con otras, son impermeables a tinciones comunes (Tinción de Gram).
- Conocidos como “bacilos acido-alcohol-resistente” debido a su capa celular rica en lípidos, los cuales son relativamente impermeables a varias decoloraciones que están combinadas con fenol. Una vez que son teñidos, las células son resistentes a decoloración con solventes orgánicos ácidos.

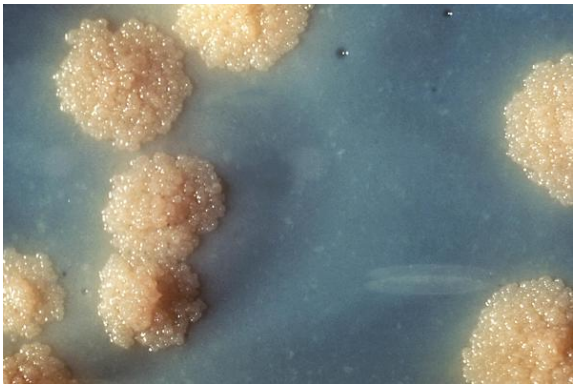


Figura 1. Close-up of a Mycobacterium tuberculosis culture revealing this organism's colonial morphology. 1976, Center for Disease Control.

Epidemiología.

Aproximadamente un tercio de la población mundial (2 billones de personas) tiene una infección latente de TB; en 2004, al rededor de 14.6 millones de personas tenían la enfermedad activa con 9 millones de casos nuevos. El rango anual de incidencia varía enormemente, de 356 por 100,000 en África a 41 por 100,000 en las Américas (OMS, 2006) En el Reino Unido, los rangos de incidencia van de 90 por 100,000 en el centro de Birminham a menos de 5 por 100,000 en Hertfordshire que es rural. Aproximadamente 1.7 millones de personas murieron a causa de TB en el 2004.

La incidencia de la TB es sabido que varía con la edad. En áreas endémicas la TB es una enfermedad que primeramente afecta a los adolescentes y adultos jóvenes (desde entonces hasta ahora se ha creado un política de vacunar con BCG a la edad de 12 años). Sin embargo, en países donde la TB ha ido de alta a baja incidencia, TB es principalmente una enfermedad de personas mayores, debido a la re-activación de TB latente adquirida muchas décadas antes (como es la situación en la población nativa de Reino Unido actualmente).

Existe un gran número de factores conocidos que hacen a la gente más susceptible a la infección con TB: en todo el mundo la más importante de ellas es el SIDA, fumar más de 20 cigarros al día también incrementa el riesgo de dos a cuatro veces de contraer TB.

Transmisión.

TB es propagada por gotas aerosol expulsadas de los pulmones por las personas con TB activa cuando tosen, estornudan, hablan y escupen. Cada gota es 5µm de diámetro y contiene de 1 a 3 bacilos. Contacto cercano (personas con contacto prolongado, frecuente o intenso) tienen mayor riesgo de enfermase (normalmente un 22% como probabilidad) Una persona sin tratamiento, con tuberculosis activa puede infectar un estimado de 20 personas por año. Otros

que están en riesgo incluyen a los nacidos fuera de áreas donde TB es común, los pacientes inmuno-comprometidos (SIDA), residentes y empleados de congregaciones de alto riesgo, trabajadores del sector salud que sirven a clientes de alto riesgo, gente sin pensión médica. Gente de bajos recursos, poblaciones de algo riesgo racial o étnico, niños expuestos a adultos con alto riesgo y personas quienes se inyectan con drogas ilícitas.

La transmisión puede ocurrir solamente a partir de una persona con TB a (Infección de TB-no latente).

La probabilidad de transmisión depende del grado de infección de la persona con TB (la cantidad expulsada), la exposición al ambiente, duración de la exposición y virulencia del organismo.

La cadena de transmisión puede ser detenida aislando a los pacientes con la enfermedad activa y aplicándoles una terapia anti-tuberculosa efectiva.

Patogénesis.

La infección empieza cuando el bacilo MTB llega a los alvéolos pulmonares, y la mycobacteria se replica de forma exponencial infectando a los macrófagos alveolares. El sitio primario de infección en los pulmones es llamado Foco de Ghon. Las bacterias son atrapadas por células dendríticas, las cuales transportan al bacilo a nodos linfáticos del mediastino, y después a través de la circulación a tejidos y órganos más distantes donde la TB potencialmente puede desarrollarse, tales como: ápices pulmonares, nodos linfáticos periféricos, riñones, cerebro y huesos.

Tuberculosis es clasificada como una de las condiciones inflamatorias granulomatosas. Macrófagos, Linfocitos T, linfocitos B y fibroblastos son algunas de las células que se congregan para formar un granuloma, con linfocitos rodeando a los macrófagos infectados. El granuloma funciona no solo para prevenir la diseminación de la bacteria, si no también provee un ambiente local para la comunicación de las células del sistema inmune.

Lo importante es que las bacterias no son eliminadas con el granuloma, pero se puede volver inactivo, lo que resulta en una infección latente. Las infecciones latentes solo se pueden diagnosticar en una persona no-inmunizada por una prueba dérmica de tuberculina, la cual produce un tipo de respuesta hipersensibilidad retrasada a proteínas purificadas de derivados de *M. Tuberculosis*. Aquellos inmunizados para TB o con infección superada también responderán con una hipersensibilidad retrasada paralela a aquellos con un estado infeccioso latente, por lo que esta prueba debe ser utilizada con precaución, particularmente con respecto a personas provenientes de países donde la inmunización para TB es común.

Otra característica de los granulomas de la tuberculosis humana es el desarrollo de muerte celular, también llamado necrosis, en el centro de los tubérculos. A simple vista esto tiene la textura de una queso suave blando, por lo que se le llamó necrosis caseosa.

Si la MTB logra entrar al torrente sanguíneo desde algún área con tejido dañado, dicha bacteria se propaga a través del cuerpo e instalan innumerables focos de infección, todos con la apariencia de pequeños tubérculos blancos en el tejido. A esto se le llama tuberculosis miliar y tiene un alto índice de fatalidad.

En muchos pacientes la infección se protege y cede. La destrucción de tejido y la necrosis son balanceadas por fibrosis. El tejido afectado es sustituido por cicatrización y las cavidades son llenadas con material necroso blanco. Durante la fase activa de la enfermedad, algunas de estas cavidades se encuentran en con los bronquios de paso de aire. Este material por lo tanto debe ser tosido y contiene bacterias vivas que pueden transmitir la infección.

Un tratamiento con antibióticos apropiados matan a las bacterias y permiten que el proceso curativo se lleve a cabo. Las áreas afectadas son eventualmente remplazadas por tejido cicatrizado.

Progresión.

En aquellas personas en las cuales el MTB supera las defensas del sistema inmune y se empieza a multiplicar existe una progresión de Infección-TB a Enfermedad-TB. Esto puede ocurrir poco después de la infección (TB-Primaria → 1 a 5%) o muchos años después de la infección (TB Post-Primaria, TB-Secundaria, Reactivación, TB-Inactiva→ 5 a 9%) El riesgo de la reactivación aumenta en los inmuno-comprometidos. En pacientes co-infectados con M. Tuberculosis y HIV, el riesgo de una reactivación aumenta un 10% cada año, mientras que los individuos inmuno-competentes el riesgo oscila entre del 5 al 10% en toda la vida.

Aproximadamente el 5% de las personas infectadas desarrollarán la enfermedad en los dos primeros años, y otro 5% la desarrollará más adelante en la vida.

Algunas condiciones médicas aumentan el riesgo de la progresión de la enfermedad. Las personas infectadas con SIDA y TB, el riesgo de infección aumenta un 10% cada año en vez de un 10% en la vida. Otras condiciones incluyen consumo de droga (principalmente debido al estilo de vida de los consumidores de droga intravenosa), abuso de sustancias, infección reciente con TB (dentro de dos años) o historia de tratamiento inadecuado para TB, Rayos-X sugieran infección previa con TB (lesiones fibróticas y nódulos), diabetes mellitas, silicosis, terapia prolongada con corticoesteroides o cualquier tipo de terapia inmunosupresiva, cáncer en cabeza y cuello, enfermedades hematolíticas y reticuloendoteliales (leucemia y enfermedad

de Hodgkin), fase Terminal de enfermedad renal, bypass intestinal o gastroectomía, síndromes de mala absorción crónica o bajo peso (10% o más bajo del ideal)

Algunas dorgas, incluyendo drogas para artritis reumatoide, que trabajan por medio de el bloqueo del facto alfa de necrosis tumoral (una inflamación – provocando citoquina), aumenta el riesgo de que una infección latente se convierta en activa, debido a la importancia de la citoquina en la defensa contra TB.

Síntomas.

La tuberculosis comúnmente afecta los pulmones (75% o más), y es llamada TB pulmonar. Los síntomas pueden incluir:

- Tos, productiva y prolongada de más de tres semanas de duración.
- Dolores de pecho
- Hemoptisis
- Fiebre
- Escalofríos
- Sudores nocturnos
- Pérdida del apetito
- Pérdida de peso
- Fatiga.

El término Consumición se presentó debido a las víctimas parecían ser "consumidad" por dentro debido a la enfermedad.

Los sitios de infección extra-pulmonares incluyen la pleura, el sistema nervioso central (meningitis) sistema linfático (escrófula de cuello), sistema genito-urinario y huesos y coyunturas (Enfermedad de Pott de la Espina). Una forma específica de TB miliar o diseminada, llamada así porque las lesiones en pulmones, vistas por rayos-x, tienen una forma que asemeja a las semillas de mijo. Estas son mucho más comunes en personas inmuno-suprimidas y en infantes. TB pulmonaria puede co-existir con las TB extra-pulmonar.

Método.

La tuberculosis es una vez más, una enfermedad de gran importancia. La detección del *Mycobacterium Tuberculosis* en especimenes clínicos es fundamental para un diagnóstico definitivo de la enfermedad. El análisis microscópico requiere de grandes cantidades de bacteria en espécimen. La detección por cultivo es un método sensible para la detección de la bacteria, sin embargo se necesitan de 4 a 8 semanas para ellos, y luego se necesitan de 2 a 4

semanas para llevar a cabo la confirmación por métodos bioquímicos. Por lo tanto el método de PCR por su precisión y rapidez últimamente ha sido utilizado para la detección del *M. Tuberculosis*. La sensibilidad y especificidad de este método comparado con los de cultivo ha sido reportado ser del 70-100%.

Los estudios sugieren que los sistemas que amplifican blancos presentes en copias múltiples en el genoma micobacterial son más sensitivos que los que amplifican copias simples.

La secuencia de la inserción IS6110 ha sido reportada su presencia múltiples veces en los cromosomas del *M. Tuberculosis* y ser específica para el Complejo M. Tuberculosis.

Nosotros evaluamos una amplificación por PCR que amplifica una secuencia específica de la inserción IS6110 para la detección de *M. Tuberculosis* en muestras de esputo.

RIESGO A OSTEOPOROSIS

La osteoporosis es una enfermedad del sistema esquelético, caracterizada por una baja masa ósea y deterioro en la estructura del tejido óseo, que origina mayor fragilidad ósea con el consecuente aumento en el riesgo de fractura. Se considera actualmente que la osteoporosis es la patología crónica no transmisible de más rápido crecimiento en el mundo y afecta a más del 30% de mujeres y al 12% de hombres en algún momento de su vida. Aunque es más prevalente en las mujeres mayores de 65 años.

La osteoporosis es una enfermedad causada por varios factores entre los que destacan: elementos ambientales, nutricionales y genéticos. Diversos estudios en miembros de una misma familia y en gemelos muestran que los factores genéticos juegan un papel importante en la regulación de la masa ósea y de otras características del hueso, que se traducen en una susceptibilidad aumentada para la fractura osteoporótica. La importancia de los factores genéticos en la determinación de la masa ósea ha sido estimada en alrededor de 50%.

Consecuencia de la anterior observación, múltiples estudios en los genes implicados en la homeostasis y estructura del hueso han sido realizados en los genes del receptor de estrógenos, colágeno tipo 1, citoquinas y factores de crecimiento, pero sobre todo del gen de receptor de vitamina D (VDR).

SÍNDROME X-FRÁGIL

Sindrome X-Frágil, también conocido como el Síndrome de Martin Bell es un Síndrome de retraso mental relacionado con el cromosoma X. Niños con el Síndrome pueden tener hipergonalismo, prognatismo, hipotonía, y autismo, y pueden tener una cara con oídos largos que es característica pero variable, un paladar altamente arqueado y un mal alineamiento de los dientes (maloclusion). Anormalidades adicionales pueden incluir lordosis, defectos cardiacos, deformidades en la caja toráxica donde el pecho queda hundido (pectus excavatum), pies planos, acortamiento de los huesos tubulares de las manos y demasiada flexibilidad de las articulaciones. Las mujeres que poseen un cromosoma frágil y un cromosoma normal X pueden variar de tener condiciones normales a tener ligeras manifestaciones del síndrome X Frágil. Este Síndrome X frágil se ha estimado una incidencia de 1 en 3600 varones y de 1 en 4000-6000 mujeres.

Además de la incapacidad mental (retraso mental), las características prominentes del síndrome incluye cara alargada, orejas alargadas pies planos, testículos agrandados, y bajo tono muscular. Características de comportamiento pueden incluir movimientos estereotipados (aplaudir en forma recurrente) y un desarrollo social atípico, pena particular y contacto ocular limitado. Algunas personas con el Síndrome X Frágil también cumplen con el criterio del autismo. Mientras la mutación completa en los varones tiende a presentar discapacidad intelectual severa, los síntomas de las mutaciones completas en mujeres van desde las afectadas de manera mínima en su capacidad mental hasta una discapacidad severa, la cual puede explicar porque los casos de mujeres son diagnosticados en menor cantidad que los de varones.

El Sindrome X Frágil es un desorden genético causado por mutación del gen FMR1 (Retrazo Mental 1 Frágil X) en el Cromosoma X. El gene RM1FX hace una proteína que es necesitada para el desarrollo normal del cerebro. En SXF, la proteína no esta creada. La mutación en este nivel se encuentra en 1 de cada 1250 varones y 1 de cada 2500 mujeres.

Normalmente, el gen RM1FX contiene entre 6 y 55 repeticiones de Codón (repeticiones trinucleotidas). Cuando existen de 43 a 55 repeticiones en el codon en el gen RM1FX, es un rango de la zona gris o intermedia. Gente que con cambios en la zona gris o intermedia tiene

una posibilidad ligeramente mayor de tener discapacidades de aprendizaje. En gente con el síndrome Frágil X, el alelo RF1FX tiene alrededor de 200 repeticiones de este codon. Cuando hay alrededor 200 repeticiones se le refiere como una mutación completa.

La expansión del codon a tal nivel resulta en una Metilacion de esa porción del DNA, efectivamente silenciando la expresión de la proteína RM1FX. Esta Metilacion del locus RM1FX en la banda del cromosoma Xq27.3 se cree que es resultado de la compresión del cromosoma X el cual parece frágil bajo el microscopio en cierto punto, fenómeno que le dio al síndrome su nombre.

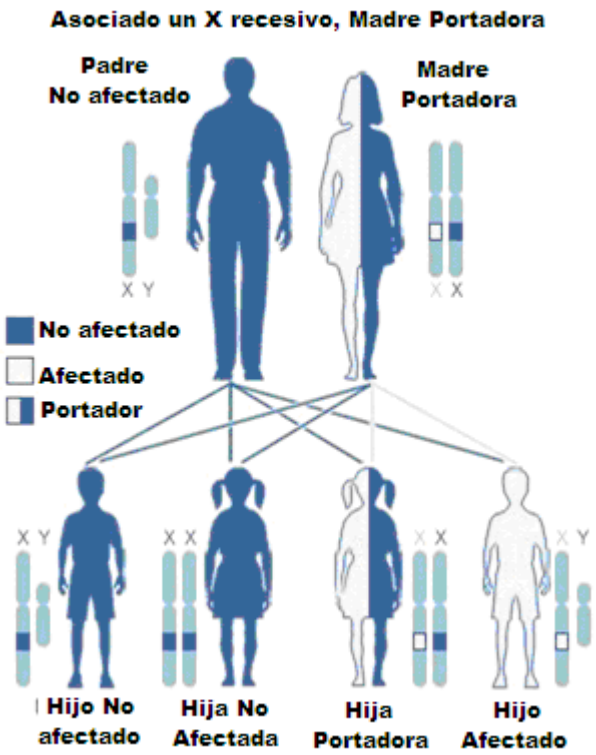
La mutación del gen RM1FX lleva al silencio transcripcional de la proteína de retraso del Frágil X, (MPRF) En individuos normales el MPRF se desdobla y facilita la traslación de un numero de RNAS neuronales esenciales. En pacientes del Síndrome Frágil X, de todas maneras estos RNAs no se trasforman en proteínas.

DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE

También conocida como distrofia muscular tipo Duschenne, es la forma más común de distrofia muscular en niños, En la ausencia de tamiz neonatal, DMD es usualmente diagnosticada cuando el niño tiene entre 7 y 6 anos de edad. Síntomas a una edad temprana de este Síndrome incluyen retraso en el caminar, errores frecuentes, y dificultad para levantarse de estar sentado o en una posición de reposo esto es caracterizado por rápida debilidad progresiva de los músculos, deterioro y atrofia de los tejidos musculosos empezando con las piernas y la pelvis, posteriormente afecta los músculos de todo el cuerpo y, cuando llegan los niños a la edad de los 12 anos aproximadamente se quedan sin posibilidades de caminar. Esta enfermedad es un desorden eventualmente faltan en la adolescencia y hacia los 20 anos, debido comúnmente a severos problemas respiratorios, a problemas del corazón o ambos.

El DMD afecta a varones jóvenes, con los primeros síntomas ocurriendo usualmente antes del sexto ano. Las mujeres pueden ser portadoras de DMD pero usualmente no exhiben síntomas. Dos tercios de las incidencias del DMD son causadas por la herencia genética de la madre, mientras que el resto es causado por mutaciones en los genes del embrión.

Este Síndrome posee tal nombre debido al neurólogo Frances Guilllame Benjamín Amand Duchenne (1806-1875) gen el gen de la distrofina, el cual tiene codificado una proteína esencial de las membranas de la célula en miocitos (músculos de las células).
La distrofia muscular de Becker (DMB) es también causada por las mutaciones de la distrofina y tiene síntomas similares a los de Duchenne, pero la activación es más tarde el desarrollo más ligero.



La distrofia de Duchenne es un tipo de distrofinopatia el cual incluye un espectro de enfermedades del músculo causadas por mutaciones en el gen Xp21, el cual encripta la proteína distrofina En la distrofia muscular de Duchenne la proteína distrofina está ausente. La distrofia muscular de Becker es un tipo más ligero de distrfinopatia donde la forma mutada de la proteína esta presente. El largo tamaño del gen significa que esta mas tendiente a la mutación, esto puede surgir de manera espontánea en muchas familias sin ningún caso histórico de esta enfermedad.

La distrofia muscular de Duchenne es heredada en un patrón asociado a un X recesivo. Debido a la inactivacion de la X, algunas portadoras mujeres pueden ser parcialmente afectadas por esta enfermedad, sin importar su naturaleza recesiva. La inactivacion de la X lleva a las mujeres a un estado X0, no XX como usualmente se pensaba (ver debajo). Mujeres que son portadoras del gen defectivo pueden heredar un anormal X a sus hijos. Desde que los muchachos tengan un X de su madre y un Y de su padre, no puede haber un segundo X que componga el gen defectivo de la madre portadora. Los hijos de las mujeres portadoras tienen un 50% de posibilidad de ser portadores. Hijos de hombres con Duchenne siempre serán portadores, debido a que ellos heredan un cromosoma X afectado de su padre (notar que el diagrama solo muestra los resultados de un padre no afectado). Algunas mujeres también

tendrán niveles muy ligeros de distrofia muscular, y a esto se le conoce como ser un portador manifiesto.

Pruebas Prenatales tales como amniosintesis, para embarazos en riesgo es posible si la mutación que causa la enfermedad DMD ha sido identificada en un miembro de la familia o si marcadores informados vinculados han sido identificados.En 1/3 de los casos, la enfermedad es un resultado de un neospontaneo o nueva mutación.

En algunos casos visualizados en mujeres, la DMD es causada por una inactivacion fallida del gen X. En estos casos, dos copias del cromosoma X existen, pero por razones actualmente desconocidas, el cromosoma X defectuoso se manifiesta en lugar de su copia no defectuosa. En estos casos, se puede apreciar que el DMD toma una forma de mosaico en el cual algunas células musculares son completamente normales mientras otras exhiben clásicas caracteristas del DMD. Los efectos de una forma de mosaico DMD a largo plazo no son conocidos.

- **Pato-mecanismo.**

La distrofia muscular de Duchenne es causada por una mutación del gen de la distrofina del cual su producto proteínico es responsable de la conexión de las fibras musculares con el matriz extracelular atravez de un complejo proteínico que contiene muchas sub-unidades. La ausencia de distafina permite que el exceso de calcio penetre el sarcolema (pared celular). En un proceso complejo de cascada que involucra diversos caminos, el exceso de calcio causa la creación de especies reactivas de oxigeno que sobrepasan la cantidad que las que enzimas de la célula pueden procesar en forma efectiva

Esto crea un estrés oxidativo dentro de la célula el cual lastima el sarcolemma y permite mas puntos de entrada al calcio, dando como resultado final la muerte de la célula. Las fibras de la célula pasan la necrosis y son al final remplazadas con tejido conectivo y adiposo.

➢ Síntomas.

El síntoma principal de la distrofia muscular Duchenne es una debilidad muscular rápidamente progresiva asociada con el desgaste muscular, donde los músculos proximales son los primeros en ser afectados, especialmente los músculos de la pelvis y las pantorrillas. La debilidad muscular también ocurre en los brazos, cuello, y otras áreas, pero no tan severas o tan pronto como en la parte inferior del cuerpo. Los síntomas normalmente ocurren antes de los 6 anos y pueden aparecer en la infancia.

La debilidad generalizada y el desgaste muscular primero afectan los músculos de las caderas, el área pélvica, muslos y hombros. Las pantorrillas frecuentemente son alargadas. Los otros síntomas físicos son.

- Caídas Frecuentes.
- Dificultad con habilidades motores(correr, brincar)
- Dificultad progresiva para caminar.
- Perdida eventual de la habilidad para caminar (usualmente hacia los 12 anos de edad)
- Fatiga
- Retraso mental ligero (en aproximadamente 30% de los pacientes de Duchenne)
- Deformidades esqueléticas (incluyendo scoliosis en algunas casos)
- Deformidades musculares
- Pseudohipertrofia de los músculos de la lengua y las pantorrillas.
- Contracturas Musculares de los talones y piernas limitando su correcto funcionamiento pues las fibras musculares se acortan y la fibrosis ocurre en el tejido conector.

LEUCEMIA

La Leucemia es un cáncer de las células blancas en la sangre. Es una enfermedad seria, como todos los cánceres y puede ser fatal. Es un cáncer de la sangre o de médula y es caracterizado por una proliferación anormal de glóbulos blancos (leucocitos). Es parte del amplio grupo de enfermedades llamadas Neoplasmas Hematopoyéticos.

La sangre es una suspensión de millones de células en un líquido cristalino llamado plasma, en él se encuentran tres tipos básicos de células sanguíneas:

1. Los Glóbulos rojos → responsables de trasportar oxígeno
2. Glóbulos blancos→ responsables de combatir infecciones
3. Plaquetas→ células especializadas responsables de la coagulación de la sangre.

Todas son producidas en la médula (algunos tipos de glóbulos blancos también se hacen en glándulas) y una vez que maduran son expulsados a la sangre.

En la Leucemia, los glóbulos blancos se convierten en cancerosos y comienzan a dividirse incontrolablemente en la médula al punto de que interfieren con la producción normal de glóbulos rojos, blancos y plaquetas. Muchas células inmaduras cancerosas son liberadas al torrente sanguíneo donde pueden infiltrar órganos como el bazo, nodos linfáticos e hígado. Los efectos de esto son los siguientes:

1. Infecciones repetitivas → dolores boca y garganta, fiebres, sudoraciones, tos, infecciones urinarias, infección de cortadas y rasguños, y abscesos.
2. Anemia → pocos glóbulos rojos pueden causar palidez, debilidad, cansancio y falta de aire durante el esfuerzo.
3. Aumento de moretones y sangrados: la carencia de plaquetas puede causar moretones sin choques o golpes, frecuentes sangrados de la nariz y encías, y períodos abundantes en mujeres.

A veces, especialmente si la leucemia está progresando lentamente y la enfermedad está en las primeras etapas, ningunos de estos síntomas pueden estar presente y la condición puede ser descubierta durante un análisis de sangre hecho por alguna otra razón.

Al igual que con la mayoría de los cánceres, nadie sabe qué células blancas de las causas a llegar a ser cancerosas. Pero alguien es más probable desarrollar leucemia si se exponen a la radiación o a algunos productos químicos como el benceno.

Leucemia no una condición común, pero no es raro tampoco. La probabilidad de que alguien desarrolle leucemia en algún momento en su vida es una en 123 para los varones y una en 207 para las mujeres, incluyendo alrededor 200 casos nuevos en niños al año.

Síntomas:

Daño a la médula, por medio del desplazamiento de las células normales de la médula por células malignas, resulta en una baja de plaquetas. Esto significa que gente con Leucemia puede presentar hematomas o sangrar excesivamente, o desarrollar lunares de sangre.

Los glóbulos blancos son las células implicadas en la lucha contra patógenos que ingresan al cuerpo. Estas células durante la leucemia pueden ser suprimidas o disfuncionales, poniendo al paciente en el riesgo de desarrollar infecciones.

La deficiencia de glóbulos rojos conduce a la anemia, la cuál puede causar disnea. Todos los síntomas pueden también ser atribuibles a otras enfermedades; para el diagnostico, se requieren de análisis de sangre y una biopsia de la médula.

Otros síntomas:

1. Fiebre, escalofríos, y otros síntomas parecidos a los de la gripe.
2. Debilidad y fatiga
3. Pérdida de apetito y/o peso
4. Encías hinchadas o sangrantes
5. Síntomas neurológicos (dolor de cabeza)
6. Hígado y bazo agrandados

TIPOS DE LEUCEMIA.

Existen dos tipos diferentes de glóbulos blancos, y los dos pueden dar lugar a la Leucemia. Uno es los glóbulos blancos **“mieloides”** (también llamadas los granulocitos). Éstos son producidos en la médula y viajan en la sangre donde engullen y matan a organismos extranjeros. Las leucemias producidas por este tipo de células se llaman Leucemias Mieloides.

El otro tipo de célula blanca son los glóbulos blancos linfoides, o linfocitos, encontrado en los nodos linfáticos y el sistema linfático. El sistema linfático es una colección de pequeños nodos linfáticos (llamados glándulas) encontrados principalmente en el cuello, axilas e ingle, conectados por una red de minúsculos vasos linfáticos. Los linfocitos están implicados la respuesta inmune del cuerpo a infecciones. Las leucemias de estas células se llaman *Cánceres Linfoides o Linfocíticos.*

Algunas leucemias tienen progresos muy lentos (es decir son crónicas) mientras que otras son muy rápidas (aguda), por lo que las leucemias se dividen en cuatro tipos, dependiendo del tipo de glóbulos blancos de las cuales derivan y si son agudas o crónicas.

- **Aguda y Crónica**

La leucemia, clínica y patológicamente ha sido dividida en leucemia aguda y crónica. La Leucemia Aguda está caracterizada por el crecimiento rápido de las células sanguíneas inmaduras. Esta aglomeración hace a la médula incapaz de producir células de sangre sanas. Las formas agudas de leucemia pueden ocurrir en niños y adultos jóvenes, de hecho, es una de las causas más comunes de muerte en niños que cualquier otro tipo de enfermedad maligna.
El tratamiento inmediato es requerido en las leucemias agudas debido a la progresión y a la acumulación rápida de las células malignas, las cuales se pasan a la circulación sanguínea y se infiltran a varios órganos del cuerpo. Si la enfermedad no se trata, el paciente morirá dentro de meses o hasta semanas.
La leucemia crónica es identificada por la acumulación excesiva de células sanguíneas relativamente maduras, pero anormales. Normalmente el progreso lleva meses o hasta años, las células se producen en un ritmo mucho más acelerado que las células normales, dando como resultado muchas células sanguíneas blancas anormales en la sangre. La leucemia crónica ocurre sobre todo en una gente de mediana edad, pero teóricamente puede ocurrir a cualquier edad. Mientras que la leucemia aguda se debe tratar inmediatamente, las formas crónicas se supervisan a veces por un cierto tiempo antes del tratamiento para asegurar la eficacia máxima de la terapia.

- **Linfoide y Mieloide.**

Además, las enfermedades se clasifican según el tipo de células anormales encontradas en la mayor parte de la sangre.

Cuando la leucemia afecta las células linfoides (los linfocitos y las células del plasma), se llama Leucemia Linfocítica. Cuando se afectan células mieloides (eosinofilos, neutrofilos y basofilos), la enfermedad se llama Leucemia Mieloítica o Granulocítica.

Combinar estas dos clasificaciones proporciona un total de cuatro categorías principales:

- **Leucemia Linfoide (Linfoblástica) Aguda (LLA)→** Esto es un cáncer de linfocitos no maduros, también llamados linfoblastos (la palabra la "blasto" significa la célula primitiva). LLA es el tipo más común de leucemia en niños, y la forma más común de cáncer en la niñez. Es rara en adultos. En algunas personas con LLA tienen una particular anormalidad genética conocida como cromosoma de Filadelfia. Produce una proteína llamada Tirosina-quinasa, la cuál estimula la producción de las células de sangre anormales por la médula. Leucemia linfocítica aguda (también conocida como leucemia Lynfoblástica aguda, o LLA) es el tipo más común de leucemia en niños pequeños. Esta enfermedad también afecta a adultos, especialmente aquellos de 65 años en adelante.

- **Leucemia Mieloide (Mieloblástica) Aguda (LMA)→** La LMA afecta las células mieloides. Forma no células de división inmadura y rápida. Es una forma agresiva de leucemia, y es más común en adultos que en niños. Leucemia Mielocítica aguda (también conocida como leucemia Mieloide aguda, o AML) ocurre más comunmente en adultos que en niños. Este tipo de leucemia fue llamado anteriormente como leucemia No-Linfocítica aguda.

- **Leucemia Linfoide (Linfocítica) Crónica (LLC)→** Este cáncer implica linfocitos pero progresa de manera más lentamente que la LLA. Los linfocitos son más maduros y más lentos para dividirse. La gente puede tener CLL por muchos años sin presentar síntomas. CLL no ocurre en niños. **leucemia linfocítica crónica (LLC)** comúnmente afecta a adultos después de los 55 años de edad. Ocurre a veces en adultos más jóvenes, pero casi nunca afecta a niños.

- **Leucemia Mieloide (Mielocítica) Crónica →** CML afecta las células mieloides pero es de progreso lento y las células mieloides son más maduras. Puede ocurrir en

cualquier edad, pero es inusual debajo de los 20 años de edad. Generalmente tiene dos etapas: una etapa lenta y crónica, la cuál puede durar de dos a tres años, después de la cual (generalmente de manera muy repentina) puede cambiar a una etapa aguda como Leucemia Mieloide Aguda. La **leucemia mielocítica crónica (LMC)** ocurre principalmente en adultos. Un número muy pequeño de niños también desarrolla esta enfermedad. Las formas mas comunes de adultos son LMA y LLC, mientras que en niños LLA son más frecuentes

En niños casi todas las leucemias son agudas – 80% son LLA y 20% son LMA. En adultos, 50% de leucemias son agudos, y 50% son crónicos (LMA: 40%, LLA: 10-20%, LMC: 20-30%, LLC: 25-30%.)

- **Causas y Factores de Riesgo.**

No existe ninguna causa conocida para todos los diversos tipos de leucemia. Las diversas leucemias tienen probablemente diversas causas, y muy poco de lo que se sabe es algo seguro sobre qué es la causa de su desarrollo. Los investigadores tienen fuertes sospechas acerca de cuatro causas posibles:

1. Radiación de ionización natural o artificial.
2. Ciertos químicos
3. Algunos virus
4. Predisposición genética.

La Leucemia, como otros cánceres, resulta de mutaciones somáticas en la DNA que activan oncogenes o desactivan genes supresores de tumores, lo que interrumpe la regulación de la muerte celular, la diferenciación y/o la división. Estas mutaciones pueden ocurrir espontáneamente o como resultado de la exposición a radiación o a sustancias carcinógenas y es probable que sea influenciada por factores genéticos. Los estudios del caso-control han ligado la exposición a los productos petroquímicos, por ejemplo el benceno y las tinciones de cabello con el desarrollo de algunas formas de leucemia. Los virus también se han ligado a algunas formas de leucemia. Por ejemplo, ciertos casos de LLA son asociados a infecciones virales el virus de inmunodeficiencia humana (el VIH, responsable de SIDA) o del virus humano T-linfotropico (HTLV-1 y -2, que causa leucemia/ linfoma de células T en el adulto). La anemia de Fanconi es también un factor de riesgo para desarrollar leucemia mielocítica

aguda. Hasta que la causa o las causas de la leucemia se encuentran, no hay manera de prevenir la enfermedad.

Una prueba de laboratorio conocida como reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es recomendable para los pacientes con LLA, puesto que puede ayudar a identificar anormalidades genéticas específicas. Tales anormalidades tienen un impacto grande sobre pronóstico y, por lo tanto, planes del tratamiento. La prueba de PCR es especialmente importante para los pacientes que enfermedad es de células tipo B. LLA de células B generalmente no es curada por terapia para LLA estándar. En lugar, tasas de respuesta más altas se logran con los regímenes agresivos basados en cyclophosphamide que se utilizan para el linfoma non-Hodgkin.

Entre pacientes con LLA, del 3-5% en niños y 25-50% de adultos son positivos para el cromosoma de Philadelphia (Ph1). Debido a que estos pacientes tienen un pronóstico peor que otros individuos con LLA, muchos oncólogos recomiendan el trasplante de médula (alloBMT), puesto que la remisión puede ser breve y ser seguida por quimioterapia convencional para LLA.

OLIGOESPERMIA O AZOSPERMIA

En un estudio, las microdelesiones en el cromosoma Y fueron encontradas en el 7% de un grupo no seleccionado de hombres infértiles, lo que sugiere que las microdelesiones del cromosoma Y constituyen la segunda causa más específica de infertilidad masculina.

Las microdelesiones del Cromosoma-Y son relativamente frecuentes y su frecuencia aumenta con la severidad del defecto espermatogénico. Por lo tanto, la prueba de microdelesiones del Cromosoma-Y es indicado en hombres con azoospermia y oligospermia severa, y en pacientes que consideren reproducción asistida.

Todos las células humanas diploides contienen 22 pares de autosomas y 1 par de cromosomas sexuales, para un total de 23 pares, los cuales proveen el normal 46XX (mujer) y 46XY (hombre) configuración cromosomal. Es importante reconocer que la única fuente de cromosomas **Y** es paterna.

Las microdelesiones del Cromosoma-Y no pueden ser predichas por lo encontrado en el análisis clínico básico de semen. La prueba para las microdeletions del Y-cromosoma implica la extracción de la DNA de las células blancas de la sangre y la amplificación de la región específica del Cromosoma-Y en PCR que contiene 8 pares de primers. Cada par amplifica una región específica del Cromosoma-Y.

Anormalidades en el cromosoma-Y pueden ser heredadas a cualquier hijo varón que sea producido después de la reproducción asistida. Como los hombres con este desorden genético normalmente son perfectamente sanos, aparte de la infertilidad, es incierto el hecho de que saber si alguna otra condición médica estará presente en los hijos con microdelesiones del Cromosoma-Y. El asesoramiento genético es importante antes del tratamiento. La detección de microdelesiones en el Cromosoma-Y puede proveer el diagnóstico de infertilidad y permitir que el médico dirija a los pacientes a la reproducción asistida o a la adopción.

RIESGO CARDIOVASCULAR

Las enfermedades cardiovasculares son las enfermedades que afectan al corazón y a las arterias (fundamentalmente del cerebro, de las piernas y del propio corazón). Son importantes por ser muy frecuentes y graves; constituyen la principal causa de muerte en los países desarrollados. Son por ejemplo el infarto de miocardio, la angina de pecho o las trombosis cerebrales.

El riesgo cardiovascular es la probabilidad de tener una de esas enfermedades cardiovasculares en un determinado periodo de tiempo. Esa probabilidad depende de los factores de riesgo cardiovascular. Existen unos factores de riesgo modificables y otros que no lo son. Los factores de riesgo cardiovasculares más importantes son: el tabaco, la hipertensión arterial, el colesterol y la diabetes. Además hay otros factores de riesgo que también influyen en el riesgo cardiovascular como son: la edad y sexo del paciente, los antecedentes familiares de enfermedades cardiovasculares a edades tempranas, la obesidad, la falta de ejercicio físico y el consumo excesivo de alcohol.

En DIMYGEN se realizan análisis moleculares para determinar las mutaciones asociadas con el riesgo cardiovascular como son la R506Q - Factor V Leiden y la C677T del gen metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) usando tecnología PCR.

TOXOPLASMA

La toxoplasmosis es una enfermedad infecciosa ocasionada por un protozoo parásito llamado Toxoplasma gondii, un parásito intracelular obligado. La toxoplasmosis puede causar infecciones leves y asintomáticas, así como infecciones mortales que afectan mayormente al feto, ocasionando la llamada toxoplasmosis congénita. También puede revestir gravedad cuando afecta a recién nacidos, ancianos y personas vulnerables por su condición de déficit de inmunidad.

La enfermedad es considerada una zoonosis, lo que significa que se transmite habitualmente desde los animales a los seres humanos a través de diferentes vías de contagio, siendo los hospedadores definitivos el gato y otras 6 especies de felinos. Las medidas de prevención son particularmente importantes en las mujeres embarazadas y consisten en normas generales de higiene para evitar la transmisión por alimentos o agua contaminada, no consumir carne cruda o poco cocinada y evitar contacto con heces de gato.

➢ Fuentes de infección

La fuente de infección más frecuente no son los animales de compañía como erróneamente se cree y se sigue difundiendo sin base científica. La realidad es que la fuente por la cual entra el parásito en los humanos con mayor frecuencia es a través de los alimentos contaminados: la carne (cuando está poco cocinada, ya que un gran porcentaje está contaminada) y las frutas y verduras mal lavadas.

De las carnes disponibles para consumo en el mercado (o las carnes de caza), un gran porcentaje de todas las especies está contaminado, así que cualquier persona que consume carne ha consumido (de hecho) carne contaminada por el parásito. También es posible que por la manipulación de la carne contaminada con las manos, al llevarlas a la boca, se ingiera el parásito. por otro lado, una persona que consume con la necesaria frecuencia verduras y frutas, puede consumirlas sin el adecuado lavado para eliminar el parásito en algún momento. También puede consumidas manipuladas por terceros sin poder supervisar si el lavado es suficiente (por ejemplo, en restaurantes).

La última vía de contagio suele producirse entre personas que trabajan la tierra con las manos, bien agricultores, bien en labores de jardinería. En los suelos suele estar presente el parásito en gran cantidad. Una persona que manipule la tierra con las manos desnudas puede introducir restos de tierra bajo las uñas. Pese a un lavado de manos con agua y jabón, siempre puede quedar tierra bajo las uñas. Después, si se lleva las manos a la boca, es fácil infectarse de éste y/o de otros parásitos. Si es una persona que trabaja en el campo, no tiene por qué lavarse las manos cada vez que manipula esa tierra y en un descuido (o por mala costumbre) puede llevarse las manos sin lavar a la boca.

Siempre se ha relacionado erróneamente al gato doméstico como fuente de infección, puesto que sí son los hospedadores definitivos junto con otras especies de felinos. El error se basa en que el comportamiento humano necesario para esta infección no es el "normal". Para que un gato pueda producir heces infecciosas tiene que contagiarse. Es decir, un gato que no está infectado y vive en una casa sin acceso al exterior y comiendo pienso o carne cocinada, no puede infectarse y por tanto no puede infectar a otros. Si el gato tiene acceso al exterior o es silvestre, o come carne cruda, o caza pájaros o ratones y se los come, entonces sí puede infectarse.

Una vez infectado, incuba el parásito durante un periodo de entre 3 y 20 días (según la forma en la que lo ingiere, que determina la fase en la que se encuentra el parásito). Después y durante sólo un periodo de 1 mes, libera los ooquistes en las heces. Después de eso, aunque se vuelva a infectar, nunca más liberará ooquistes. Para que esas heces con ooquistes (oocitos) sean a su vez infecciosas, necesitan un tiempo de exposición al medio de entre 24 y 48 horas.

Las personas normales que conviven con gatos en casa suelen retirar las heces de los areneros con más frecuencia, impidiendo que esos ooquistes maduren y sean infecciosos. Y después, es necesario un contacto muy íntimo con esas heces para infectarse a partir de ellas. Es necesario comerse las heces del gato para infectarse (cosa que sólo hacen los niños o personas con enfermedades mentales) o si no, manipularlas con las manos y sin guardar unas mínimas medidas de higiene, llevárselas a la boca. De nuevo citamos a la "gente normal" que si tiene que realizar una limpieza de heces, de gato o de cualquier animal, después procura lavarse las manos con agua y jabón. No sólo se puede introducir el Toxoplasma Gondii en el organismo de esta manera, también otros parásitos, bacterias y virus, mucho más peligrosos e incluso letales en ocasiones como la Escherichia coli.

Por tanto, cualquier persona que conviva con un gato o varios como mascotas, incluso con acceso al exterior y hasta que coman a veces animales crudos cazados por ellos (es decir, gatos con riesgo de infectarse del parásito), con la más simple medida de higiene posible (el lavado de manos después de limpiar el arenero o usando guantes), evita infectarse del temido Toxoplasma.

Por razones desconocidas se sigue obviando la dificultad de esta ruta de infección (pese a los intentos que los profesionales veterinarios realizan de informar a la población propietaria de gatos y de concienciar a los médicos de la necesidad de dar información científica y no una información sesgada e incorrecta). Se sabe que el parásito cruza la placenta pudiendo transmitirse al feto, si la madre se infecta por primera vez durante el embarazo. Si la infección ocurrió antes de quedar embarazada, el nuevo bebé no puede ser infectado. El riesgo es menor si la infección ocurrió en las últimas semanas de gestación. Con muchísima menos frecuencia, el parásito puede ser transmitida por transfusión de sangre, o trasplante de órganos. En los casos en que se detecta que una mujer gestante se ha infectado del parásito, existen medicamentos que pueden ayudar a detener la infección para evitar daños al feto.

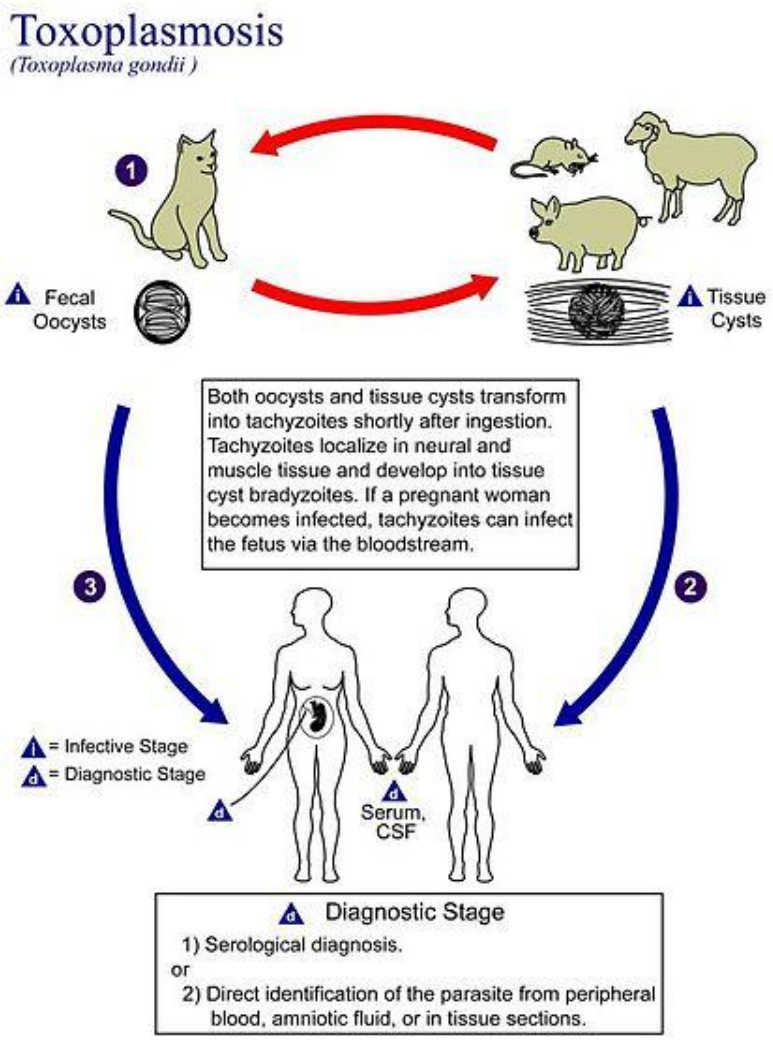
- **Ciclo de vidaArtículo principal: *Toxoplasma gondii***

La toxoplasmosis es una zoonosis de distribución mundial. Se infectan animales herbívoros, omnívoros o carnívoros, incluyendo casi todos los mamíferos. En la carne destinada a consumo humano es frecuente la presencia de quistes tisulares. Los invertebrados como moscas y cucarachas pueden contribuir a la difusión de los ooquistes, que acompañan a la defecación de los gatos. Los ooquistes que salen con las heces no son de inmediato infectantes, deben pasar por un proceso de diferenciación en la tierra que dura hasta tres semanas y pueden mantenerse infecciosos durante mucho tiempo en la tierra húmeda (aproximadamente un año).

Ciclo vital de *Toxoplasma gondii*: el gato es el huésped definitivo (1) (donde el parásito se reproduce), el gato se infecta e infesta a otros animales por los ooquistes tisulares. El hombre se infecta consumiendo ooquistes liberados con las heces (3) o bien al ingerir carne contaminada con ooquistes tisulares (2).El parásito se presenta bajo tres distintas formas: taquizoíto (un trofozoíto que puede encontrarse en casi cualquier órgano, principalmente el

cerebro y músculos), quistes tisulares y ooquistes. Estos últimos sólo se producen en los intestinos de los huésped definitivos.

El ciclo vital de Toxoplasma tiene como huésped definitivo al gato o miembros de su familia, que tras ingerir alguna de las formas del parásito sufre en las células epiteliales de su intestino un ciclo asexual y luego un ciclo sexual, eliminándose en sus heces millones de ooquistes. Cuando estos esporulan se vuelven infecciosos pudiéndose infectar otros animales por su ingestión. Por debajo de 4 °C, o por encima de 37 °C, no se produce la esporulación y los quistes no son infecciosos.



Los humanos sufren la transmisión del parásito fundamentalmente por vía oral a través de la ingesta de carnes, verduras, el agua, huevos, leche, u otros alimentos contaminados por ooquistes o que contienen quistes tisulares. De hecho, hasta un 25% de las muestras de carnes

de cordero y cerdo presentan ooquistes, siendo menos frecuentes en la carne de vaca. Los gatos, sobre todo si se manipulan sus excreciones, pueden infectar al ingerir los ooquistes por las manos contaminadas.

Se ha estudiado con cierto detalle el importante papel que juegan los gatos en la eliminación de los ooquistes en la tierra como parte de la transmisión de la enfermedad. En algunas islas del Pacífico, se ha demostrado que la ausencia de gatos está asociada a la ausencia de anticuerpos humanos en contra de Toxoplasma y, al contrario, en regiones con prevalencia de anticuerpos están en proporción directa con la población de gatos o el contacto con la tierra contaminada por heces felinas. Los gatos se infectan al consumir roedores y aves, que son huéspedes intermediarios que contienen los quistes (con bradizoítos) que mantienen una infección crónica en estos animales.

La segunda vía de transmisión es la materno-fetal o congénita dando origen a la toxoplasmosis congénita. Más rara es la transmisión por transfusiones o por recepción de órganos. El contagio interhumano de toxoplasmosis solo se ve en casos de la transmisión trasplacentaria.

Más del 80% de las infecciones son asintomáticas. La toxoplasmosis puede ser aguda o crónica, sintomática o asintomática. La infección aguda recientemente adquirida suele ser asintomática en niños mayores y adultos; y en caso de presentar síntomas y signos (enfermedad aguda) estos suelen ser de corta duración y autolimitados, como una gripe o mononucleosis, dolor de cabeza, dolores musculares, inflamación de los ganglios linfáticos, e incluso presenta inflamación del hígado y mayoritariamente del bazo, etc. En la mayoría de los casos persiste como quistes en los tejidos pero la persona no suele tener manifestaciones clínicas (infección crónica), pero en otros casos se presenta con formas clínicas persistentes o recurrentes (enfermedad crónica).

Se suelen diferenciar cuatro grandes categorías clínicas en el estudio de la toxoplasmosis:

- ✓ ***Toxoplasmosis aguda adquirida en el paciente inmunocompetente,*** pudiendo cursar con un cuadro subclínico y por lo tanto sin síntomas, haciendo que el paciente no tenga conocimiento de la infección. Cuando aparecen síntomas son generales,

confundiéndose con una gran gama de posibles infecciones benignas y de rápido curso, pudiendo provocar: linfadenopatía, fiebre, mialgia y malestar general.

- ✓ ***Toxoplasmosis aguda adquirida o reactivada en el paciente inmunodeficiente***, las formas clínicas más severas, incluyendo leucemia, enfermedades del tejido conectivo, los cuales pueden manifestarse en un 40% de pacientes con sida, por ejemplo.[12] Los pacientes con terapias inmunosupresoras (glucocorticoides, por ejemplo) como para prevenir el rechazo de un órgano trasplantado o el tratamiento de una enfermedad autoinmune, pertenecen a este grupo de alto riesgo.
- ✓ ***Toxoplasmosis ocular***, como resultado de una infección congénita (aunque los signos aparezcan al cabo de varios años) con retinitis necrosante, uveítis y muy frecuentemente retinocoroiditis.
- ✓ ***Toxoplasmosis congénita***. Las formas más graves pueden llevar a la muerte intra-uterina o causar secuelas graves si la infección de la madre ocurre en la primera mitad de la gestación.

➢ Diagnóstico

La toxoplasmosis puede ser diagnosticada al aislar el parásito por medio de inoculación de animales de laboratorio o cultivo celular o con un perfil serológico, el cual puede no ser confiable en inmunodeficientes y en el feto. Existen sin embargo pruebas capaces de detectar los anticuerpos serológicos o en orina, creados por el sistema inmune para combatir el parásito, especialmente un incremento en los niveles de IgG y/o la presencia de anticuerpos específicos de IgM. La evaluación clínica de recién nacidos durante el primer año de vida es, sin duda, necesaria en madres seropositivas o de alto riesgo.

Otros métodos indirectos incluyen reacciones de fijación de complemento, reacción con colorantes de Sabin y Feldman, pruebas de ELISA y la reacción de hemaglutinación indirecta. Es posible también demostrar la presencia del genoma del parásito con la técnica de PCR, un método importante debido a su alta sensibilidad y especificidad, pues siempre que es positivo confirma el diagnostico pero si es negativo no siempre lo excluye. El método de detección por PCR se utiliza en el diagnóstico de toxoplasmosis en el líquido amniótico, en el humor acuoso en toxoplasmosis ocular y en inmunosuprimidos. La detección directa del parásito en tejidos infectados puede también resultar difícil, por ejemplo, de placenta o cerebro, incluyendo la fijación de anticuerpos fluorescentes.

Esto sumado a que la toxoplasmosis puede ser asintomática implica que un análisis puede indicar únicamente que el individuo nunca ha sido infectado por el parásito, o bien que el individuo ha tenido o está presentemente infectado con el parásito (sin distinción de uno u otro caso).

Una vez que un organismo tiene anticuerpos contra la toxoplasmosis, queda inmunizado contra la enfermedad. Por ello se recomienda a las mujeres que estén planeando quedarse embarazadas que se hagan con anterioridad una prueba de anticuerpos de toxoplasmosis.