

Genética Humana en Estomatología

* Luis CUADRAO ZAVALA, Mg C.D.

El creciente interés que están despertando las enfermedades genéticas dentro del contexto de la patología humana, se debe al espectacular avance que han experimentado las cada vez más complejas metodologías que con un número día a día mayor de científicos investigan los mecanismos de la herencia. Es así como novedosos estudios bioquímicos, cromosómicos y poblacionales, han permitido reconocer en muchas entidades de causalidad confusa hasta no hace mucho, una clara etiología genética.

En el sentido más amplio, las condiciones patológicas pueden dividirse en tres grandes grupos: aquellas enfermedades producidas principalmente por factores medio ambientales, tales como enfermedades virales y bacterianas, otras debidas a factores genéticos, como es el caso de la enfermedad de Lesch-Nyhan, y por último enfermedades producidas por factores ambientales y genéticos predisponentes, como por ejemplo ciertas malformaciones que afectan el territorio máxilofacial (Gorlin, 1979)¹³.

En la Figura 1, podemos observar esquemáticamente el peso relativo que tendrían los factores genéticos y ambientales en la etiología de algunas enfermedades de interés odontológico según Stewart (1976).¹² Esta localización es provisional, ya que aún no es posible determinar con exactitud cuál de los factores tendría mayor importancia en la manifestación de los trastornos. El autor propone varias zonas separadas arbitrariamente.

- a. Enfermedades que ocurren solo en personas con una cierta constitución genética sin que influya mayormente el medio ambiente (Ej. síndrome Papillon Lefevre)
- b. Enfermedades que ocurren sólo en personas que poseen cierta constitución genética pero que solo aparecerían cuando conjuntamente existen determinadas condiciones medio ambientales (Ej. Diabetes, labio leporino con o sin fisura velopalatina)
- c. Enfermedades que ocurren en personas con diferente constitución genética pero que difieren en frecuencia y severidad de acuerdo a la constitución y el ambiente. El ambiente juega

un importante rol, pero pasa a ser efectivo solo cuando interactúa con ciertos genotipos (Ej. Hipertensión, prognatismo)

- d. Enfermedades que pueden ocurrir en individuos con cualquier constitución genética pero su severidad depende de esta (Ej. Caries, tuberculosis, enfermedades periodontales, maloclusiones)

En la actualidad se han logrado identificar mas de 100 condiciones hereditarias de tipo mendeliano que afectan solo a estructuras orales y mas de 400 con el mismo patrón de herencia, en las cuales hay compromiso de estructuras orofaciales en relación a alteraciones sistémicas. Asimismo, existen múltiples trastornos de tipo cromosómico y multifactorial que afectan dicho territorio, probablemente en un número similar al anterior (Salinas 1970)⁸.

De lo dicho, se comprenderá la importancia que tiene el odontólogo en el estudio de los trastornos que afectan el macizo craneofacial. Es así como durante los últimos años han aumentado los cursos de genética para postgraduados en las universidades norteamericanas. Asimismo, se ha impulsado la integración de odontólogos en equipos multidisciplinarios con el fin de participar activamente en el diagnóstico y tratamiento de pacientes afectados, así como para dar consejo genético a familias que lo solicitan (Sanger 1981,¹⁰ Salinas 1970,⁸ Rollnick y Pruzansky, 1981)⁹

Las enfermedades genéticas son de tres tipos principalmente:

1. Monogenéticas
2. Cromosómicas
3. Multifactoriales

Los trastornos monogenéticos son producidos por un gen mutante, que puede ubicarse en uno o ambos cromosomas. Estos trastornos se rigen por las leyes de Mendel por lo que se les llama también de transmisión o herencia mendeliana. Si el gen se expresa cuando se encuentra solo, se le denomina dominante. Pero si deben estar presentes dos copias para poder expresarse, recibe el nombre de recesivo. Si el gen mutante se localiza en un cromosoma autosómico, estaríamos frente a un caso de herencia

* Profesor Asociado, TC. Pre y Post Grado- Departamento Académico de Ciencias Básicas Estomatológicas, Fac. de Odontología UNMSM. E-mail: dl40017@unmsm.edu.pe

autosómica, o bien, si se ubica en un cromosoma sexual, hablaríamos de herencia ligada al sexo. El gen puede estar ligado al cromosoma X, que es el caso más frecuente, o al cromosoma Y, en cuyo caso se llama herencia holándrica.

La distinción entre genes dominantes y recesivos no es absoluta. Existen genes definidos como recesivos simplemente porque su expresión en el estado heterocigoto no es detectable mediante ciertos análisis.

La codominancia ocurre cuando se expresan ambos alelos en un heterocigoto. Un ejemplo de ello lo constituyen los heterocigotos AB del grupo sanguíneo ABO.

Para estudiar una determinada condición heredada, se recurre al uso de los árboles genealógicos, los cuales resumen en forma clara todos los antecedentes posibles que permitan diagnosticar el patrón de herencia que presenta un determinado rasgo.

Existen algunas reglas simples que permiten identificar el tipo de herencia que algunas enfermedades presentan. Los rasgos o enfermedades que se heredan en forma autosómica dominante se presentan en sucesivas generaciones, transmitiéndose de una persona afectada a cerca de la mitad de sus descendientes, sin mostrar preferencia por algún sexo en particular. En la herencia autosómica recesiva,

Tabla 1.- Loci genéticos correspondientes a enfermedades asignadas a cromosomas específicos (Mc Kusick, 1980)²

Cromosoma	Locus	Símbolo	Fonotipo
1		PP1	Retinitis pigmentosa
2		An	Aniridia
4	4q	TYS	Escleritosis
6	6p21	ADH3	Hiperplasia adrenal
6	6p21	ASD2	Defecto atrioseptal
6	6p21-23	CHAL	Hipercolesterolemia
6	6p21-23	DMJ	Diabetes juvenil
6	6p21	Hch	Hemocromatosis
6	6p21	OPCA1	Atrofia olivo punto cerebral
6	6	PDB	Enf. De paget
7	7q35	HaF	Factor Hegeman
8	8p11	Sph1	Esferocitosis
9	9q3	Hap	Síndrome Uña Rótula
9	9	WS1	Síndrome de Waarderburg
10	10	EBS1	Epidermiolitis bulosa
11	11p13	WAGP	Tumor d Wilms
13	13q12	RB1	Retinblastoma
15	15q11	PWS	Sind. de Prader Willi
22	22q12	CML	Leucemia mieloide crónica
X	Xq28	Hem A	Hemofilia A
X	Xq26-q ter	HGPRT	Hiperuricemia gota

Tabla 2.- Algunas enfermedades genéticas, su modo de herencia, y sus manifestaciones orales (Salzano, F. 1982)⁹

NOMBRE	CARACTERÍSTICAS	TIPO DE HERENCIA	MANIFESTACIONES ORALES Y FACIALES
Esfereocitosis	Eritrocitos menores	Autosómica dominante	"Cráneo en torre" Deformidades en el paladar
Deficiencia de piruvato-quinasa	Ictericia neonatal, infecciones recurrentes del aparato respiratorio	Autosómica Recesiva	Palidez de las mucosas Estomatitis, Disfagia, infecciones por monilia, facies, característica..
Metahemoglobina	Acúmulo de Metahemoglobina En eritrocitos. Cianosis, Retardo mental	Autosómica dominante	Cianosis en la cavidad oral, Hipertrofia de las encías, erupción retardada, paladar ojival.
Talasemia mayor, tipo beta (Anemia de Cooley)	Anemia, Ictericia, Hepatoesplénomegalia, úlceras en las piernas, problemas óseos.	Autosómica parcialmente dominante.	Expansión de la maxila y maloclusiones. Hipertelorismo ocular. Cráneo con pelos en punta.
Porfiria Eritropoyética congénita	Producción excesiva de porfirina. Fotosensibilidad, Hirsutismo Esplenomegalia .	Autosómica recesiva	Dientes amarillos u oscuros en grado variable a pesar de que tamaño, forma y erupción son normales.
Síndrome de Chedisk- Higashi	Gránulos grandes de los leucocitos; Hiperpigmentación del cabello y ojos; fofofobia, nistagmo, linfoma maligno	Autosómca recesiva	Úlceras recurrentes orales, parálisis facial, caries en ex- ceso, encías hemorrágicas .
Mucopolisacaridosis I (Síndrome de Hurler)	Cataratas, retardo mental, enanismo.	Autosómica recesiva	Lengua, encías y alvéolos Hipertrofiados. Incisivos pequeños. Atraso en la formación de la raíz de los permanentes.
Monosidosis	Facies característica, ausen- cia de enanismo, daño cere- bral, hepatoesplénomegalia.	Autosómica recesiva	Sin Hipertrofia de lengua o encías . Dientes muy espaciados pero de tamaño normal.
Cintinosis	Raquitismo resistente a la vitamina D, Glucosurea, aminoaciduria generalizada	Autosómica recesiva	Estomatitis. Calcificación y erupción retardada de los dientes.
Síndrome de Lesch-Nyhan	Hiperurinemia. Espasmos y autoestimulación	Recesiva ligada al X	Lesiones diversas debidas a automutilación.
Hipofosfatasa	calcificación defectuosa de la matriz ósea. Bajo nivel de fosfatasa alcalina en el suero. Problemas renales	Autosómica recesiva	Pérdida prematura de la primera dentición, sin evidencia de daño periodontal

por otro lado, el rasgo aparece en hermanos con progenitores no necesariamente afectados, pero afectando sí a un 25% de la descendencia, sin una preferencia sexual en la incidencia. Generalmente se observa en matrimonios consanguíneos. La herencia ligada al sexo o al cromosoma X, puede ser de tipo recesivo, si el rasgo ocurre más frecuentemente en el hombre que en la mujer, el hombre lo transmite a todas sus hijas sin que manifiesten el rasgo, y ellas a su vez lo transmiten a la mitad de sus hijos, no hay

transmisión del padre afectado a los hijos varones. Finalmente la herencia ligada al X es dominante, cuando los hombres afectados transmiten a todas las hijas el gen y no tiene ningún hijo afectado. Se observa en este tipo de herencia una incidencia mayor de mujeres afectadas.

En la tabla 2 se muestra una serie de enfermedades de transmisión mendeliana, su forma de herencia y sus manifestaciones orales.

Existen varios factores que podrían confundir el típico patrón de herencia mendeliana explicado anteriormente variando las relaciones entre genotipos y fenotipos.

Un gen, por ejemplo, puede tener efectos múltiples y determinar diversos fenotipos, fenómeno llamado pleiotropía. En los casos en que un gen encubre el efecto de otro gen, hablamos de epistasia. La expresividad de un gen está en relación a las distintas formas como un gen puede manifestarse fenotípicamente. Tal es el caso de la osteogénesis imperfecta, que a pesar de tener un patrón de herencia dominante, se puede manifestar en distintas formas, como fragilidad ósea, mudcz o escleróticas azules se dicen en este caso que la expresividad es variable.

La penetración consiste en la probabilidad de detectar una combinación específica de genes cuando están presentes en un individuo. La penetración puede ser completa o incompleta, siendo función de los genes o del resultado de la combinación o interacción de los genes. El concepto de fenocopia se emplea cuando existen características fenotípicamente iguales a aquellas que se deben a la manifestación de un gen específico.

Los trastornos cromosómicos son aquellos en que hay una alteración en el número o en la estructura de los cromosomas. Asimismo pueden afectar a los autosomas o a los cromosomas sexuales. Estos trastornos son los responsables de 1/3 de los abortos espontáneos durante el primer trimestre de gestación, como también a una alta tasa de defectos que se manifiestan al nacer. Las anomalías que se observan en los afectados, se deben a un imbalance del material genético, que provoca un proceso de desarrollo confuso. Estos trastornos pueden ser causados por agentes químicos, radiaciones, virus, enfermedades autoinmunes o por una edad avanzada de la madre, tal como ocurre con el síndrome de Down.

Como es sabido los cromosomas contenidos en una célula somática humana son 46, en serie diploide "2n". En los gametos se encuentran en serie haploide, es decir, la mitad de los cromosomas o "n". Cuando un individuo posee un número de cromosomas que no es múltiple de "n" hablamos de una aneuploidia. Tal es el caso de las trisomías en que existen $2n + 1$ cromosomas, monosomías con $2n - 1$ cromosoma y dobles trisomías $2n + 1 + 1$.

Por otro lado, cuando el número de cromosomas corresponde a un múltiplo exacto del número haploide (pero que no es diploide) hablamos de una euploide.

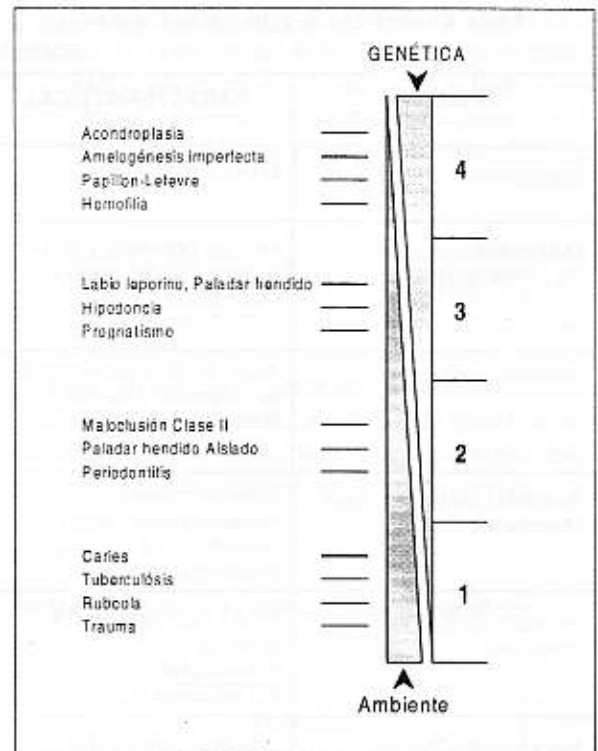


Fig. 1: Peso relativo de los factores genéticos y ambientales de algunos trastornos (Stewart, R. 1976)

Las euploidías pueden ser triploidías ($3n$) y tetraploidías ($4n$) también llamadas poliploidías.

Las anomalías estructurales son el resultado de la ruptura y pérdida de un segmento del cromosoma. Esta alteración puede ser causada asimismo por una amplia variedad de factores.

Las alteraciones estructurales pueden ser del tipo de la inversión, en el cual un segmento del cromosoma se reinserta en un orden inverso, después de producirse una ruptura del cromosoma. La duplicación ocurre cuando un segmento normal se repite dos veces. Las deficiencias o deleciones son producidas por pérdida de un segmento cromosómico.

Las translocaciones corresponden al desprendimiento de un segmento cromosómico que termina fusionándose con otro cromosoma. Si existe reciprocidad en los fragmentos, se habla de una translocación recíproca. Los anillos son cromosomas que se unen por sus extremos. Los isocromosomas son cromosomas metacéntricos con dos brazos homólogos unidos por el centrómero. Ocurre debido a una alteración en la división, la cual se produce en sentido transversal y no longitudinal a través del centrómero durante la anafase.

En la Tabla 3 podemos observar una serie de enfermedades cromosómicas y algunos síntomas que se manifiestan en la cavidad oral.

Las enfermedades de origen multifactorial responden a la herencia cuantitativa. Esta herencia estaría dada por la segregación de un número dado de genes correspondientes a varios loci, llamados poligenes. La distribución fenotípica final sería el resultado de una compleja interacción entre el genotipo poligénico y el medio ambiente.

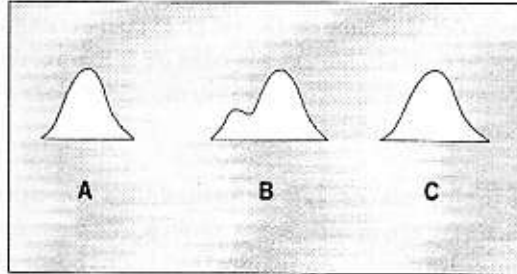


Fig. 2: Tipos de variación continua: a. Variación continua unimodal; b. variación continua bimodal; c. Variación discontinua

La distribución de los rasgos en este tipo de herencia puede ser tipo continuo unimodal, en la cual la frecuencia observada en una población, se distribuye en forma de una curva normal o campana gaussiana. (Fig. 2 a) Puede también adquirir una distribución de tipo continuo con más de un modo, como ocurre con los gustadores de una sustancia, la feniltiocarbamida. (Fig.2b) Por último, puede presentarse una variación de tipo discontinuo, donde los caracteres pueden estar presentes o ausentes, pero cuando existen varían continuamente (Fig 2c).

El modelo de variación discontinua, fue propuesto por Falconer, y se basa en el supuesto que existe una distribución continua de algún atributo en la población como resultado de la combinación de todos los factores genéticos y ambientales que intervienen en el desarrollo de un carácter dado. Un umbral crítico separa, aquellos individuos normales de los afectados. Así, todos, aquellos individuos sobre el umbral manifiestan el rasgo, y aquellos por debajo no lo expresan. Cuanto más se exceda el nivel de la escala por sobre el umbral, mas intensa es la expresión del rasgo.

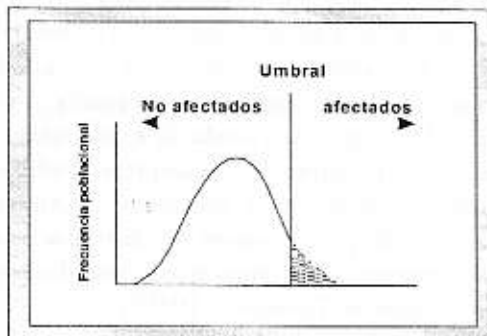


Fig. 3: Modelo de variación casi continua o discontinua. Sólo aquellos individuos que están por sobre el umbral presentan el rasgo

Este modelo de variación discontinua permitiría explicar algunos trastornos genéticos, entre ellos las malformaciones congénitas tales como el labio leporino y la fisura velopalatina, cuando éstos no están relacionados con algún tipo de síndrome cromosómico o mendeliano.

En este caso, los individuos afectados estarían por sobre el umbral, y los no afectados, por debajo (Fig.3) Asimismo el umbral en las familias de los afectados sería distinta a la de la población general (Fig.4) La distribución semicontinua explicaría igualmente el por que existe distinta incidencia de un determinado rasgo en ambos sexos.

Se ha visto por ejemplo que la fisura velopalatina y el labio leporino ocurre mas frecuentemente en hombres que en mujeres, debido probablemente a una diferencia en el umbral (Fig.5) El riesgo de recurrencia es por tanto mayor entre los parientes de los afectados que en la población normal. Este riesgo aumenta mientras mas acentuada es la malformación. Aún mas debido a que existe una diferencia en el umbral para cada sexo, el riesgo de recurrencia es mayor para los hermanos de pacientes del sexo menos susceptible (Thompson 1973¹⁴, Salzano 1982⁹, Sofaer 1981¹¹)

No siempre es fácil identificar el origen genético de un trastorno dado, pues muchas veces los datos de que se disponen son confusos y escasos y las historias familiares poco ilustrativas. Sin embargo el aporte de Neel y Schull (1954³, 1969⁴) permitió una simplificación en la tarea del diagnóstico. Estos autores propusieron cuatro puntos a seguir. Tales son : la ocurrencia de la enfermedad en proporciones definidas entre personas emparentadas biológicamente, como esposos por ejemplo, edad de inicio y curso de la enfermedad característicos, igualmente inicio de la enfermedad en ausencia de un factor precipitante conocido, y por último la mayor concordancia de la enfermedad entre mellizos monocigotos que en dicigotos. Actualmente, a la luz de nuevos conocimientos sobre el rol de los trastornos cromosómicos, se puede agregar un quinto punto: la presencia en el propositus (individuo afectado en estudio) de una característica fenotípica (usualmente incluyendo retardo mental) y una anomalía cromosómica demostrable, con o sin antecedentes familiares de un trastorno similar o parecido (Thompson 1973¹⁴)

Ocurre con frecuencia que existen parejas que ignoran que son portadores de genes anómalos hasta que estos se manifiestan en la descendencia. En efecto, cuando ocurre la aparición de un trastorno genético en un hijo, la preocupación de los padres

fenotípicamente normales es saber si esta se podría presentar nuevamente en hijos futuros. Asimismo, en el caso de progenitores afectados o de matrimonios consanguíneos la ayuda de un especialista es fundamental para saber la probabilidad de riesgo en la descendencia. El consejero genético intenta orientar a las parejas en su decisión final, al mostrarles la probabilidad de que ocurra o se repita un trastorno dado en la progenie, basándose fundamentalmente en estudios familiares y cromosómicos, con el fin de obtener un adecuado diagnóstico genético.

Por otro lado, últimamente se han desarrollado sofisticados análisis que permiten obtener el diagnóstico de posibles trastornos genéticos "in utero" tales como la amniocentesis, la fetoscopia, la ultrasonografía, la biopsia de vellosidades coriales, la cordocentesis (PUBS) y el estudio de alfafetoproteínas.

La amniocentesis es un método que consiste en obtener una muestra de líquido amniótico, para el estudio bioquímico y cultivo celular. Permite detectar anomalías cromosómicas y productos metabólicos anómalos.

Si conocemos el patrón de herencia de una enfermedad genética dada, el riesgo de recurrencia es relativamente sencillo de determinar. Tal es el caso de ciertas enfermedades de transmisión mendeliana, en las cuales mediante el estudio genealógico, podemos calcular el riesgo de recurrencia.

Por otro lado, en las aberraciones cromosómicas el riesgo de recurrencia depende del cariotipo que presenta el paciente afectado, y si la anomalía es

esporádica o familiar. Así se ha podido determinar que las anomalías cromosómicas ocurren mas frecuentemente en hijos de mujeres que han sufrido múltiples abortos. Igualmente, el riesgo es mayor si uno o ambos progenitores presentan anomalías cromosómicas en sus cariotipos, aún no habiéndose manifestado fenotípicamente. Se ha determinado que la edad materna es un factor importante en la incidencia del síndrome de Down, en el cual el riesgo aumenta en relación directa a la edad de la madre, no así en otras aneuploidías comunes como son el síndrome de Turner de Klinefelter.

Finalmente en las enfermedades de tipo multifactorial, el consejo genético solo puede darse en términos de riesgo empírico, basándose en el comportamiento que experimenta el rasgo en la familia del afectado. Mientras mas afectados haya entre los familiares próximos, mayor sera el riesgo de que el siguiente niño resulte afectado. Así también el riesgo de recurrencia dependerá de la severidad que presenta el trastorno, y al sexo del o de lo afectados.

Existen ocasiones en que no puede entregarse

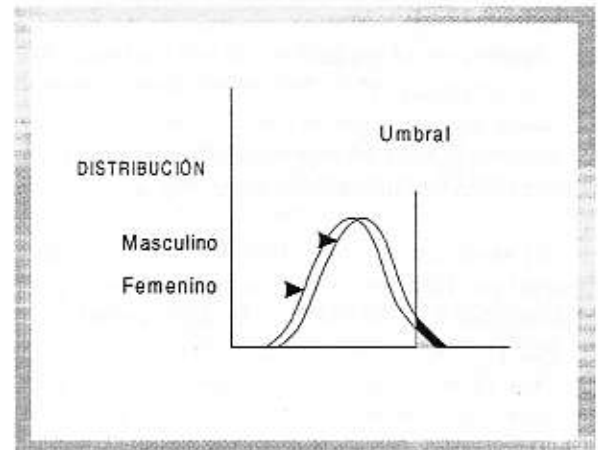


Fig. 5: Distribución de la predisposición en ambos sexos

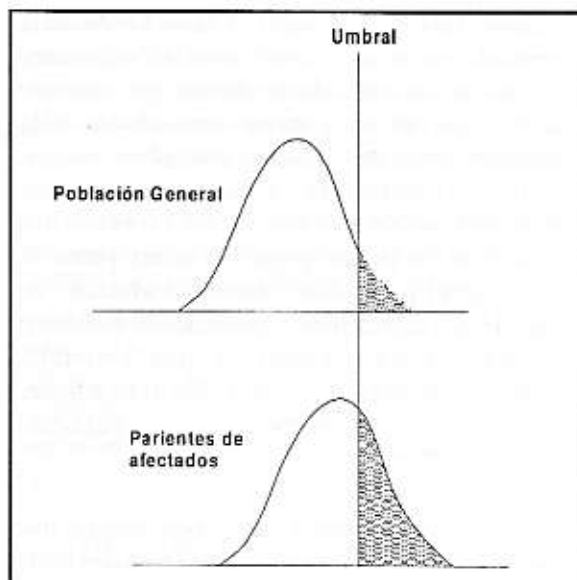


Fig. 4: Distribución de la Predisposición en la Población General y en los parientes de afectados.

un consejo genético preciso. Esto ocurre cuando el diagnóstico del paciente afectado está en duda o cuando a pesar de que el diagnóstico es claro, este rasgo es tan raro que no puede precisarse si tiene base genética. Así también se presentan dificultades cuando un rasgo se presenta en formas genéticas y no genéticas (fenocopias) o cuando su expresividad es variable y su penetración incompleta, pudiendo confundir el estudio de la genealogía. Asimismo existen entidades cuyos patrones de herencia puede ser de tipo mendeliano, cromosómico o multifactorial, en diversas familias (Thompson, 1973¹⁴).

En general los grandes avances de la genética

médica, en especial la identificación de nuevos síndromes, han hecho cada vez más necesario proporcionar consejo genético a familias portadores de genes patógenos.

Walter Bodmer¹, distinguido genetista inglés sugirió durante el último Congreso Internacional de Genética Humana celebrado en 1986 en Berlín, que en cinco años más estaría delincado todo el genoma humano a través de la utilización de las nuevas técnicas de ADN recombinante y de las endonucleasas,

que sirven para definir polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción (PLFR) Si este fuera el caso comenzará una frenética búsqueda para encontrar función a todos los genes. Será el comienzo de la genética "al revés". Resulta difícil anticipar hacia donde nos conducirá el conocimiento exacto de nuestra constitución genética. Tenemos la impresión que numerosas novelas de ciencia ficción escritas sobre este tema terminarían siendo un pálido reflejo de la realidad.

1 Bodmer, W.F. (1981) "Gene cluster organization an

REFERENCIA BIBLIOGRAFICA

	complex genotypes. Am. J. Human Genet 33:664.		científica N° 378 Organización Panamericana de la Salud Washington E.U.A.
2	Mc Kusick (1980) citado por Rothhammer F. Cruz Cocks R. (1983)	9	Salzano, F. (1982) Genética odontológica T.A. Queiroz (Ed) Ed. Da Universidad de Sao Paulo.
3	Neel, J.V. Schull, W.J. (1954) Human Heredity. University of Chicago, Press, Chicago.	10	Sanger R. (1981) Human genetics in dentistry A summary of three national conferences JADA 100 (6) 889-900
4	Neel J.V. (1969) Genetic Criteria in Dental Research Genetics and Dental Health. C.G. Witkop Jr. (Ed) McGraw Hill Book Co. Inc. New York.	11	Sofaer J. (1981) Influencia de la Herencia. Fundamentos Científicos de la Odontología Cohen B. Kraller I. Salvat..
5	Rollnick, B. Pruzansky, S (1981) Genetic services at a center for craniofacial anomalies Cleft Palate J. 18 (4) : 304-13.	12	Stewart R, Spence, A (1976) The Genetics of Common Dental Diseases Oral Facial Genetics Stewart R. Prescott. G, Eds. The C.V Mosby Co.
6	Rose. S (1983) Historia y relaciones sociales de la genética. The open University, Editorial Fontalba S.A.	13	Gorlin,R, Goldman, H (1979) Patología Oral Salvat.
7	Rothhammer, F, Cruz Coke, R (1983) Curso Básico de Genética Humana Ediciones de la Universidad de Chile Santiago.	14	Thompson J. Thompson M. (1973) Genetics in Medicine W.B. Saunders. Co.
8	Salinas C. (1970) Genética craneofacial Publicación	15	Watson, W (1980) Hereditary environment Am.J. Orth 78 (3) : 331-333.