

ANOMALIAS CONGENITAS: Causas Genéticas y Agentes Ambientales

Dra Rosa Andrea Pardo Vargas

Hospital Clínico Universidad de Chile

Complejo Hospitalario Dr Sótero del Río

Pauta Presentación

- Definición de AC
- Importancia de las AC
- Causas de las AC
- Tipos de Anomalías Congénitas
- Metodología estudio de AC
- Medidas de prevención de AC
- Tips para llevar a casa de AC

Objetivo de Desarrollo del Milenio 4

Reducir la mortalidad infantil de los menores de 5 años
Anomalías congénitas

Resuelve que todos los Estados miembros fomentarán la prevención primaria y la salud de los niños con anomalías congénitas mediante (entre otras):

- Desarrollo y fortalecimiento de los sistemas de registro y vigilancia
- Desarrollo de conocimientos especializados y creación de capacidad de atención, prevención, y tratamiento
- Fortalecimiento de la investigación y de los estudios sobre la etiología, el diagnóstico y la prevención
- Promover la cooperación internacional

Congénito

≠

Genético

Presente desde
El nacimiento

Involucra cambios a nivel
de la Información genética

Anomalía



Alteración

TODO

≠

Malformación



Tipo específico
de alteración

PARTE

Tipos de AC

- “Mayores y menores”
- Deformación
- Disrupción
- Malformación
- Secuencia
- Asociación
- Síndrome

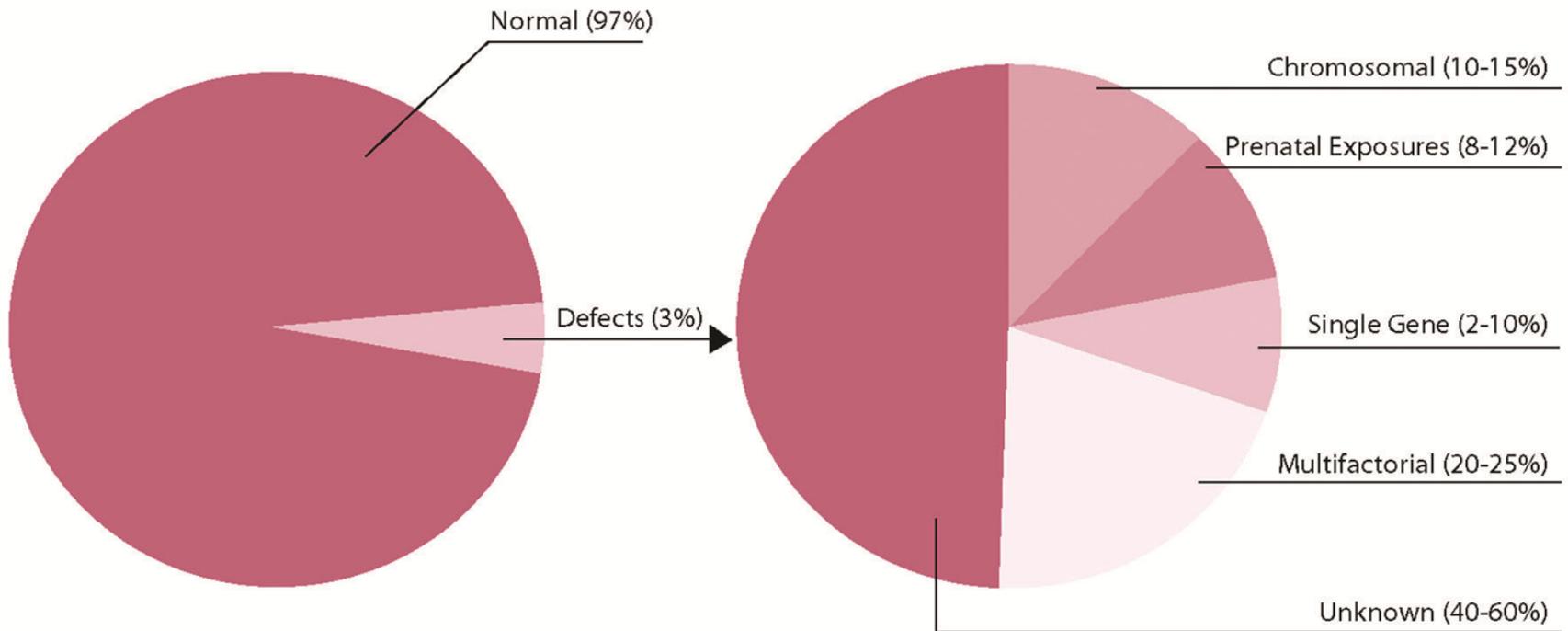
¿Qué son las anomalías congénitas?

Alteración de origen prenatal, presente al nacimiento, visibles o no. Su presencia puede ser advertida o no y tiene causas diversas.

Pueden ser:

- *Estructurales (fisura labiopalatina)
- *Funcionales (sordera)

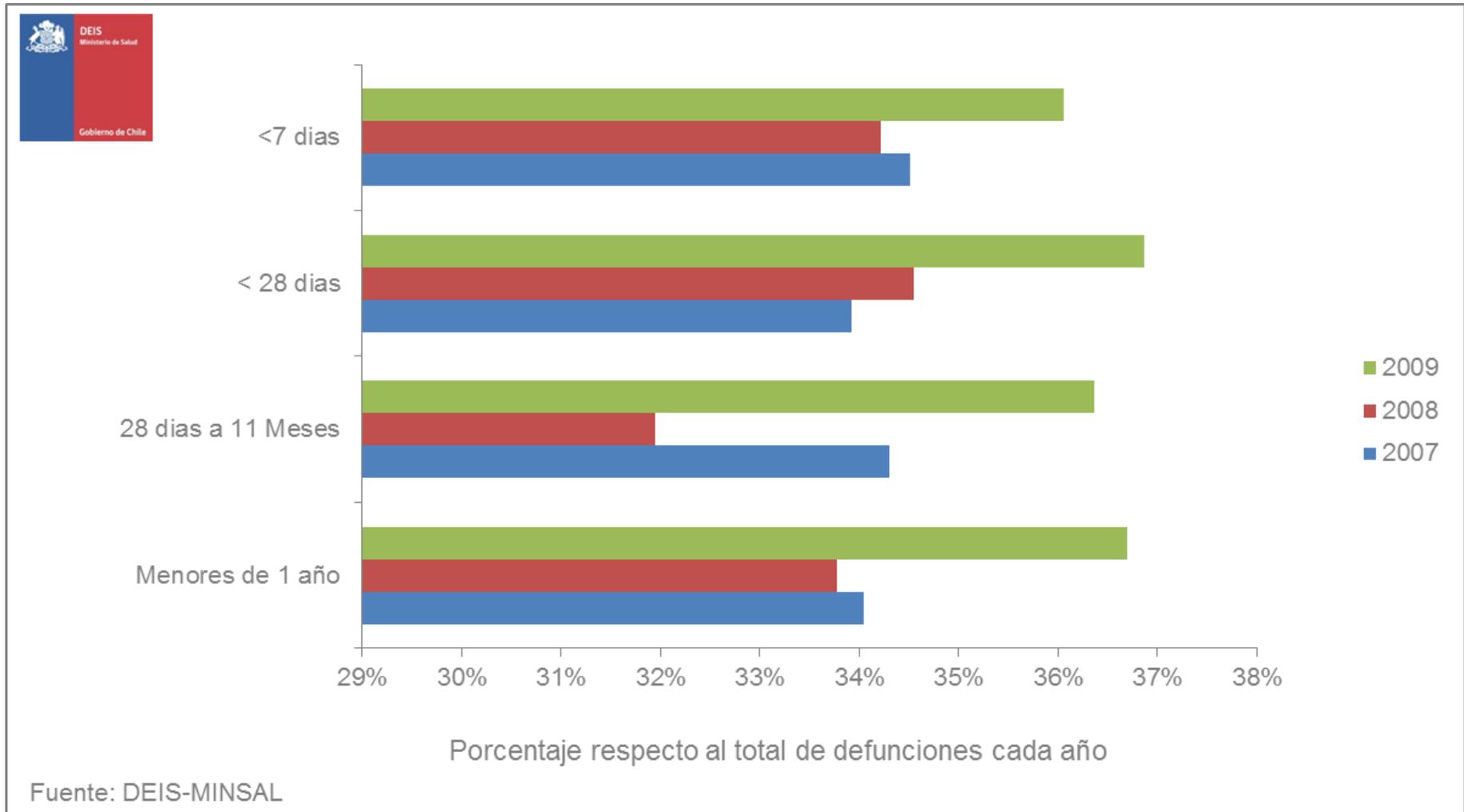
¿Cuáles son las causas de AC?



Impacto enfermedades congénitas y anomalías congénitas

- Abortos espontáneos
 - 50 % anomalía cromosómica
- Mortinatos
 - 10-20 % anomalía congénita
 - 6 % anomalía cromosómica
- Recién nacidos
 - 3% al menos una anomalía congénita
 - ~1 % anomalía cromosómica

Defunciones por AC



ECLAMC-Chile 2001-2010

3,9 %

Casos: 10,925

Nacimientos 282,568

Malformaciones congénitas ·

JULIO NAZER H¹., LUCÍA CIFUENTES O.²

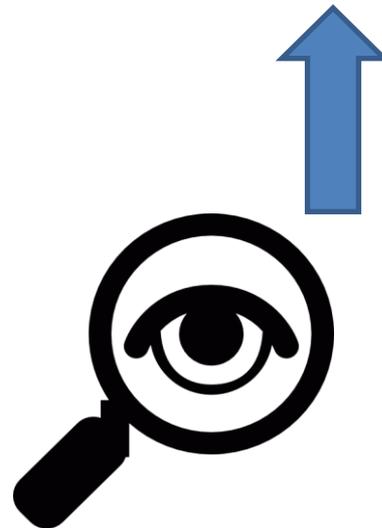
Rev Med Chile 2011; 139: 72-78

Tipos de AC

- “Mayores y menores*”
- Deformación
- Disrupción
- Malformación
- Secuencia
- Asociación
- Síndrome

*Variantes familiares

2 AC menores--- 10% riesgo una mayor
3 AC menores--- 25% riesgo una mayor



Tipos de AC

- “Mayores y menores”
- **Malformación**
- Deformación
- Disrupción
- Secuencia
- Displasia
- Asociación
- Síndrome

Radiación, citostáticos,
Bencenos, pesticidas

MALFORMACION



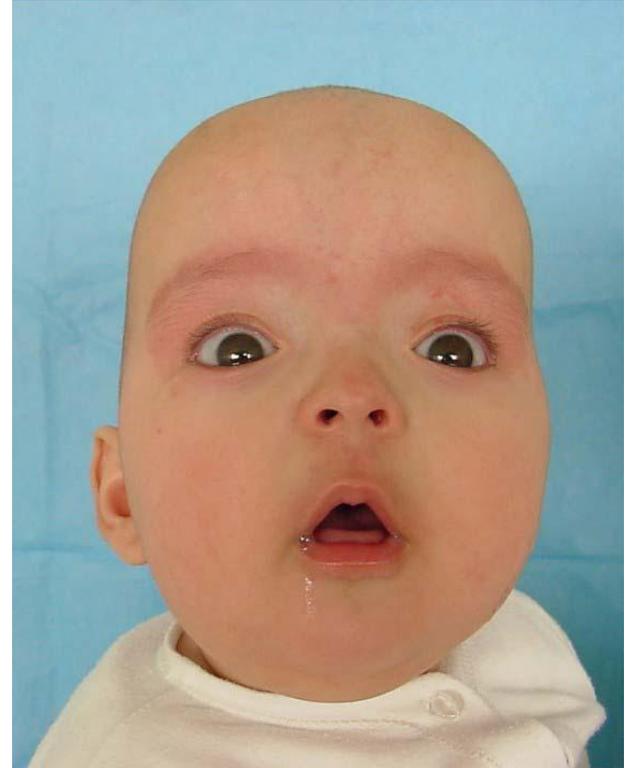
Es una anomalía de la forma o estructura de un órgano o parte de éste, resultado de un desarrollo intrínsecamente anormal.

Tipos de AC

- “Mayores y menores”
- Malformación
- **Deformación**
- Disrupción
- Secuencia
- Displasia
- Asociación
- Síndrome

Maniobras abortivas frustras

DEFORMACION



Es una alteración de la forma, posición o estructura de una parte del organismo, secundaria a la acción de fuerzas mecánicas anormales que actúan sobre una parte desarrollada previamente en forma normal.

Tipos de AC

- “Mayores y menores”
- Malformación
- Deformación
- **Disrupción**
- Secuencia
- Displasia
- Asociación
- Síndrome

Talidomida, ácido retinoico, misoprostol,
Antihipertensivos, metrotrexate

DISRUPCION



Defecto morfológico de un órgano o de una región del organismo cuyo desarrollo era originalmente normal, secundario a una interferencia externa al mismo.

Tipos de AC

- “Mayores y menores”
- Malformación
- Deformación
- Disrupción
- **Secuencia**
- Displasia
- Asociación
- Síndrome

SECUENCIA



Una anomalía primaria genera la aparición de otras anomalías congénitas

Tipos de AC

- “Mayores y menores”
- Malformación
- Deformación
- Disrupción
- Secuencia
- **Displasia**
- Asociación
- Síndrome

DISPLASIA



Organización celular anormal, que modifica la morfología original o la estructura de un tejido u órgano .

Tipos de AC

- “Mayores y menores”
- Malformación
- Deformación
- Disrupción
- Secuencia
- Displasia
- **Asociación**
- Síndrome

ASOCIACION (Dinámico)

Asociación CHARGE. #214800

- ❖ **Etiología:** asociada a la mutación del gen CHD7.
- ❖ **Signos pivotes:** patrón de anomalías congénitas: atresia coanal, malformaciones del corazón, oído interno y retina.

C: coloboma ocular
H: cardiopatía
A: atresia de las coanas
R: retraso del crecimiento y/o desarrollo
G: hipoplasia genital
E: anomalías del pabellón auricular y/o sordera

Anomalías congénitas que se presentan juntas en un paciente con frecuencia mayor a la esperada por azar.

Tipos de AC

- “Mayores y menores”
- Malformación
- Deformación
- Disrupción
- Secuencia
- Displasia
- Asociación
- **Síndrome**

SINDROME

Síndrome de CHARGE

- ▶ **C**oloboma
- ▶ **C**: coloboma ocular
- ▶ **H**: cardiopatía
- ▶ **A**: atresia de las coanas
- ▶ **R**: retraso del crecimiento y/o desarrollo
- ▶ **G**: hipoplasia genital
- ▶ **E**: anomalías del pabellón auricular y/sordera



Patrón reconocido de múltiples anomalías que afectan a múltiples áreas del desarrollo, con una etiopatogenia común.

LAS AC NO SOLO SON “FRECUENTES”

Ingresos hospitalarios en niños con anomalías genéticas		
	Hall et al 1978	McCandless 2004
% Hospitalizaciones	53,5	71 (34/37/27)

34% Condición con base genética importante
37% Predisposición /susceptibilidad
27% Sin condición preexistente

Y además...

Se pueden efectuar medidas de prevención
con las AC.

TABLE 6.1 Preventive measures can be implemented at different stages of disease [2].

Prevention	Description	Examples
Primary	Promoting health prior to development of disease or injuries	Immunization, health promotion campaigns including anti-smoking and healthy diet choices.
Secondary	Detecting disease in its early (asymptomatic) stages	Screening, case finding, early detection.
Tertiary	Reversing, arresting or delaying progression of disease	Preventing complications of chronic diseases such as diabetes including rehabilitation.
Quaternary	Avoiding consequences related to overmedication, overdiagnosis or incidental findings, e.g. imaging.	Availability of medical based information from the Internet leading to an increase in the <i>worried well</i> . Direct-to-consumer DNA genetic testing (Chapter 5).

Decálogo ECLAMC 1969- Prevención Anomalías Congénitas

1. Aun sin saberlo, cualquier mujer en edad fértil puede estar embarazada
2. Lo ideal es completar la familia cuando aún se es joven
3. Los controles prenatales son la mejor garantía para la salud del embarazo
4. Es importante que toda mujer en edad fértil esté vacunada contra la rubéola
5. Debe evitarse el consumo de medicamentos o reducirlos a los imprescindibles. Siempre por prescripción médica
6. Las bebidas alcohólicas son dañinas durante el embarazo
7. No fumar y evitar los ambientes en que se fuma
8. Comer de todo y bien, prefiriendo las frutas y las verduras
9. Consultar si el tipo de trabajo habitual es perjudicial para el embarazo
10. Ante cualquier duda consultar al médico

Veamos... Qué podría causarnos esta
AC?



Pero...

Saber la causa ayuda a evitar el efecto

DISEÑOS DE ESTUDIOS PARA ANOMALIAS CONGENITAS

- Reporte de Caso
- Serie de Casos
- Estudio de Poblaciones: cohortes, casos-
controles
- Estudio de tríos
- Estudios de Asociación de genoma completo

Reporte de Caso

- Un paciente
- Dismorfias específicas= Fenotipo
- Estudios complementarios:
 - * Cariotipo
 - * Array CGH
 - * Panel
 - * Secuenciación
- Condición particular

CASE REPORT

Open Access



Next-generation sequencing and a novel *COL3A1* mutation associated with vascular Ehlers–Danlos syndrome with severe intestinal involvement: a case report

Francesca Cortini^{1,2*} , Barbara Marinelli¹, Manuela Seia², Barbara De Giorgio¹, Angela Cecilia Pesatori¹, Nicola Montano³ and Alessandra Bassotti⁴

Abstract

Background: The vascular type of Ehlers–Danlos syndrome is an autosomal dominant connective tissue disorder caused by a mutation in the *COL3A1* gene encoding pro-alpha1 chain of type III collagen. The vascular type of Ehlers–Danlos syndrome causes severe fragility of connective tissues with arterial and intestinal ruptures and complications in surgical and radiological treatments.

Case presentation: We present a case of a 38-year-old Italian woman who was diagnosed as having the vascular type of Ehlers–Danlos syndrome. Genetic testing, conducted by Target Enrichment approach (Agilent Technologies), identified a new mutation c.1493G>A, p.G498D in exon 21 of *COL3A1* gene (heterozygous state). This mutation disrupts the normal glycine-X-Y repetitions of type III procollagen by converting glycine to aspartic acid.

Conclusions: We report a new genetic mutation associated with the vascular type of Ehlers–Danlos syndrome. We also describe clinical and genetic findings that are important to understand the genotype/phenotype correlation in patients with the vascular type of Ehlers–Danlos syndrome.

Serie de Casos

- Varios pacientes (pocos)
- Dismorfias específicas= Fenotipo
- Estudios complementarios:
 - * Cariotipo
 - * Array CGH
 - * Páneles
 - * Secuenciación
- Condición grupo particular



Contents lists available at ScienceDirect

Molecular Genetics and Metabolism Reports

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ymgmr

Pregnancy in patients with mucopolysaccharidosis: a case series



Fiona J. Stewart^{a,*}, Andrew Bentley^b, Barbara K. Burton^c, Nathalie Guffon^d, Susan L. Hale^e, Paul R. Harmatz^f, Susanne G. Kircher^g, Pavan K. Kochhar^h, John J. Mitchellⁱ, Ursula Plöckinger^j, Sue Graham^k, Stephen Sande^k, Zlatko Sisic^l, Tracey A. Johnston^m

^a Belfast City Hospital, Belfast, Northern Ireland, UK

^b University Hospital South Manchester MPS IHSNHS Foundation Trust, Manchester, UK

^c Lurie Children's Hospital, Chicago, IL, USA

^d Hôpital Femme Mère Enfants, Lyon, France

^e Seattle Children's Hospital, Seattle, WA, USA

^f UCSF Benioff Children's Hospital Oakland, Oakland, CA, USA

^g Institute of Medical Chemistry and Institute of Medical Genetics, Medical University of Vienna, Vienna, Austria

^h Central Manchester University Hospitals, Manchester, UK

ⁱ Montreal Children's Hospital, Montréal, Québec, Canada

^j Charité - Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany

^k BioMarin Pharmaceutical Inc., Novato, CA, USA

^l BioMarin Europe Limited, London, UK

^m Birmingham Women's NHS Foundation Trust, Birmingham, UK

ARTICLE INFO

Article history:

Received 2 August 2016

Accepted 2 August 2016

Available online xxx

Keywords:

Elosulfase alfa

Enzyme replacement therapy

Mucopolysaccharidoses

Pregnancy

ABSTRACT

The mucopolysaccharidoses (MPS disorders) are rare inherited diseases associated with multi-organ accumulation of glycosaminoglycans, leading to musculoskeletal, respiratory, cardiac, neurological, ophthalmological, otolaryngological, and gastrointestinal abnormalities. As a result of improvements in diagnosis, multi-disciplinary care, and therapies such as enzyme replacement therapy and hematopoietic stem cell transplantation, an increasing number of patients with MPS are reaching adulthood and are involved in family planning. Data on fertility and pregnancy outcome in MPS is sparse and comprises primarily isolated case reports. To address this evidence gap, we present a case series on fertility and pregnancy in eight mothers and five fathers with MPS. This case series demonstrates that women with MPS have high-risk pregnancies and deliveries secondary to their underlying disease. However, with appropriate pre-conceptual multi-disciplinary evaluation, optimization and discussion regarding potential risks, combined with regular multi-disciplinary maternal and fetal surveillance in a tertiary

Cohortes

- Comparo toda la población
- Costosos
- Prospectivo: registro AC que aparecen y evalúo diferencias / similitudes
- Retrospectivo: Ya tengo la AC y veo atrás diferencias / similitudes
- Obtengo RR

Indicadores demográficos seleccionados

- 15.116.435 habitantes (censo 2002)
17.000.000 habitantes (proyección CEPAL)
- Asistencia profesional del parto 99,8%,
70% nace en hospitales públicos
- Madres de 35 años o más constituyen el
14,8% del total de nacimientos
- Tasa de mortalidad infantil 7,4 por 1.000
nacidos vivos en 2012, malformaciones
congénitas son la segunda causa, 34,6%
- El aborto está prohibido (ley 18.826 de 1989)



Este es un sitio del Gobierno de Chile y el Ministerio de Salud www.minsal.cl



Sistema Nacional de Información Perinatal

Acceso al sistema

Usuario:

Contraseña:

ACCEDER ▶



Sitios web
SECRETARÍA DE DESARROLLO DIGITAL



Comunidad Tecnológica
www.comunidadtecnologica.gob.cl



Observatorio de Usabilidad
www.observatoriodeusabilidad.cl



Portal de Comercio Exterior
www.portalcomercioexterior.cl



DEIS
Ministerio de Salud

Sitio Desarrollado por Departamento de Estadística e Información de Salud, Ministerio de Salud
Mac Iver 541 - 6° piso
Contacto: snip@snip.cl



DESCARGA
PROGRAMAS AUXILIARES

RENACH: REGISTRO NACIONAL DE ANOMALIAS CONGENITAS DE CHILE

[Gastroschisis: A pandemic with increasing rates? ECLAMC experience in Chile 1982-2015].

[Article in Spanish]

Nazer Herrera J¹, Karachon Essedin L², Cifuentes Ovalle L³, Assar Cuevas R³.

⊕ Author information

Abstract

INTRODUCTION: Several communications have reported a significant increase in the prevalence of gastroschisis at birth in the last three decades. In many Countries it is referred to as "a pandemic strongly associated to low maternal age".

OBJECTIVE: To verify if there has been a significant increase in the prevalence of gastroschisis at birth in Chile, and if this rate is associated with a low maternal age.

PATIENTS AND METHODS: The study was performed using the ECLAMC data base from 26 Chilean Hospitals. Comparison between prevalence rates and maternal age categories were made using the X^2 test or Fisher exact Test. The time series was studied comparing average tendencies using the Student t test and Wilcoxon-test.

RESULTS: There were 721,901 newborns in the period 1982-2014, among which 107 were diagnosed with gastroschisis (1.48/10,000). Around three-quarters (75.7%) of them were born from mothers younger than 25. The mean maternal age was 21.6 years in mothers of children with gastroschisis, while the mean maternal age of all mothers from Chile was almost 28 years old. The gastroschisis prevalence at birth rate was constant at around 1/10,000 until 1994. From 1995 this rate has a significant increasing tendency of 0.1591 by year ($P=0.00714$). This increase is about a 300% on average for the 1995-2014 period, compared with the previous one ($P<0.00001$).

CONCLUSION: There has been a significant increase in the gastroschisis prevalence at birth in Chile from 1995, and this anomaly is associated with a low maternal age.

Casos y Controles

- Comparo casos y controles (**ECLAMC**)
- Menos costosos
- Prospectivo: registro AC que aparecen y evalúo diferencias / similitudes
- Retrospectivo: Ya tengo la AC y veo atrás diferencias / similitudes
- Obtengo OR

Factores de riesgo de ocurrencia y gravedad de malformaciones congénitas

ANDREA CANALS C.^{1,a}, GABRIEL CAVADA C.^{1,2,b}, JULIO NAZER H.³

Identification of risk factors for congenital malformations

Background: *The relative importance of congenital malformations as a cause of death in the first year of life is increasing along with the control of preventable causes of perinatal mortality. Aim:* *To identify risk factors for congenital malformations. Patients and Methods:* *Retrospective case-control study of births registered in the database of The Latin American Collaborative Study of Congenital Malformations (ECLAMC), in the period 2001-2010. Results:* *Birth weight and gestational age were significantly lower in cases than controls, behaving as risk factors and associated with a greater severity of congenital malformations. The risk and severity of congenital malformations increased along with mother's age. Fetal growth retardation, a history of congenital malformations in the family, physical factors and acute illnesses of the mother in the first trimester of pregnancy were also significant risk factors for congenital malformations and their severity. The educational level of the mother was a protective factor for congenital malformations and their severity. Conclusions:* *Variables previously identified as risk factors for congenital malformations, were significantly related with the occurrence of congenital malformations and their severity.*

(Rev Med Chile 2014; 142: 1431-1439)

Key words: Congenital abnormalities; Risk factors.

¹Escuela de Salud Pública, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

²Departamento de Epidemiología, Universidad de los Andes. Santiago, Chile.

³Departamento de Obstetricia y Ginecología. Hospital Clínico Universidad de Chile. Santiago, Chile.

^aMg. Bioestadística. Alumna Doctorado en Salud Pública, Universidad de Chile.

^bPhD. Bioestadística.

Recibido el 21 de mayo de 2014, aceptado el 23 de octubre de 2014.

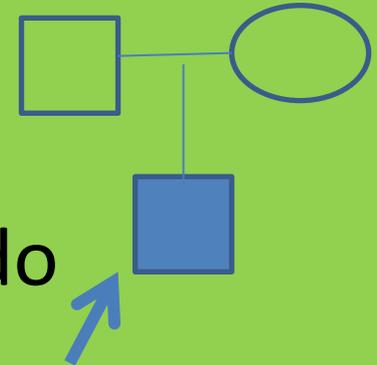
Correspondencia a:

María Andrea Canals Cifuentes
Alonso de Camargo 7132, Las Condes. Santiago, Chile.

Teléfono: 22129324
andreamanals.c@gmail.com

Estudios de Tríos

- Estudio de asociación
- Costosos
- Estudio casos y controles modificado
- Controles= padres del paciente
- Busco diferencias / similitudes
- Corrige estratificación
- Obtengo OR



Estudio de asociación de base familiar entre polimorfismos de *MTHFR* y mielomeningocele en Chile

ROSA PARDO^{1,2,3}, JOSÉ SUAZO⁴, SILVIA CASTILLO^{1,5},
MARCELA VARGAS⁶, ANDREA ZALAVARI⁴,
JOSÉ LUIS SANTOS⁶, RAFAEL BLANCO⁷, KARIN ROTTER⁸,
MARGARITA SOLAR⁸, EVA TAPIA⁹

Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms as risk factors for myelomeningocele

Background: Mandatory fortification with folic acid (FA) was implemented in Chile in 2000. Thereafter, the rate of spina bifida decreased by 52 to 55%. Genetic abnormalities in folate metabolism may be involved in the etiology of spina bifida. **Aim:** To evaluate the association between myelomeningocele (MM) and c.A1298C and c.C677T polymorphisms within the coding gene for 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) in the Chilean population. **Material and Methods:** These polymorphisms were genotyped in 105 patients showing isolated MM, born after the onset of FA fortification, and in their parents. The transmission disequilibrium test (TDT) was performed to evaluate alterations in the transmission of both alleles and haplotypes MTHFR polymorphism. We also evaluated the presence of parent-origin-effect (POE) of alleles using the Clayton's extension of the TDT. **Results:** TDT analysis showed no significant distur-

¹Sección de Genética, Hospital Clínico Universidad de Chile.

²Unidad de Neonatología, Hospital Clínico Universidad de Chile.

³Unidad de Genética, Hospital Dr. Sótero del Río.

⁴Instituto de Investigación en Ciencias Odontológicas, Facultad de Odontología, Universidad de Chile.

⁵Unidad de Citogenética, Laboratorio, Clínica Alemana de Santiago, Santiago, Chile.

⁶Departamento de Nutrición, Diabetes y Metabolismo, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

⁷Programa de Genética Humana, Instituto de Ciencias Biomédicas, Universidad de Chile.

⁸Sociedad Pro Ayuda del Niño Lisiado (TELETON-Chile).

⁹Centro de Rehabilitación Infantil del Ejército (CRIE).

*Estudiante de Tecnología Médica, Escuela de Tecnología Médica, Universidad del Desarrollo.

Financiamiento: Proyecto OAIC 479/11, financiado por el Hospital Clínico Universidad de Chile, Institución que no tuvo ingerencia en los procesos de diseño de estudio, análisis e interpretación de resultados, en la preparación del manuscrito, ni en su aprobación.

Recibido el 9 de agosto de 2013, aceptado el 17 de mayo de 2014.

Estudio de Asociación

- Estudios sin hipótesis
- Muy costosos = poblaciones grandes y estudios caros
- De Genoma completo:
secuenciación ng
- De Exoma completo
secuenciación de exones



Genome-wide analysis identifies 12 loci influencing human reproductive behavior

Nicola Barban, Rick Jansen, Ronald de Vlaming, Ahmad Vaez, Jornt J Mandemakers, Felix C Tropf, Xia Shen, James F Wilson, Daniel I Chasman, Ilja M Nolte, Vinicius Tragante, Sander W van der Laan, John R B Perry, Augustine Kong, BIOS Consortium, Tarunveer S Ahluwalia, Eva Albrecht, Laura Yerges-Armstrong, Gil Atzmon, Kirsi Auro, Kristin Ayers, Andrew Bakshi, Danny Ben-Avraham, Klaus Berger, Aviv Bergman  *et al.*

[Affiliations](#) | [Contributions](#) | [Corresponding authors](#)

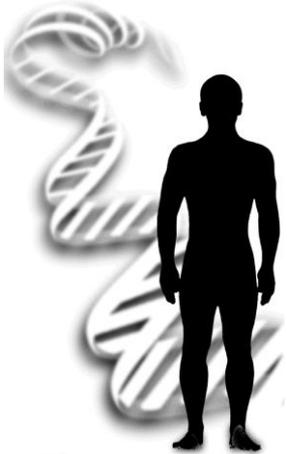
Nature Genetics (2016) | doi:10.1038/ng.3698

Received 12 June 2016 | Accepted 22 September 2016 | Published online 31 October 2016

¿Y por qué no hacer un estudio clínico
doble ciego y aleatorizado para
estudiar etiología de las AC?

Firmaría Usted el Consentimiento
Informado de este tipo de
investigación en su hijo? En usted?





ELSI: Aspectos éticos, legales y sociales

- Privacidad y confidencialidad de la información genética
- Impacto psicológico, estigmatización, y discriminación
- Aspectos reproductivos
- Aspectos clínicos
- Incertezas asociadas a exámenes de genes para susceptibilidades y condiciones complejas
- Acceso diferenciado a tecnologías genómicas avanzadas
- Implicancias conceptuales y filosóficas
- Aspectos de salud y ambiente

Leyes Nacionales

- De investigación en seres humanos
- Derechos y Deberes de los pacientes
- De uso de fármacos nuevos en el país
- Derechos humanos
- **Código de ética** profesiones de la salud

Diferente es aplicar lo observado en estudios epidemiológicos en AC...

Prevalencias y OR de DTN por tipo pre-FAF y post-FAFC. Región Metropolitana

DTN	Pre-FAF (1999-2000)		Post-FAFC (2001-2015)		OR	(IC 95%)
	n	Tasa/10.000	n	Tasa/10.000		
Anencefalia	72	6,0	247	3,1*	0,52	0,40-0,68
Encefalocele	29	2,4	108	1,4*	0,57	0,38-0,85
Espina Bífida	105	8,7	351	4,4*	0,51	0,41-0,63
Total	206	17,1	706	8,9*	0,52	0,45-0,61

*p≤0,001

5 Mensajes para llevar a casa

- LAS AC SE PUEDEN PREVENIR EN GRAN MEDIDA CON PEQUEÑAS MEDIDAS.
- LAS AC NO SON ENFERMEDADES RARAS EN CONJUNTO Y SON LA 2 CAUSA DE MUERTE EN NIÑOS EN EL PRIMER AÑO DE VIDA EN CHILE.
- MUCHAS DE LAS AC TIENEN TRATAMIENTO MEDICO, QUIRRUGICO Y/O PSICOSOCIAL.

PROMOCION Y PREVENCIÓN DE LA SALUD

Detectar factores de riesgo y brindar información, ofrecer a las personas los servicios de salud adecuados, llevar a cabo los diagnósticos oportunos, trabajar con el impacto psico-social que se produce en las familias ante la detección de anomalías congénitas y derivar a la consulta.

Claves consejo genético:

- Escuchar
- Estar dispuesto a responder dudas
- No tener miedo a no saber
- Derivaciones oportunas
- Recitar: política de puertas abiertas
- Brindar orientación del estado del arte

TALLER

Hora de poner en práctica lo estudiado en la mañana de hoy

- 1) Armen 2 grupos, cada grupo con dos becados de genética clínica
- 2) Analicen la situación que se les expone (10 minutos)
- 3) Preparen un poster para exponer las conclusiones del grupo (10 minutos)
- 4) Expongan su trabajo a todo el curso (5 minutos)