



ARTÍCULOS ORIGINALES

ALTERACIONES ANTROPOMÉTRICAS ASOCIADAS A SÍNDROMES GENÉTICAS EN PACIENTES DEL INSTITUTO DE GENÉTICA, LA PAZ BOLIVIA (2012 – 2016)

ANTHROPOMETRIC ALTERATIONS ASSOCIATED WITH GENETIC SYNDROMES IN PATIENTS OF GENETICS INSTITUTE, LA PAZ BOLIVIA (2012 - 2016)

Dra. Beatriz Luna Barrón(1), Dr. Gonzalo Taboada López(1), Dra. Luiza Boyan Montes(2), Dra. Darinka Contreras Castro(2), Dra. Gabriela Claros Chavarria (2), Univ. Carla Andrea Escalante Larrea (2)

RECIBIDO 9/8/2018
ACEPTADO 1/3/2019

RESUMEN

Introducción: El crecimiento es el pilar fundamental del desarrollo integral de un organismo, se sabe que está influenciado y controlado por la interacción de varios factores genéticos y ambientales. Los síndromes genéticos se asocian a alteraciones en los patrones de crecimiento y desarrollo.

Objetivo: Determinar la frecuencia de alteraciones antropométricas asociadas a síndromes genéticos en pacientes del Instituto de Genética de La Paz, Bolivia (2012 – 2016).

Material y métodos: Estudio observacional, descriptivo y de corte transversal. Muestra: pacientes con alteraciones antropométricas y dismorfias faciales y/o corporales.

Resultados: De 381 pacientes incluidos en el estudio, 45% tuvieron alteraciones antropométricas y dismorfias faciales y/o corporales (AA/D). De ellos, el 63,5% tuvo variaciones de talla (<p5 o >p95), la mayoría talla baja. El 52,3% de los pacientes con AA tuvieron variaciones de peso, siendo más frecuente el bajo peso. El perímetro cefálico estuvo alterado en el 42% de los pacientes, con similares proporciones para macrocefalia y microcefalia. Se observó que la mayoría de los casos de AA correspondió a síndromes genéticos, seguido por cromosomopatías y otros. También, se observó diferencias de distribución por sexo y AA.

Discusión: Se sabe que existe una gran contribución tanto ambiental como genética en la etiología de alteraciones antropométricas (AA). La identificación de éstas puede conducir a la correcta sospecha de un síndrome y su evaluación cuidadosa sigue siendo una parte crucial de la genética médica.

Palabras clave: Síndromes genéticos, alteraciones antropométricas.

(1) Médico Genetista, Instituto de Genética. Universidad Mayor de San Andrés.

(2) Auxiliar de Investigación, Instituto de Genética. Universidad Mayor de San Andrés.

Responsable: Dra. Beatriz Luna Barrón E-mail: blunab3@gmail.com

ABSTRACT

Introduction: Growth is fundamental for the integral development of an organism, it is influenced and controlled by interaction of several genetic and environmental factors. Genetic syndromes are associated with alterations in patterns of growth and development.

Objective: To determine the frequency of anthropometric alterations associated with genetic syndromes in patients from Institute of Genetics of La Paz, Bolivia (2012 - 2016).

Material and methods: Observational, descriptive and cross-sectional study of patient with anthropometric alterations and facial and/or corporal dimorphisms.

Results: From 381 patients included in the study, 45% had anthropometric alterations and facial and/or body dimorphisms. Of these, 63.5% displayed height variations (<p5 or> p95), most of them short stature. 52.3% of patients with anthropometric alterations had weight variations, and low weight was more frequent. The cephalic perimeter was altered in 42% of the patients, with similar proportions for macrocephaly and microcephaly. It was observed that most of the cases with anthropometric alterations corresponded to genetic syndromes, followed by chromosomopathies and others. Differences in distribution by sex and anthropometric alterations were also observed.

Discussion: It is known there is a great environmental and genetic contribution in the etiology of anthropometric alterations. The identification of these alterations leads to a better criterion for a syndrome suspicion, and its careful evaluation remains a crucial part in medical genetics.

Key words: Genetic syndromes, anthropometric alterations.

INTRODUCCIÓN

El crecimiento es el pilar fundamental del desarrollo integral de un organismo, se sabe que está influenciado y controlado por la interacción de varios factores genéticos y ambientales ⁽¹⁾. Este concepto está basado en el incremento del número de células y/o tamaño celular y se evalúa por medio del peso, talla y perímetro cefálico (PC), que son los indicadores antropométricos. Por su parte, el desarrollo se define como aquel proceso por el cual un ser vivo logra mayor capacidad funcional de sus sistemas.

Como antecedente de trabajos relacionados, se ha utilizado la evaluación del crecimiento como una herramienta que define mejor la salud y el estado nutricional de los niños y sirve como una medida indirecta útil de la población, desde 1986. El sistema de vigilancia mundial de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para el seguimiento de los patrones y tendencias en el crecimiento y la malnutrición infantil se

estableció mediante la consolidación de la Base de datos mundial, con una recopilación estandarizada de datos de crecimiento y malnutrición infantil de encuestas nutricionales realizadas en todo el mundo desde 1960⁽²⁾.

Indicadores Antropométricos.

La **talla o estatura** corresponde a la distancia entre el vertex a la planta de los pies en un individuo en bipedestación. La **Talla baja** se define <2 DE (desvíos estándar) o <percentil 5 en relación a población general (PG) por edad, sexo y raza, condiciones genéticas como síndrome (sd.) de Turner, Silver Russell, o acrodisplasia se sospechan a partir de este indicador. La **Talla Alta** corresponde a >2 DE o >percentil 95 en relación a PG (edad, sexo y raza), es indicativa de sd. Klinefelter, Marfán o X frágil. El **sobrecrecimiento** asocia talla y peso >2 DE o >percentil 95 en relación a PG (1,3), se presenta en casos de sd. Beckwith Wiedemann, Proteus o Costello. El **peso** se define como la masa total de un cuerpo, su evaluación integral

está orientada a la relación con la talla para obtener el Índice de masa corporal (IMC) en busca de establecer bajo peso, sobrepeso y obesidad. La obesidad corresponde a un IMC >30, siendo la obesidad troncal la más frecuente en condiciones genéticas, tales como sd. Prader Willi (>95%), Bardet Biedl (83%), Cohen (60%), O.H. Albrigh (35-60%) (3). El Bajo Peso con un IMC<18.5 sugiere considerar desnutrición, patología de Malabsorción, Acidosis tubular aguda, Defectos reparación DNA, sd. Seckel, Sd. MNGIE, etc. Por su parte **la Brazada** definida como la distancia entre las puntas de los dedos medios de cada mano con los brazos bien extendidos en sentido horizontal, se utiliza para establecer la relación Brazada/Talla (R B/T) en busca de hábitus característicos. El hábitus eunucoide se establece en personas de talla alta (>p97), delgadas, con bajo peso y extremidades superiores e inferiores largas. Lo que determinara una RB/T > 1.5, este biotipo suele ser observado en algunos trastornos de diferenciación sexual, como el sd. Klinefelter^(2,3).

La relación segmentos superior versus inferior (RSS/SI), se establece por la medición de la parte superior de la sínfisis del pubis hasta la planta de los pies (segmento inferior o SI), siendo variable de acuerdo al grupo étnico. El segmento superior (SS) corresponde a la resta del SI de la talla ^(1,3). El hábitus marfanoides se establece en personas de con una RSS/SI: <0.85, que indica un segmento inferior de mayor longitud en comparación con el inferior. Este biotipo se observa en condiciones marfanoides.

El Perímetro cefálico (PC) se define como la circunferencia que incluye la glabella y el opistocranio, una medición <2 DE o <percentil 3 sugiere microcefalia, que requerirá la aplicación de un protocolo diagnóstico en busca de causas ambientales (teratógenos como TORCH, alcoholismo materno, etc.) y genéticas (sd. Cornelia de Lange, sd.5p-, etc.), mientras que la macrocefalia (>2DE) también es evaluada de manera protocolizada en busca de condiciones patológicas (sd.

Sotos, X frágil, etc)^(1,3,4).

La guía de evaluación en dismorfología establece como primera línea la medición de los parámetros de crecimiento ⁽³⁾.

De acuerdo con la literatura revisada, se mencionan las variaciones de peso, talla o PC en cada síndrome en particular ⁽⁴⁾, nosotros buscamos conocer las alteraciones antropométricas más frecuentes en nuestro contexto, y describir su coexistencia con algunos síndromes genéticos, con la idea de realizar una evaluación protocolizada de pacientes con alteraciones antropométricas dirigida a la búsqueda de síndromes genéticos relacionados, ya que la evaluación de los indicadores antropométricos en Genética Médica establece directrices sobre las cuales se construyen las hipótesis diagnósticas, que orientan a la búsqueda de otros síntomas y signos que permitan aterrizar sobre un número menor de probabilidades diagnósticas.

Objetivo General. Determinar la frecuencia de alteraciones antropométricas asociadas a síndromes genéticos en pacientes del Instituto de Genética de La Paz, Bolivia (2012 - 2016).

Objetivos específicos.

- Conocer la frecuencia de alteraciones de talla, peso, relación de segmentos y perímetro cefálico.
- Establecer diferenciales por sexo.
- Describir la relación entre las alteraciones antropométricas con síndromes genéticos específicos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional, descriptivo, de corte transversal. La muestra fueron todos los pacientes que acudieron al Instituto de Genética de la UMSA para evaluación clínica entre los años 2012 a 2016, de ambos sexos, edades comprendidas entre 0 a 50 años, con alteración de indicadores antropométricos y dismorfias faciales y/o corporales. Para ello se realizó una revisión de historias clínicas en busca

de datos demográficos (sexo, edad) datos antropométricos (evaluación de percentiles por medio de tablas del CDC), datos clínicos (presencia o ausencia de faciales y/o corporales). Nuestras variables fueron sexo, peso, talla, perímetro cefálico, dismorfias, diagnóstico y cariotipo. Se respetó el anonimato de cada paciente y sus familias, así como las normas de bioética para la investigación, incluyendo la firma de un consentimiento informado.

Criterios de inclusión: Dismorfias faciales y/o corporales, indicadores antropométricos documentados.

Criterios de exclusión: Indicadores antropométricos incompletos, diagnóstico clínico y/o citogenético de síndrome de Down.

RESULTADOS

De un total de 381 pacientes incluidos en el estudio, **45%** (n=170) tuvieron

alteraciones antropométricas y dismorfias faciales y/o corporales (AA/D). De ellos, el **63,5 %** tuvo variaciones en la talla (<p5 o >p95), la mayoría presento talla baja (83%). Se observó en el **52,3%** de los pacientes con AA variaciones de peso, siendo más frecuente el bajo peso (77%). Las alteraciones en PC se observaron en el **42%** de la población estudiada, con proporciones casi similares para microcefalia y macrocefalia (Cuadro N° 1).

En relación a la distribución por sexo, se observó que el peso bajo y la talla baja fueron más frecuentes en el sexo femenino, a diferencia de la talla alta y sobrepeso registrados más frecuentemente en el sexo masculino. Por su parte la microcefalia fue más frecuente en el sexo masculino, con una ligera diferencia entre la distribución de sexos para la macrocefalia (Cuadro N° 1).

Cuadro N° 1. Distribución de AA en pacientes con dismorfias faciales y distribución por sexo

Indicador antropométrico	<p5		Razón de sexo (m/f)	>p95		Razón de sexo (m/f)
	n	%		n	%	
Talla	90	83	0.5:1	18	17	2.6:1
Peso	69	77.5	0.4:1	20	22.5	2.3:1
IMC	81	87	0.6:1	12	13	1.4:1
PC	32	45	2:1	39	55	0.85:1

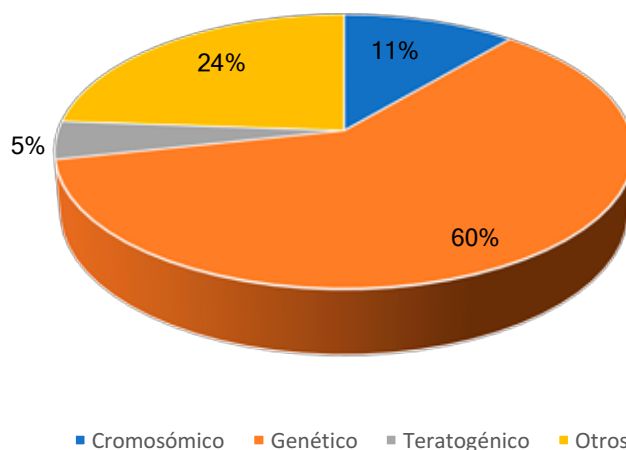
<p: por debajo del percentil, >p: por encima del percentil, m: masculino, f: femenino, IMC: índice de masa corporal, PC: perímetro cefálico

Las AA mixtas (coexistencia de alteraciones antropométricas) se observaron en el **39%** de los casos, entre la cuales las más frecuentes fueron talla baja y bajo peso (1/3 de los casos).

Asociación a síndromes. Se observó que la mayoría de los casos de AA correspondió a síndromes genéticos 60% (sospecha diagnóstica, por revisión clínica, con cariotipo normal) seguidos en frecuencia por otras causas como talla blanca familiar o inespecíficas y cromosomopatías 11% (Figura N° 1).

De toda la población estudiada 143 pacientes tuvieron estudio de cariotipo, de ellos se evidenció cromosomopatías en el 18% de la población estudiada, siendo más frecuente la talla baja como parte del Sd. Turner (62% de los cariotipos alterados). Por su parte, el 12% de las pacientes con talla baja tuvieron cariotipo compatible con sd. Turner y 4% otro tipo cromosomopatía. Entre los pacientes que presentaron alteraciones en el perímetro cefálico (<p5), 2 tuvieron cariotipo anormal; uno con monosomía del X, y otro con una deleción del brazo corto del cromosoma 5.

Figura N° 1. Distribución de causas sindrómicas en pacientes con alteraciones antropométricas y dismorfias faciales y/o corporales que acudieron al Instituto de Genética de la UMSA, 2012-2016.



Cuadro N° 2. Distribución de AA en pacientes por causa genética

Etiología	TALLA BAJA n	TALLA ALTA n	BAJO PESO n	SOBRE-PESO n	MICRO-CEFALIA n	MACRO-CEFALIA n	TOTAL
Cromosómica	7	2	11	3	2	5	n: 30 (11%)
Síndromes genéticos	50	14	38	12	20	28	n:162 (60%)
Teratogénico	7	0	1	0	2	2	12 (5%)
Otros	26	2	19	5	8	4	64 (24%)
Total	90	18	69	20	32	39	

DISCUSIÓN

El cuerpo humano debe tener un patrón de crecimiento predecible y proporcionado, lo que quiere decir, que la relación entre los segmentos corporales debe ser constante para la edad y sexo, dicha relación se modifica continuamente en etapa fetal, neonatal, infancia, adolescencia y adultez por las interacciones genéticas, hormonales y ambientales. La pérdida de esta relación es un motivo de consulta frecuente.

Llama la atención que casi la mitad de los casos revisados en nuestra institución reúnen AA y dismorfias faciales y/o corporales, lo que da cuenta de la importancia de su adecuada evaluación. Se ha descrito en la literatura una importante relación entre síndromes genéticos y patrones de crecimiento desproporcionados^(4,5), con las particularidades de cada

condición genética, como el sd. Turner como primera causa de talla baja de origen genético, o el sd. Sika y su relación con la microcefalia.^(5,6)

En relación a nuestros resultados, la talla baja, en la mayoría de los casos fue compatible con Síndrome de Turner, al igual que en estudios realizados por Bahillo^(5,8) donde cerca el 100% de los motivos de consulta de personas con monosomía del X fueron la talla baja.

En contraste, la talla alta como indica Neylon y cols⁽⁷⁾ y concordando con nuestros resultados; se encuentra con menos frecuencia, las causas más comunes de talla alta son genéticas, sobrenutrición o endocrinopatías. Por su parte los síndromes genéticos de sobrecrecimiento que se identifican más habitualmente en la infancia son el sd. Klinefelter, seguido del sd. PTEN-hamartoma, el sd. Marfan, el sd. Loeyshamartoma.

Dietz (3,7).

Correlacionando los resultados encontrados en relación al peso, se encuentra que en el Síndrome de Turner que se asocia con múltiples enfermedades y complicaciones que incluyen un mayor riesgo de sobrepeso. El exceso de peso en la niñez es un factor de riesgo para desarrollar diabetes y enfermedades cardiovasculares en la vida adulta que resulta en muerte prematura. Este dato se correlaciona con estudios previos en niñas con Sd. Turner tratadas con hormona de crecimiento, las niñas que no recibieron tratamiento tuvieron un mayor riesgo de sobrepeso (7). Los pacientes con Sd. Klinefelter tienen el perímetro abdominal aumentado, el IMC a menudo puede estar dentro del rango normal debido a una proporción desfavorable de músculo y grasa, con masa muscular disminuida y aumento de grasa corporal, junto con niveles de leptina muy elevados (8,9).

Por último, se observó una relación evidente entre macrocefalia con síndromes del espectro autista, Sd. Prader Willi, y macrocefalia familiar, al igual como nos describe Williams (10) en su revisión sobre el abordaje de la macrocefalia.

Las diferencias en las frecuencias por sexo dan cuenta de las variaciones de biotipo esperado por el dimorfismo sexual de nuestra especie, siendo más común la menor talla y peso en mujeres en comparación con varones, sin embargo las variaciones observadas para el perímetro cefálico no siguen esta regla, ya que la microcefalia muestra una marcada preponderancia por el sexo masculino, este dato podría estar relacionado con la mayor predisposición de este sexo a ciertas condiciones genéticas o multifactoriales, este último punto requiere profundizar la

investigación.

Algunos síndromes genéticos se asocian a patrones de crecimiento desproporcionado, este aspecto es fundamental para comprender la afección multisistémica de las condiciones genéticas (pleiotropía), ya que cuando existe una alteración en el crecimiento es posible inferir mecanismos de la patogénesis de una condición determinada.

Estos resultados nos llevan a sugerir que las alteraciones en la talla o peso o PC, en ausencia de las causas adquiridas más frecuentes (malnutrición, infecciones recurrentes, etc.), son indicativas para descartar diferentes síndromes genéticos siempre y cuando coexistan con dismorfias faciales y/o corporales y/o deficiencia intelectual o retraso del desarrollo.

Recomendación. La medición protocolizada de talla, peso y PC son evaluaciones obligatorias en la exploración física de pacientes en la consulta médica, así mismo, se considera de suma importancia la medición de segmentos (superior e inferior) y la brazada para obtener las relaciones de brazada talla y segmento superior segmento inferior en busca de establecer un hábitus corporal.

Los indicadores antropométricos de cada persona deben ser registrados y comparados en tablas estandarizadas para cada población, de acuerdo a la edad, sexo, etnia y condición sindromática.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos al Instituto de Genética de la Universidad Mayor de San Andrés por incentivar siempre a la investigación. A todos los que colaboraron de una u otra forma para llegar a la culminación del proyecto.

REFERENCIAS

1. Hall J., Allanson J., Gripp Karen., Slavotinek A. *Handbook of physical measurements*. 2da ed. Oxford University Press. 2007. USA.
2. *Tablas de crecimiento de la OMS*, en : www.who.int/nutgrowthdb/en/.
3. K.J Jones. *Recognizable Patterns of Human Malformation*. 6ta ed. Elsevier. 2006
4. Helen Firth et al. *Oxford Desk Reference Clinical Genetics*. 1era ed. Oxford University Press. 2005
5. J. Hall et al. *Human malformations and related anomalies*. 2da ed. Ed. Oxford University Press.2006.
6. M. Pilar Bahillo-Curienes, Pablo Prieto-Matos, Rocío Quiroga González, Laura Regueras Santos, Amaya Blanco Barrio, Sara Rupérez Peña. Turner syndrome: Study of 42 cases. *Medicina Clínica (English Edition)*, Volume 147, Issue 8, 21 October 2016, Pages 348-351
7. Neylon O., Werther G., Sabin M. Overgrowth síndromes. *Current Opinion in Pediatrics*. AUG 2012;24(4):505-511.
8. Reinehr. T, Et all. Weight gain in Turner Syndrome: association to pubertyinduction? – longitudinal analysis of KIGS data. *Clinical Endocrinology* (2016) 85, 85-91
9. Groth. K., Skakkebaek.A., Høst.C., Højbjerg. C., Bojesen. A., Klinefelter Syndrome—A Clinical Update. *J Clin Endocrinol Metab*, January 2013, 98(1):20-30
10. Charles A. Williams,1* Aditi Dagli,1 and Agatino Battaglia. *Genetic Disorders Associated With Macrocephaly*. *American Journal of Medical Genetics Part A* 146A:2023-2037 (2008).
11. Figueroa Pedraza D, Nobre de Menezes T. Characterization of anthropometric assessment studies of Brazilian children attending daycare centers. *Sociedade de Pediatria de São Paulo* 2015.
12. Sebastian Köhler, Sandra C Doelken, Christopher J. Mungall, Sebastian Bauer, Helen V. Firth, et al. The Human Phenotype Ontology project: linking molecular biology and disease through phenotype data. *Nucl. Acids Res*. (1 January 2014) 42 (D1): D966-D974 doi:10.1093/nar/gkt1026
13. Callier P1, Aral B, Hanna N. Systematic molecular and cytogenetic screening of 100 patients with marfanoid syndromes and intellectual disability. *Clin Genet*. 2013 Dec;84(6):507-21. doi: 10.1111/cge.12094. Epub 2013 Mar 18.
14. Jorge Arturo Aviña Fierro,* Daniel Alejandro Hernández Aviña. Síndrome con hábitos marfanoides. *Revista Mexicana de Pediatría*. Vol. 78, Núm. 6 • Noviembre-Diciembre 2011 pp 236-241.
15. El Mouzan M, Al Salloum A, Al Omer A, Alqurashi M, Al Herbish A. Growth reference for Saudi school-age children and adolescents: LMS parameters and percentiles. *Ann Saudi Med* 2016; 36(4): 265-268
16. Lapunzina P. Aspectos clínicos y genéticos en tallas bajas disarmónicas. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2015; 6