



Anormalidades cromosómicas en pacientes de un hospital de ginecoobstetricia

Ricardo Jorge Hernández-Herrera,^a Luz Rojas-Patlán,^a
 Rosa María Garza-Pérez,^a Martha Dávila-Rodríguez,^b
 Elva Irene Cortés-Gutiérrez,^b Emerson Odón García-Rodríguez,^c
 Roberto Raúl Hernández-Hernández^c

Chromosomal abnormalities in patients from Obstetrics and Gynaecology hospital

Background: chromosomal abnormalities are present in 2-4 % of all newborns, and they cause 20 % of deaths in the first year of life. The estimated prevalence of chromosomal abnormalities is one for each 500-1000 newborns. These abnormalities can be numerical or structural, and they can affect autosomal or sexual chromosomes. They affect from 1 to 3 % of general population, and from 6 to 7 % of individuals with congenital anomalies.

Methods: descriptive study, which included all the registries of cytogenetic analysis (of adults and newborns) made in a genetic laboratory in a period of 14 years. The prevalence of polymorphisms and chromosomal abnormalities in the patients from the Hospital de Ginecoobstetricia 23, Instituto Mexicano del Seguro Social (Monterrey, Nuevo León) was assessed.

Results: of 4006 cytogenetic studies, 253 (6.3 %) did not show *in vitro* growth, 2667 (66.5 %) were normal, and 1175 (29.3 %) were abnormal. Of these, 614 (52.2 %) had polymorphisms, and 561 (47.7 %) structural or numerical chromosomal abnormalities. In regards to these chromosomopathies (561), trisomy 21 was observed in 429 (36.5 %); Turner's syndrome, in 84 (7.1 %); trisomy 18, in 57 (4.8 %); and trisomy 13, in 32 (2.7 %). With G-band technique, we found 93 % of *in vitro* cell growth

Conclusions: of these studies, 55 % was performed due to non-numerical abnormalities; 14.4 %, due to structural abnormalities; and the rest, due to polymorphisms.

Keywords

chromosomal abnormalities
 infant, newborn

Palabras clave

anormalidades cromosómicas
 recién nacido

Las causas de los defectos congénitos pueden ser genéticas: cromosómicas o génicas (monogénicas o mendelianas); ambientales: por agentes físicos, químicos, medicamentos o enfermedades maternas; multifactoriales (poligénicas) o por causas desconocidas. La importancia epidemiológica de los defectos al nacimiento estriba en que se presentan en 2 a 4 % de todos los recién nacidos y ocasionan 20 % de las muertes ocurridas en el primer año de vida.¹ Las anomalías cromosómicas tienen una prevalencia estimada de un caso entre 500 a 1000 recién nacidos vivos y se relacionan con alta tasa de mortalidad.

Las anomalías cromosómicas son numéricas o estructurales y pueden afectar a los cromosomas autosómicos o sexuales. Afectan entre 1 y 3 % de la población general y 6 a 7 % de los individuos con anomalías congénitas.² Las alteraciones cromosómicas numéricas son producidas por la no disyunción o no separación cromosómica y se pueden originar en la etapa de meiosis (precigótica) o mitosis (poscigótica). En la etapa de meiosis ocurren las aneuploidías y en la etapa de mitosis, el mosaicismo, cuando no hay separación cromosómica en la mitosis temprana poscigótica.

Cuando las alteraciones cromosómicas son múltiples exactos del número haploide se llaman *euploidías* y comprenden todas las poliploidías (identificadas principalmente en los abortos). Entre las alteraciones cromosómicas con múltiples inexactos del número haploide están las trisomías y las monosomías. Las trisomías tienen un cromosoma adicional, como en el síndrome de Down variedad regular (47 XY + 21 o 47 XX + 21). La monosomía se produce por falta de un cromosoma, como sucede en el síndrome de Turner o 45 X. La doble trisomía tiene dos cromosomas diferentes extras, como en el 48 XXX + 21, y la tetrasomía tiene dos cromosomas extras que son iguales o del mismo par (48 XXXX). En las alteraciones estructurales se presentan los rearrreglos no balanceados, como las deleciones, duplicaciones, anillos, isocromosomas dicéntricos y marcadores no especificados. Los rearrreglos balanceados pueden no identificarse en los individuos, ya que por lo general no alteran el fenotipo. Estos individuos son portadores sanos con riesgo aumentado de producir gametos no balanceados o de presentar problemas de infertilidad, esterilidad o aborto habitual.

Los rearrreglos balanceados incluyen las inversiones, inserciones y las translocaciones recíprocas entre cromosomas homólogos o no homólogos y translocaciones robertsonianas en cromosomas acrocéntricos. La deleción es la pérdida de un segmento de la estructura de un cromosoma, puede ser terminal o intercalada. Hay duplicación cuando un segmento o secuencia de genes aparece por duplicado en el mismo cromosoma. Hay inversión cuando un segmento del cromosoma tiene rompimiento y está rotado 180 gra-

Introducción: las anormalidades cromosómicas se presentan en 2 a 4 % de los recién nacidos y causan 20 % de las muertes en el primer año de vida. Su prevalencia es de uno por cada 500 a 1000 recién nacidos vivos. Pueden ser numéricas o estructurales y afectar a los cromosomas autosómicos o sexuales. Se presentan en 1 a 3 % de la población general y en 6 a 7 % de los individuos con anomalías congénitas.

Métodos: estudio descriptivo en el que se incluyeron todos los resultados citogenéticos de cariotipos tomados de sangre periférica de adultos y neonatos. Se evaluó la prevalencia de polimorfismos y alteraciones cromosómicas en derechohabientes del Hospital de Ginecoobstetricia 23 del Instituto Mexicano del Seguro Social, en Monterrey, Nuevo León.

Resultados: de 4006 estudios citogenéticos, en 253 no se obtuvo crecimiento de linfocitos (6.3 %), 2667 fueron normales (66.5 %) y 1175, anormales (29.3 %); de estos últimos, en 614 (52.2 %) se identificaron polimorfismos cromosómicos y en 561 (47.7 %), aberraciones cromosómicas estructurales o numéricas. De las cromosopatías (561, 47.7 %), la trisomía 21 se observó en 429 (36.5 %), el síndrome de Turner en 84 (7.1 %), la trisomía 18 en 57 (4.8 %) y la trisomía 13 en 32 (2.7 %). Con la técnica de bandeado G se obtuvo un crecimiento celular *in vitro* de 93 %.

Conclusiones: 55 % de los estudios se realizó por anormalidades diferentes a las numéricas, 14.4 % por alteraciones estructurales y el resto se debió a polimorfismos.

Resumen

dos sobre sí mismo, puede ser paracéntrica o pericéntrica. Se considera que hay translocación o derivativo cuando existe un intercambio de segmentos entre dos cromosomas recíprocos: involucra los mismos cromosomas (homólogos). La translocación robertsoniana ocurre entre cromosomas acrocéntricos y es la que permite la evolución de las especies.¹

En un hospital del Instituto Mexicano del Seguro Social, en un periodo de cinco años se registraron 1353 recién nacidos con defectos congénitos externos (1.02 %); de ellos, 93 % tenía una discapacidad permanente o que le ocasionó la muerte. Las trisomías más frecuentes fueron las trisomías 21, 18 y 13, con tasas de 10.8, 1.73 y 1.58 por 10 000 nacimientos, respectivamente.³

Las técnicas de bandeado G no tienen 100 % de especificidad, por lo que es necesario disponer de métodos diagnósticos alternativos como la técnica de FISH (*fluorescent in situ hybridization*), pues en mujeres con sospecha de defectos del cromosoma X detectados por bandeado G y técnica de FISH se ha encontrado poca correlación, ya que solo en 45 % de los casos (17/35) se correlacionaron ambas técnicas; en ocho pacientes se confirmó la presencia del cromosoma Y con la técnica de FISH y en 51 % se identificó otra línea celular.³ En un estudio que abarcó un periodo de cinco años se determinó que las cromosopatías ocuparon el tercer lugar como causa de defectos al nacimiento: 221 casos, que representaron una tasa de 16.7 por 10 000 nacimientos.⁴

Las alteraciones cromosómicas también son causa de infertilidad masculina; se considera que 10 a 15 % de los hombres en edad reproductiva puede presentar infertilidad.⁵ La infertilidad puede deberse a alteraciones cromosómicas numéricas, como el síndrome de Klinefelter o la disgenesia gonadal; o bien, a alteraciones estructurales como las microdeleciones, isocromosomas, translocaciones, cromosomas en anillo y translocaciones robertsonianas. Poco se sabe de la

participación de los polimorfismos en la infertilidad. En un estudio de 326 hombres infértiles se encontró que 8 % (3/35) de los pacientes normozoospermicos y 23 % (69/301) de los oligozoospermicos presentaron polimorfismos cromosómicos y solo 2 % presentó alteraciones cromosómicas.^{6,7}

La edad es un factor de riesgo para cromosopatía, de tal forma, la probabilidad de una mujer de tener un hijo con trisomía 21 a los 20 años de edad es de uno entre 1176 nacimientos, a los 30 años es de uno entre 690 y a los 40 años, de uno entre 74. Sin embargo, si en el curso de un embarazo se detecta engrosamiento nucal con el estudio ultrasonográfico, el riesgo se incrementa a uno entre 64, uno entre 38 y uno entre cinco nacimientos en los grupos de 20, 30 y 40 años, respectivamente.⁸ Una pareja joven después de los 20 años tiene solo 20 a 25 % de probabilidad de lograr un embarazo en cada ciclo menstrual y se considera la infertilidad cuando la pareja no ha logrado el embarazo después de un año de relaciones no protegidas. Se han propuesto múltiples causas de infertilidad: la edad, el ejercicio, la obesidad, las infecciones, algunas enfermedades hormonales, inmunológicas, psicológicas o iatrogénicas y las anormalidades en los gametos con parámetros seminales aberrantes; en 20 % de los casos no se puede determinar la causa.⁶ En los pacientes con infertilidad, el uso de técnicas de reproducción asistida y de estimulantes ovulatorios aumentan la frecuencia de anomalías congénitas y alteraciones cromosómicas como el síndrome de Down.⁵

La siguiente investigación se llevó a cabo con el objetivo de determinar las cromosopatías más detectadas en nuestra población.

Métodos

Estudio descriptivo en el que se incluyeron todos los estudios cromosómicos realizados en el laboratorio de

citogenética de enero de 1997 a diciembre de 2010. Se evaluaron los registros del diario del Laboratorio de Citogenética y se incluyeron los resultados del cariotipo de sangre periférica de adultos, neonatos o de sangre fetal de muestras obtenidas *in utero* del cordón umbilical, con el objetivo de evaluar la prevalencia de polimorfismos, alteraciones cromosómicas numéricas y estructurales en la población que acudió a consulta del Hospital de Ginecoobstetricia 23 del Instituto Mexicano del Seguro Social, en Monterrey, Nuevo León.

Para este análisis se tomaron en cuenta las muestras registradas durante 14 años y no se excluyeron los neonatos de madres procedentes de otros estados ni los que nacieron en otros hospitales. Se utilizó estadística descriptiva para conseguir los resultados, los cuales se presentan en tasas calculadas por 10 000 nacimientos.

Resultados

De 4006 muestras de sangre periférica, se cultivaron linfocitos en 3866 (96.5 %) y en 253 (6.3 %) no se logró crecimiento; 2667 (66.5 %) fueron normales (cuadro I) y 1175 tuvieron alteraciones, de las cuales en 614 (52.2 %) se encontraron polimorfismos cromosómicos y en 561 (47.7 %), aberraciones cromosómicas estructurales o numéricas. De los polimorfismos, en 43.1 % se encontró el tipo satélite en los brazos cortos de los cromosomas 13, 14, 15, 21 y 22 (p-sat) y en 56.8 %, heterocromatina en los brazos largos (qh+) de los cromosomas 1 y 16. De las cromosomopatías, en 429 (36.5 %) se trató de trisomía 21, en 84 (7.1 %) se identificó síndrome de Turner (este grupo incluyó

neonatos con fenotipo de Turner y mujeres con amenorrea), en 57 (4.8 %) se trató de trisomía 18 y en 32 (2.7 %), de trisomía 13; de estos últimos, dos eran neonatos. Se identificaron otras 81 (14.4 %) alteraciones cromosómicas: 70 (86.4 %) alteraciones estructurales (deleciones, inversiones o traslocaciones), nueve mosaicismos, 47 XXY y 47 XX + m.

En un subgrupo de parejas con abortos en el periodo de 2000 a 2002 (durante el cual se realizaron 190 cariotipos), 68 (35.7 %) presentaron polimorfismos: 1qh+, 16qh+, 22 p-sat, 13 p-sat, 14 p-sat, 15 p-sat, 21 p-sat y solo dos pacientes (1 %) tuvieron translocaciones autosómicas que incrementan el riesgo reproductivo. En el Departamento de Medicina Fetal, en el periodo de 2002 a 2005 se hicieron estudios de cariotipo fetal y se logró que 79 de 100 tuvieran desarrollo; de ellos, solo 17 (21 %) presentaron alteraciones cromosómicas: trisomía 18 en 10, trisomía 13 en dos, trisomía 21 en cuatro y monosomía X en uno. En el cuadro I se muestra la relación entre los cariotipos que tuvieron crecimiento y los que no.

Discusión

Con la técnica de bandeado G se logró una efectividad en el crecimiento de hasta 92 %; en 35 % de las muestras se observó alguna anomalía.

Los polimorfismos cromosómicos, aunque son considerados una variante normal, se han relacionado con infertilidad y abortos. En un estudio de 2078 parejas con infertilidad se identificaron alteraciones cromosómicas en 82 (3.9 %), microdeleciones del cromosoma Y en 202 (4.9 %), rearreglos cromosómi-

Cuadro I Resultados citogenéticos de 14 años en un hospital de ginecoobstetricia

Año	Programados	Sin crecimiento	Con crecimiento	Normales	Anormales
1997	352	47	305	212	93
1998	240	39	201	152	49
1999	305	22	283	198	85
2000	286	24	262	158	104
2001	292	18	274	144	130
2002	302	25	277	155	122
2003	282	24	258	159	99
2004	294	10	284	193	91
2005	343	17	326	209	117
2006	307	5	302	211	91
2007	276	3	273	222	51
2008	265	5	260	209	51
2009	253	11	242	205	37
2010	320	3	317	262	55
Total	4 006	253	3 866	2 667	1 175

cos en 44 (2.1 %), mosaicos gonadales en 23 (1.1 %), 47 XXY en seis (0.3 %), marcadores cromosómicos en cinco (0.24 %), inversiones en tres (0.14 %) y duplicaciones en una (0.05 %).⁹ En nuestro estudio se encontró que de un pequeño grupo de parejas con aborto, 35 % tuvo polimorfismos y solo 1 %, translocaciones cromosómicas de un total de 190 cariotipos evaluados.

Al igual que en el resto del mundo, el síndrome de Down es la alteración cromosómica más común: encontramos una frecuencia de uno entre 732 recién nacidos, para una tasa de 13.4 por 10 000 nacimientos; en cuanto al síndrome de Edwards, identificamos una frecuencia de uno entre 5515, para una tasa de 1.79 por 10 000 nacimientos y del síndrome de Patau, de uno entre 9825, para una tasa de 1 por 10 000 nacimientos. En forma global, las tres trisomías tuvieron una frecuencia de uno entre 1672 nacidos vivos y una tasa de 16.1 por 10 000 nacimientos, cifra muy similar a la informada en el *World Atlas of Birth Defects*. La mayor cantidad de alteraciones estructurales cromosómicas se encontraron en las parejas con abortos y una menor proporción en los niños con síndromes dismórficos en la etapa neonatal.

Es importante señalar que 21 % de los cariotipos obtenidos de sangre fetal presentó una cromosomo-

patía, lo cual permite considerar la indicación para realizar un estudio cromosómico fetal en casos seleccionados en los que exista alta sospecha de anomalía cromosómica.

Conclusiones

Con la técnica de bandeado *G* se obtuvo un crecimiento celular *in vitro* de poco más de 90 %. Del total de los estudios citogenéticos, en 47 % se identificó una alteración cromosómica y de esta proporción, casi la mitad presentó polimorfismos cromosómicos y el resto, alteraciones cromosómicas numéricas o estructurales. Las cromosopatías más frecuente fueron los síndromes de Down (36 %), de Turner (7 %), de Edwards (4.8 %) y de Patau (2.7 %). La mayoría de las parejas con abortos presentó polimorfismos.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

^aDepartamento de Genética, Hospital de Gineco-obstetricia 23

^bCentro de Investigación Biomédica del Noreste

^cEscuela de Enfermería

Comunicación con: Ricardo Jorge Hernández-Herrera

Correo electrónico: richdzher@hotmail.com;

rjorgeh246@hotmail.com

^{a,b,c}Instituto Mexicano del Seguro Social, Monterrey, Nuevo León

Referencias

- Guízar-Vázquez JJ, coordinador. Genética clínica: diagnóstico y manejo de las enfermedades hereditarias. Segunda edición. México: Manual Moderno; 1994.
- Moore KL, Persuad TVN. Embriología clínica. Octava edición. Barcelona, España: Elsevier; 2008.
- Hernández-Herrera RJ, Cerda-Flores RM, Dávila-Rodríguez MI, Cortés-Gutiérrez EI. Estimación de la tasa de incidencia de algunos defectos congénitos en Monterrey, México. *Ginecol Obstet Mex*. 2002;70:597-600.
- Cortés-Gutiérrez EI, Cerda-Flores RM, Silva-Cudish JB, Hernández-Herrera RJ, Leal-Garza CH. Evaluation of sex chromosome aneuploidies in women with Turner's syndrome by G-banding and FISH. A serial case study. *J Reprod Med*. 2003;48(10):804-8.
- Zhu JL, Basso O, Obel C, Bille C, Olsen J. Infertility, infertility treatment, and congenital malformations: Danish national birth cohort. *BMJ*. 2006;333(7570):679. doi:10.1136/bmj.38919.495718.AE.
- Shah K, Sivapalan G, Gibbons N, Tempest H, Griffin D. The genetic basis of infertility. *Reproduction*. 2003;126(1):13-25.
- Cortés-Gutiérrez EI, Cerda-Flores RM, Dávila-Rodríguez MI, Hernández-Herrera RJ, Leal-Garza C. Chromosomal abnormalities and polymorphisms in Mexican infertile men. *Arch Androl*. 2004;50(4):261-5.
- Herman A, Maymon R, Dreazen E, Caspi E, Bukovsky I, Weinraub Z. Nuchal translucency audit: a novel image-scoring method. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1998;12(6):398-403.
- Clementini E, Palka C, Lezzi I, Stuppia L, Guanciali-Franchi P, Tiboni GM. Prevalence of chromosomal abnormalities in 2078 infertile couples referred for assisted reproductive techniques. *Hum Reprod*. 2005;20(2):437-42.