

ARTÍCULO ORIGINAL

Alteraciones cromosómicas diagnosticadas en sangre periférica

Chromosomal disorders diagnosed in peripheral blood

Irenia Blanco Pérez¹, María del Carmen Mitjans Torres², Sahily Miñoso Pérez³, Ada Socarrás Gómez⁴

¹Centro Provincial de Genética Médica de Pinar del Río. Correo electrónico: irenia09@princesa.pri.sld.cu

²Centro Provincial de Genética Médica de Pinar del Río. Correo electrónico: marymt@princesa.pri.sld.cu

³Centro Provincial de Genética Médica de Pinar del Río. Correo electrónico: sahmp@princesa.pri.sld.cu

⁴Centro Provincial de Genética Médica de Pinar del Río. Correo electrónico: laurylucy@princesa.pri.sld.cu

Aprobado: 8 de julio del 2013.

RESUMEN

Introducción: el estudio citogenético en linfocitos de sangre periférica es un medio diagnóstico muy solicitado por diferentes especialidades médicas, es utilizado ampliamente para diagnosticar diferentes cromosomopatías de origen genético.

Objetivo: describir las principales alteraciones cromosómicas diagnosticadas en sangre periférica en la Provincia de Pinar del Río a partir de enero del año 2007 hasta diciembre del 2011.

Material y método: se efectuó un estudio descriptivo de tipo retrospectivo en 831 pacientes que fueron remitidos al *Centro Provincial de Genética Médica*. La muestra la conformaron 117 pacientes que resultaron positivos al mostrar en su cariotipo hallazgos de cromosomopatías. Se analizaron: el motivo de indicación, la cantidad de diagnósticos realizados, los tipos de anomalías detectadas.

Resultados: en el período estudiado se detectaron 68 casos positivos, el orden de frecuencia de las anomalías cromosómicas fue: las aberraciones estructurales (60.6 %), aberraciones numéricas (34.1 %) y mosaicos (5.1 %). Las principales alteraciones correspondieron a trisomías, translocaciones y polimorfismos cromosómicos, sobre todo del cromosoma 9.

Conclusiones: los resultados de este estudio se comportan de manera similar con

los reportados en la bibliografía revisada y confirma la alta prevalencia de alteraciones cromosómicas en la población de Pinar del Río, donde cabe destacar, la importancia del estudio citogenético en sangre periférica a las personas con antecedentes de abortos espontáneos, infertilidad, dismorfias, reordenamientos cromosómicos balanceados, entre otros, con el fin de establecer un diagnóstico certero, oportuno y proporcionar un buen asesoramiento genético.

DeCS: Cariotipo; Citogenética; Aberraciones cromosómicas.

ABSTRACT

Introduction: the cytogenetic study of peripheral blood lymphocytes is a diagnosis means much demanded by different medical specialists, and used widely to diagnose different chromosomal disorders of genetic origin.

Objective: to describe main chromosomal disorders diagnosed in peripheral blood, in Pinar del Río Province, from January 2007 to December 2012.

Material and method: a retrospective descriptive study was carried out of 831 patients referred to the Province Center of Medical Genetics. The sample consisted of 117 patients who turned out to be positive on showing chromosomal disorders found in their karyotypes. The referral reason, the number of completed diagnoses, and the types of disorders detected were analyzed.

Results: in the period studied 68 cases were detected. The frequency order of chromosomal disorders was: structural aberrations (60.6%), numeral aberrations (34.1%), and mosaics (5.1%). The most frequent disorders were trisomies, translocations, and chromosomal polymorphism, especially of chromosome 9.

Conclusions: the results of this study are similar to those reported in the consulted bibliography and confirm the high prevalence of chromosomal disorders in the population of Pinar del Río, where it is important to highlight the cytogenetic study of peripheral blood in people with antecedents of miscarriage, infertility, dysmorphias, chromosomal balanced reordering, among others, in view of establishing an accurate, timely diagnosis and to provide good genetic counselling.

DeCS: Karyotype; Cytogenetics; Chromosome aberrations.

INTRODUCCIÓN

En la actualidad son numerosos los trabajos publicados acerca del papel que representan las anomalías cromosómicas como indicadores diagnósticos de muchas de las enfermedades de origen genético.^{1, 2,3}

Las anomalías cromosómicas se clasifican en numéricas y estructurales, la primera supone la pérdida o ganancia de alguno de los cromosomas y en la segunda se afecta la estructura de los mismos.^{1, 2, 3,4}

Estas anomalías, se presentan en aproximadamente 1 de cada 200 recién nacidos vivos, así como en el 5 al 10 % de las muertes perinatales, y son responsables del 50 al 60 % de los abortos espontáneos tempranos.^{3, 5,6}

Con la aparición de las técnicas de bandeo cromosómico, la citogenética clásica ocupó un lugar fundamental dentro del campo de la genética clínica y se ha ido desarrollando con la aplicación in situ de las técnicas de la genética molecular como la reacción en cadena con polimerasa (PCR), la hibridación *In Situ* fluorescente (FISH), entre otras, las cuales han permitido detectar un número creciente de anomalías cromosómicas crípticas no detectados por la citogenética clásica, constituyéndose así el «cariotipo molecular» como una estrategia complementaria que aporta mayor resolución al análisis del cariotipo convencional.^{5, 7, 8, 9, 10, 11,12}

Las enfermedades cromosómicas son relativamente frecuentes en poblaciones humanas; su incidencia al nacimiento es de 0,6 por cada 100 nacidos vivos, y de ellas, la más frecuente es el síndrome de Down (SD), que representa 1 en 800 nacidos vivos.¹³

En Cuba, las enfermedades cromosómicas constituyen el 25,2% del total de causas genéticas de retraso mental (síndrome de Down 22 % y no Down 13,1 %).¹³

Las anomalías más frecuentes son los rearrreglos estructurales balanceados (4.3 en donde no existe pérdida o ganancia del material genético, entre ellas encontramos las translocaciones e inversiones).^{10, 14}

En la actualidad, a pesar de contar con herramientas diagnósticas moleculares, el cariotipo en sangre periférica sigue siendo la primera línea de estudio para detectar alteraciones cromosómicas en pacientes con manifestaciones clínicas, por ejemplo, síndrome de Down, malformaciones congénitas múltiples, alteraciones en la diferenciación sexual, talla baja, retardo psicomotor mental y dismorfias.¹⁰

En el año 2005, se inaugura el *Laboratorio de Citogenética de la Provincia de Pinar del Río*, ya en el 2007 el centro contaba con el personal especializado (formado en el *Centro Nacional de Genética Médica* (CNGM) por un período de 9 meses), consolidándose el diagnóstico citogenético en la Provincia.

Después de cinco años de funcionamiento del Laboratorio y teniendo en cuenta el desarrollo que ha alcanzado la Genética Médica en el país en los últimos años, se realizó esta investigación con el objetivo de describir las principales alteraciones cromosómicas diagnosticadas en sangre periférica en la Provincia de Pinar del Río a partir de enero del año 2007 hasta diciembre del 2011.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio descriptivo de tipo retrospectivo de pacientes con aberraciones cromosómicas numéricas y estructurales, detectadas por estudio citogenético realizado en linfocitos de sangre periférica, utilizando la giemsa como método de tinción, con una resolución mínima de 450 bandas.

Se estudiaron 831 pacientes en el *Laboratorio de Citogenética del Centro Provincial de Genética Médica de Pinar del Río*, procedentes de la consulta de Genética Clínica, durante el periodo comprendido desde enero del 2007 a diciembre del 2011.

La muestra la conformaron 117 pacientes que mostraron en su cariotipo hallazgos de cromosopatías. Los datos fueron tomados de los registros del Laboratorio de Citogenética; los pacientes con riesgo de padecer alteraciones genéticas u otras enfermedades cromosómicas, fueron detectados al nivel primario por los médicos de familia en las áreas Municipales de salud y evaluados por los especialistas en *Genética Clínica del Centro Provincial Genética Médica*. Posteriormente, los

pacientes fueron atendidos en la Consulta de Asesoramiento, donde se les informó el resultado del cariotipo.

A pesar que los motivos de indicación de todos los casos que llegaron al laboratorio fueron muy heterogéneos, estos se clasificaron en cinco grupos:

- 1) Fenotipo down (FD).
- 2) Retardo del desarrollo psicomotor, retraso Mental (RM) y dismorfias de cráneo, cara, extremidades y genitales.
- 3) Portadores de reordenamientos cromosómicos balanceados (ACB).
- 4) Aberraciones de los cromosomas sexuales (ACS).
- 5) Abortadora habitual.

Procedimiento técnico

Para la realización de los estudios cromosómicos se tomaron 5 ml de sangre periférica por paciente en jeringuillas previamente heparinizadas. Se cultivó en medio RPMI-1640 (Gibco-BRL) con el 10 % de suero fetal bovino (Gibco-BRL), y se utilizó la fitohemaglutinina (PHA) 0,04 mg/ml (Gibco-BRL) como agente mitogénico. Se incubaron durante 72 horas a 37 oC. Media hora antes se detuvo la división celular con colcemid (0,05 mg/mL) para obtener las células en metafase. Se realizó un tratamiento hipotónico con cloruro de potasio (0,074) por 25 min a 37 oC.

Para el diagnóstico microscópico de los casos se contaron como mínimo 15 metafases por paciente, ampliando el conteo de 30 a 100 en los casos de mosaicismo. Se siguieron las reglas de la nomenclatura internacional ISMCN (2005).¹⁰

RESULTADOS

A los 831 casos remitidos se les realizó el estudio citogenético en sangre periférica, y se encontró alteración del cariotipo en 117 casos (14 %), que correspondieron a 63 pacientes del sexo masculino (54 %) y a 54 del sexo femenino (46 %), y de ellos 68 resultaron casos positivos para un 6.85% de positividad.

El año 2007 fue el de mayor número de reordenamientos diagnosticados con un total de 46 casos, a los cuales, se le realizó el cultivo y el proceso de la muestra en el *Centro Nacional Genética Médica*, le sigue el 2008 con 22, el 2009 con 12, el 2010 con 21 y el 2011 con 16. A partir del año 2008, el laboratorio comienza a funcionar en paralelo con el centro nacional con el objetivo de estandarizar estas técnicas, meta que se logra complementar hasta finales del año 2009.

La principal indicación para el estudio citogenético fue la de descartar la presencia de síndrome de Down, pues en 31 pacientes se observaron rasgos fenotípicos asociados a esta etiología, seguido de retraso mental, rasgos dismórficos, aberración de los cromosomas sexuales, antecedentes de reordenamientos cromosómicos balanceados, abortos espontáneos, entre otros.

De las aberraciones cromosómicas encontradas, las estructurales fueron las más frecuentes 71/117 (60.6 %), seguidas de las numéricas 27/117 (23.0 %), las

aberraciones de los cromosomas sexuales 13/117 (11.1 %) y por último, los mosaicos 6/117 (5.1 %). Tabla 1

Tabla 1. Tipo de anomalías cromosómicas detectadas en Pinar del Río. Enero de 2007 a diciembre 2011.

Anomalías cromosómicas	No. de casos por año					
	2007	2008	2009	2010	2011	Total
Aneuploidía	12	9	3	12	4	40
+21	7	7	3	8	2	27
Sexuales	5	2	0	4	2	13
Reordenamientos						
Estructurales	9	4	3	2	4	22
Balanceadas	5	2	3	0	2	12
No balanceada	4	2	0	2	2	10
Mosaicismo	4	1	0	0	1	6
Total	25	14	6	14	9	68

En el grupo de las aberraciones estructurales, se encontraron 17 translocaciones, de ellas 11 balanceadas y 6 desbalanceadas, 2 pacientes con isocromosomas del X, una inserción del brazo largo del cromosoma X en el 13, una delección del brazo corto del cromosoma 18 y una adición en el brazo corto del cromosoma 14. Tabla 2

Tabla 2. Reordenamientos cromosómicos estructurales. Enero de 2007 a diciembre 2011.

Tipo de reordenamiento			
Balanceadas	# de pacientes	No Balanceadas	# de pacientes
46, XX, t(7;9)(q31;q33)	1	46, XY, t(13;21)(q10)+21	1
45, XX, t(13;21)(q10;q10)	2	46, XY, der(6), t(6;20)	
46, XY, t(6;20)(p25.1;p11.23)	1	(p25.1p11.23)	2
46, XY, t(6;8)(q15;p23)	1	46, X, i(X)(q10)	
45, XY, t(13;14)(q10;q10)	1	46, XY, del(18p)	2
45, XX, t(13;14)(q10;q10)	2	46,XX, add(14p)	1
46, XX, t(6;13)(q21;q37)	1	46, XY, t(14;21)(q10)+21	1
46, XY, t(6;13)(q21;q37)	1	46, XY, t(21;21)(q10)+21	2
45, XX, t(15;22)(q10;q10)	1		
46, X, dir ins(13;X)(p13;q21.1-qter)			1
Total	12		10

En el grupo de las aberraciones numéricas, se encontraron 27 casos con trisomía del cromosoma 21 (síndrome de Down), que correspondieron a 14 pacientes del sexo femenino (52 %) y 13 del sexo masculino (48 %), existiendo correlación entre el diagnóstico y el motivo de indicación.

En cuanto a las alteraciones de los cromosomas sexuales, se diagnosticaron 13 casos; 5 casos con el Síndrome de Turner (45, X), 4 con síndrome de Klinefelter (47, XXY) siendo los más frecuentes, seguido de 2 casos con cariotipo 48, XXXY; uno con cariotipo 47, XXX y uno con 47, XYY. En el caso de estos pacientes con más de una X en su dotación genética se observó retraso mental y dismorfias.

Tabla 3

Tabla 3. Mosaicismos cromosómicos y aberraciones de los cromosomas sexuales diagnosticados. Enero de 2007 a diciembre 2011.

Mosaicismos	Aberraciones de los Cromosomas Sexuales
45, X[11.5%]/46,XX[13.5%] 46, XX, t(6;10)(q16;p5)[1]/46,XX[31] 46, XY, r(21)[3]/46,XY,Yqh+[30] 45, X[8]/46,XX[29] 45, X[4]/46,XY[5] 46, XY[4]/46,X + mar	45, X (5 pacientes) 47,XXY (4 pacientes) 48,XXXY (2 pacientes) 47,XXX (1 paciente) 47,XYY (1 paciente)

Los resultados demuestran variantes polimórficas en 49/831(5.8%), y el cromosoma 9 fue el más involucrado con (26/49) con dos variables: la primera la inversión pericéntrica del cromosoma 9 con 14 pacientes, siendo más frecuente en varones que en mujeres, este dato concuerda con lo publicado por otros autores^{12,13,14}, quienes reportan que este polimorfismo se encuentra en pacientes con antecedentes de infertilidad y pérdida repetida de la gestación^{12,13}; y la segunda 9qh+ que se presentó en 12 pacientes.

Se encontró una inversión del cromosoma 1, una del cromosoma Y que se considera una variante rara (aquellas que se presentan de forma inusual, generalmente involucran zonas de DNA altamente repetitivo y no codificante que están aumentadas, y/o ubicadas en sitios cromosómicos donde no suelen observarse o disminuidas/ausentes. Es muy recomendable el estudio de los padres para determinar si la variante observada es resultado de un evento heredado o de novo.

Es necesario utilizar las técnicas de bandeado específico para determinar la composición del material en cuestión. En el caso de un evento de novo el riesgo de que se presente un desbalance del material genético del individuo portador se incrementa y resulta difícil pronosticar la repercusión fenotípica de este material no heredado aún cuando aparentemente la aplicación de bandas C o NOR nos sugiera la presencia de ADN no codificante).¹¹ Se encontraron otras variantes en la zona de heterocromatina de los cromosomas 1,16, Y y en los satélites de los cromosomas acrocéntricos 14 y15.

El estudio pone de manifiesto las principales alteraciones cromosómicas presentes en la población de Pinar del Río, donde las alteraciones estructurales fueron las de mayor frecuencia, seguida de las numéricas, donde el 87.1 % de los casos con

rasgos dismórficos de Síndrome de Down presentaban trisomía libre del cromosoma 21. La alta prevalencia de polimorfismos, sobre todo del cromosoma 9, sugiere un probable factor implicado en la infertilidad y en los abortos espontáneos, ya que algunos pacientes remitidos a este tipo de estudios y con este motivo de indicación precisamente presentaron esta variante polimórfica.

DISCUSIÓN

En este estudio la prevalencia de aberraciones cromosómicas es de un 14%, con 6.85 de positividad; estas cifras pueden ser diferentes a lo reportado por otros estudios, lo que depende de la población estudiada, los criterios de selección así como los tipos de alteraciones reportadas. En este caso se reportó todas las alteraciones cromosómicas encontradas, incluidos los polimorfismos, considerados variantes normales pero que merecen destacarse y contemplar su posible repercusión en el proceso reproductivo, como lo señalaron otros autores.^{15, 16}

Por lo que se refiere a las alteraciones estructurales, éstas se encontraron en 60.6 % donde se incluyeron los polimorfismos cromosómicos. Las translocaciones implicaron varios cromosomas autosómicos, encontrándose en 22 pacientes. Se diagnosticaron un total de 10 reordenamientos desbalanceados incluyendo 4 síndrome de Down por translocación, todos de novo, 1 por t(13;21), 1 por t(21;21) y 2 por t(14;21), 2 casos de isocromosomas del X con dismorfias y retraso del desarrollo puberal, 2 casos con trisomía parcial del 20, derivada de una t(6;20) de origen paterno, 1 caso de delección del brazo corto del cromosoma 18 que presentaba dismorfias y paladar amplio y un caso de adición de material genético en el brazo corto del cromosoma 14 que presentaba abortos espontáneos.

En cuanto a las aberraciones numéricas se diagnosticaron 27 SD por trisomía 21 libre, el defecto de este síndrome se relaciona con la defectuosa distribución de los cromosomas 21, de manera que estos casos presentan 3 copias del mismo; estos resultados se asemejan con otros reportes¹⁷; en cuanto a las aberraciones de los cromosomas sexuales, se diagnosticaron 13 casos, *el síndrome Turner y Klinefelter* son los que mas prevalecen coincidiendo con otros estudios.¹²

Es muy extensa la gama de alteraciones genéticas relacionadas con insuficiencia ovárica, la baja talla, el retraso del desarrollo puberal, entre otras, sobre todo las vinculadas con el cromosoma X, básicamente mosaicos de Turner, en este sentido nosotros encontramos 3/6 (50%).

El hecho de haber reportado el total de alteraciones cromosómicas, incluidos los polimorfismos, explica la mayor prevalencia de aberraciones estructurales encontradas; se destacan, los polimorfismos, principalmente del cromosoma 9, presente en 26 pacientes de 49, lo que representa el 53 % dato que concuerda con lo publicado por otros autores, quienes reportan que este polimorfismo se encuentra en pacientes con antecedentes de infertilidad y pérdida repetida de la gestación.¹⁶

Los resultados obtenidos en el estudio, confirma la alta prevalencia de alteraciones cromosómicas en la población de Pinar del Río, donde cabe destacar, la importancia del estudio citogenético en sangre periférica a las personas con abortos espontáneos, infertilidad, dismorfias, reordenamientos cromosómicos balanceados, entre otros motivos de indicación, con el fin de establecer un diagnóstico certero, oportuno y proporcionar un buen asesoramiento genético.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lantigua Cruz A, González Lucas N. Desarrollo de la Genética Médica en Cuba: 39 años en la formación de recursos humanos. *Rev Cubana Genet Comunit.* 2009; 3(2y3).
2. Quiñones OL, Quintana J, Mendez LA, Barrios A, Suarez U, García M, Del Sol M. Frecuencias de reordenamientos cromosómicos estructurales acorde a las indicaciones para estudios citogenéticos prenatales y postnatales. *Rev Cubana Genet Comunit.* 2010; 4(3).
3. González García Raúl, Maza Blanes Miguel Ángel, Oliva López Yinet, Menéndez García Reinaldo. Programa de Diagnóstico Prenatal Citogenético mediante la amniocentesis en Minas de Matahambre. *Rev Ciencias Médicas.* 2013 Jun; 17(3): 69-79.
4. Donoso Bernal B, Oyarzún Ebensperger E. Anomalías congénitas. *Medwave.* 2012 Oct; 12(9).
5. Alliende M. Angélica, Curotto Bianca, Guerra Patricio, Santa María Lorena, Hermosilla Reinería, Orphanópoulos Doris et al. Caracterización citogenético-molecular de enfermedades genéticas en el Hospital Base de Puerto Montt. *Rev. méd. Chile.* 2011 Mar; 139(3): 298-305.
6. Donoso S Enrique. Salud materna, perinatal e infantil: Chile 2000-2010. *Rev. chil. obstet. ginecol.* 2013; 78(1): 1-3.
7. Méndez Rosado Luis Alberto, Nodarse Rodríguez Alfredo, Morales Rodríguez Enny, Barrios Martínez Anduriña, Soriano Torres Michel, Castelvi López Arlay. Diagnóstico prenatal citogenético mediante la hibridación in situ con fluorescencia. *Rev Cubana Obstet Ginecol.* 2012 Mar; 38(1): 1-10.
8. Castro Volio II, Ortiz Morales F, Valle Bourrouet L. Cien cariotipos fetales acreditados en Costa Rica, años 2009 y 2010. *Acta méd. costarric.* 2011 Dic; 53(4): 194-198.
9. Porras O, Obando Jiménez C, Mas C. Síndrome con delección 22q11 (Síndrome velocardiofacial), reporte de los primeros casos en Costa Rica con diagnóstico citogenético. *Acta méd. costarric.* 2011 Ene; 53(1): 37-41.
10. Pimentel Benítez Héctor I, Martín Cuesta Nelson, García Borrego Aniorland, Gómez Benítez Zoraya, Angulo Cebada Elizabeth, Iglesias Carnot Hilda E. Trastornos de la fertilidad y aberraciones cromosómicas asociadas. *AMC.* 2011 Oct; 15(5): 791-801.
11. Villarroel CE, Álvarez RM, Gómez Laguna L, Ramos S, González Del Ángela A. Primeros casos de monosomía 1p36 en México: diagnóstico a considerar en pacientes con retraso mental y dismorfias. *Arch argent pediatr.* May/Jun 2011; 109(3).
12. Martín Cuesta NH, Pimentel Benítez HI, Conde Ramírez A. Gonosomopatías detectadas en el Laboratorio de Citogenética de Camagüey. *AMC.* Nov-Dic 2010; 14(6).

13. Pineda Pérez Eloy J, Escalona Mariño Silvia. Conocimientos de padres de niños con síndrome de Down sobre trastornos del lenguaje antes y después de una estrategia educativa. Rev Cubana Med Gen Integr. 2013 Mar; 29(1): 54-63.

14. Gómez-Valencia Luis, Rivera-Angles Miriam Margot, Morales-Hernández Anastasia, Briceño-González María de los Remedios. Síndrome de Down por trisomía 21 regular asociado a traslocación robertsoniana 13; 14 de origen materno en el producto de un embarazo gemelar biamniótico. Bol. Med. Hosp. Infant. Mex. 2011 Jun; 68(3): 225-229.

15. Torres E, Herreros MB, Monjagata N et al. Anomalías cromosómicas en ambos padres de un niño con defectos congénitos múltiples. Reporte de caso. Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud. jun. 2010; 8(1): 54-58.

16. Campanho CL; Heinrich JK; Couto E; Barini R. Fenótipo de subfertilidade, polimorfismos cromossômicos e falhas de concepção. Rev. Bras. Ginecol. Obstet. 2011 May; 33(5).

Irenia Blanco Pérez. Centro Provincial de Genética Médica de Pinar del Río.
Correo electrónico: irenia09@princesa.pri.sld.cu
