

ANALISIS DE LAS ABERRACIONES CROMOSOMICAS Y DEL MOTIVO DE INDICACION DE ESTE ESTUDIO EN 734 PACIENTES

CENTRO NACIONAL DE GENETICA MEDICA. INSTITUTO
SUPERIOR DE CIENCIAS MEDICAS DE LA HABANA

Dra. Aracely Lantigua Cruz, Lic. Carlos Viñas
Portilla,** Téc. Estrella Delgado Ocegüera,***
Téc. Elena del Monte Sotolongo**** y Téc. Nereyda
González García*****

Se reporta que el análisis del motivo de indicación de estudios cromosómicos y del tipo y frecuencia de las aberraciones cromosómicas (AC) encontradas en 734 pacientes procedentes de consultas de genética clínica, instituciones de impedidos físicos y mentales y del Registro Cubano de Malformaciones Congénitas reveló que, en el periodo de enero de 1985 a mayo de 1987 la frecuencia global de AC fue del 23,8 %, para el 16,2 % en el año 1985, 17,6 % en 1986 y del 35,1 % en el periodo estudiado de 1987. Se señala que el incremento se corresponde con el mayor número de pacientes estudiados con retraso mental y patrón dismórfico, en cuyo grupo la frecuencia de AC era del 55,4 %, para representar el 47,6 % al síndrome de Down y el 15,4 % a otras AC, así como a la inclusión en nuestro servicio del estudio del síndrome frágil X, que ha permitido el diagnóstico de 17 pacientes de los 48 del sexo masculino a los cuales se les hizo la indicación. El incremento de AC indica buen criterio clínico para este estudio.

INTRODUCCION

Una gran cantidad de información se ha obtenido sobre aberraciones cromosómicas (AC) numéricas y estructurales, desde la introducción del estudio de los cromosomas humanos por Tjio y Levan en 1956, así como de las técnicas de bandeo y obtención de diferentes niveles de resolución de las bandas obtenidas.^{1,2}

* Candidata a Doctora en Ciencias. Jefa del Departamento de Genética Clínica. Profesora Auxiliar.

** Licenciado en Biología. Investigador Aspirante.

*** Técnico B en Citogenética.

**** Técnico A en Citogenética.

La posibilidad de realizar cultivos de corta duración de linfocitos de sangre periférica, ha facilitado su utilización en la práctica de la genética clínica.

La organización de numerosas consultas de esta especialidad, así como el incremento en la demanda de este método diagnóstico motivó la realización del trabajo, con el objetivo de conocer la frecuencia y tipos de AC encontrados en nuestro laboratorio, desde el año 1985 hasta mayo de 1987, así como la relación de éstas respecto del motivo que clínicamente determinó su indicación.

MATERIAL Y METODO

La serie analizada por años incluyó a todos los pacientes estudiados desde enero de 1985 hasta mayo de 1987 en nuestro servicio, remitidos de las consultas de genética clínica de los hospitales pediátricos de Centro Habana, Pinar del Río, La Habana; policlínicos; Docente (Guanabacoa), Moncada (Plaza de la Revolución), Lawton (10 de Octubre), González Coro (Marianao); así como del Registro Cubano de Malformaciones Congénitas (RECUMAC) y de instituciones de impedidos físicos y mentales de Ciudad de La Habana.

Los pacientes fueron agrupados de acuerdo con el objetivo de indicación en 2 grandes grupos:

- I. Diagnóstico de la afección motivo de estudio.
- II. Investigar alteraciones cromosómicas en parejas o familiares con antecedentes de enfermedad genética.

El grupo I a su vez fue clasificado en 8 subgrupos:

- I.1. Retraso mental o psicomotor, patrón dismórfico con malformaciones congénitas o sin éstas (incluye fenotipo Down).
- I.2. Retraso mental (incluye investigar síndrome frágil X).
- I.3. Malformaciones congénitas aisladas.
- I.4. Baja talla (a investigar el síndrome de Turner).
- I.5. Alta talla con malformaciones genitales o sin éstas (a verificar el síndrome de Klinefelter).
- I.6. Retinoblastoma.
- I.7. Otras causas heterogéneas.
- I.8. Sin especificar el motivo de indicación.

El grupo II se dividió en 7 subgrupos:

- II.1. Padres o familiares del subgrupo I.1.
- II.2. Padres o familiares del subgrupo I.2.
- II.3. Parejas con antecedentes de abortos espontáneos.
- II.4. Parejas con antecedentes de hijos muertos al nacer por malformaciones múltiples sin estudio genético.
- II.5. Parejas o familiares con antecedentes de enfermedades mendelianas o multifactoriales.
- II.6. Padres o hermanos de pacientes que presentan o fallecieron por retinoblastoma.
- II.7. Parejas que se estudiarán por el Consejo Genético sin especificar causas.

El estudio cromosómico en todos los casos se realizó por microtécnica de cultivo estandarizado en nuestro laboratorio, con la utilización de medio 199 y plasma del propio paciente como suplemento.³

La identificación de los cromosomas se realizó por análisis de bandas G⁴ y la resolución en metafases tempranas o prometáfase.

RESULTADOS

Las tablas 1 y 2 muestran el número de pacientes estudiados, así como el número de AC y porcentajes por año y total de subgrupos de los grupos I y II respectivamente.

TABLA 1. Frecuencia de AC por año en los ocho subgrupos del grupo I

Sub-grupos	1985			1986			1987			Total
	No. de pacientes	AC	%	No. de pacientes	AC	%	No. de pacientes	AC	%	
I.1	42	19	45.2	96	50	52.0	120	74	61.6	55.4
I.2	16	2	12.5	15	3	20.0	36	13	36.1	23.8
I.3	1	0	0.0	5	0	0.0	3	0	0.0	0.0
I.4	5	1	20.0	11	1	9.1	5	1	20.0	14.3
I.5	2	1	50.0	3	0	0.0	2	1	50.0	28.6
I.6	0	0	0.0	10	0	0.0	1	0	0.0	0.0
I.7	4	0	0.0	17	0	0.0	2	0	0.0	0.0
I.8	6	0	0.0	10	0	0.0	7	0	0.0	0.0

TABLA 2. Frecuencia de AC por año en los siete subgrupos del grupo II

Sub-grupos	1985			1986			1987			Total
	No. de pacientes	AC	%	No. de pacientes	AC	%	No. de pacientes	AC	%	
II.1	38	2	5.3	62	2	3.2	31	2	6.4	4.5
II.2	8	0	0.0	22	0	0.0	23	3	13.0	5.6
II.3	3	0	0.0	2	0	0.0	11	0	0.0	0.0
II.4	13	0	0.0	18	0	0.0	1	0	0.0	0.0
II.5	11	0	0.0	14	0	0.0	22	0	0.0	0.0
II.6	0	0	0.0	6	0	0.0	2	0	0.0	0.0
II.7	6	0	0.0	21	0	0.0	2	0	0.0	0.0

La tabla 3 resume la frecuencia de AC por años y por grupos, así como los totales globales.

En la figura 1 se presenta la frecuencia de AC de los grupos I y II por años; en dicha figura puede observarse que la frecuencia de AC fue siempre mayor en el grupo I.

Frecuencia de AC

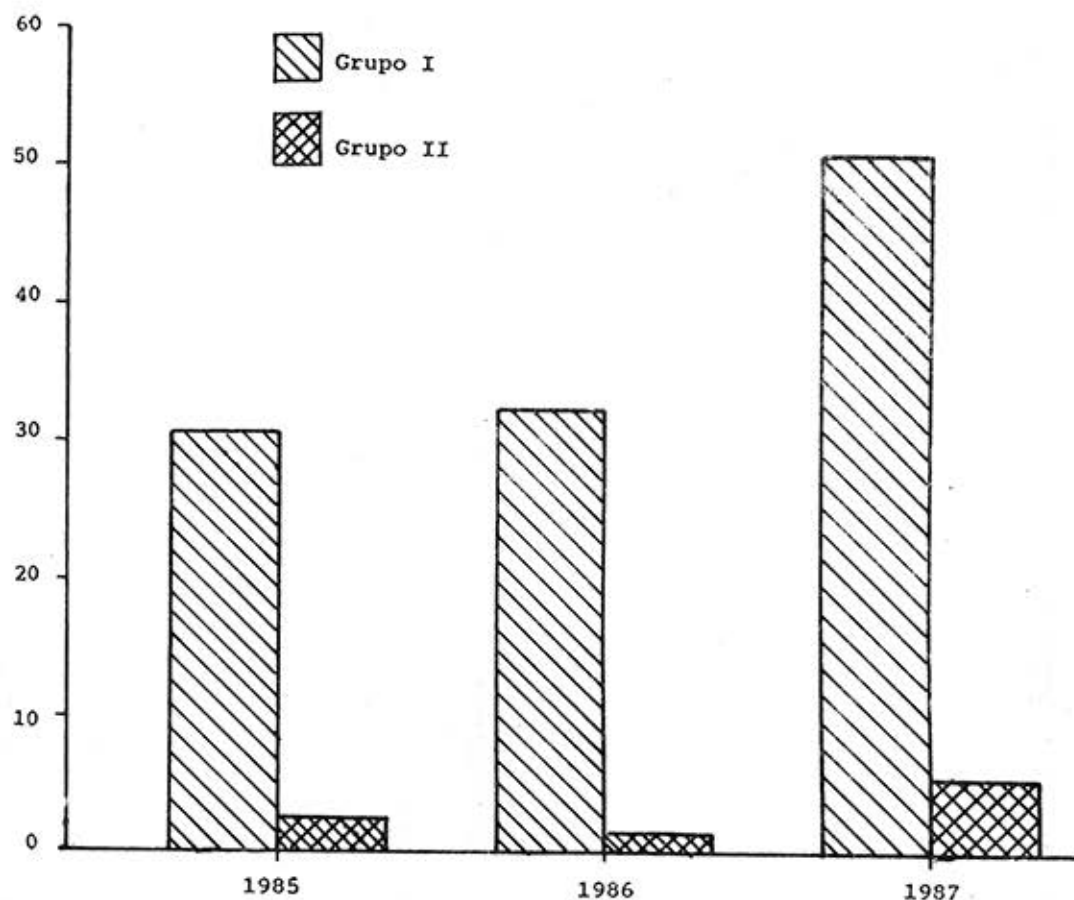


FIGURA 1. Frecuencia de AC de los grupos I y II por años.

La figura 2 refleja el movimiento de las frecuencias AC respecto de las frecuencias de indicaciones de los grupos I y II por año, por lo que se aprecia que al disminuir las indicaciones del grupo II y aumentar las del grupo I aumenta la frecuencia global de AC.

Los subgrupos del grupo I, en los cuales se diagnosticó AC fueron: I.1, I.2, I.4 y I.5, para ser el subgrupo I.1 el de mayor número de pacientes estudiados y el de mayor frecuencia de AC. En la tabla 4 se presentan los subgrupos I.1 y I.2 y un análisis del tipo de AC observado en dichos subgrupos.

TABLA 3. Frecuencia de AC por grupos años y frecuencias totales

	1985		1986		1987	
	No. de pacientes	AC	No. de pacientes	AC	No. de pacientes	AC
Grupo I	75	23 (30.6 %)	167	54 (32.3 %)	176	89 (50.6 %)
Grupo II	79	2 (2.5 %)	145	2 (1.4 %)	92	5 (5.4 %)
Total	154	25	312	56	268	94
%	16.23		17.94		35.00	
Total de pacientes: 734			Total de AC: 175 (23.80 %)			

TABLA 4. Aberraciones cromosómicas, subgrupos 1 y 2 del grupo I

Subgrupos	No. de pacientes	Síndrome de Down. Trisomía 21 y mo- saicos	Translocaciones D o C/21	Fra X	Otras AC	Total de AC	
						No.	%
I.1	258	112 (43.4 %)	11 (4.3 %)	0	20 (7.7 %)	143	55.4
I.2	67	0	0	17 (25.4 %)	1 (1.5 %)	18	26.8
Total	325	112 (34.5 %)	11 (3.4 %)	17 (5.2 %)	21 (6.5 %)	161	49.5

Frecuencia de AC

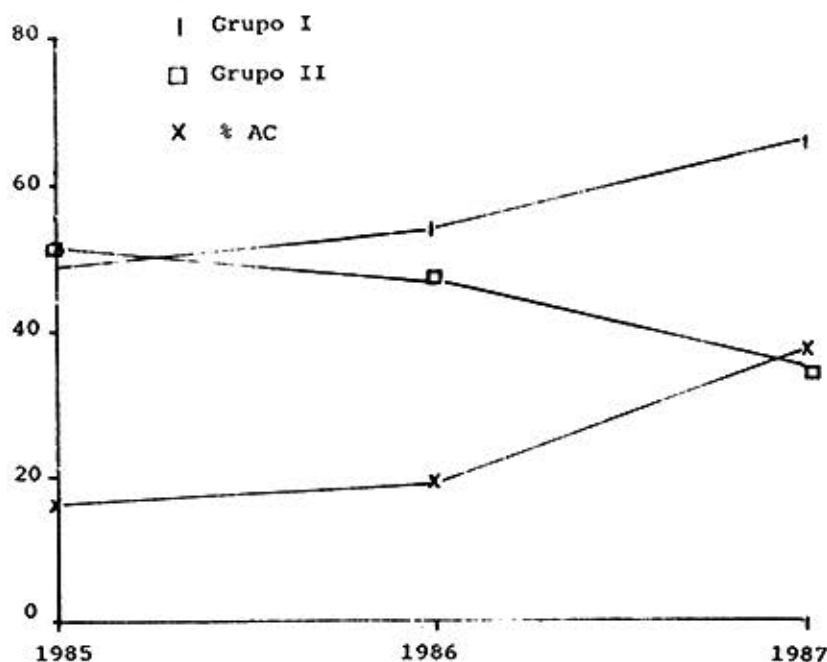


FIGURA 2. Movimiento de las frecuencias AC, respecto de las frecuencias de indicaciones de los grupos I y II por año.

En el subgrupo I.1 la AC más frecuente fue la trisomía 21 por no disyunción, que presentó el 43.4 % de las AC incluyendo 3 mosaicos. La translocación D o G/21 tuvo una frecuencia del 4.3 % del subgrupo I.1 y 8.9 % entre los pacientes con el síndrome de Down. Otras AC representan el 7.7 % del subgrupo y el 15.4 % cuando se excluye a los pacientes con el síndrome de Down. Al 100 % de las indicaciones por fenotipo Down correspondió una aberración cromosómica de esta entidad.

En el subgrupo I.2 la AC más frecuente fue el cromosoma marcador fra (X) en 17 de 67 pacientes de este grupo (25.4 %) y el 47.5 % de los pacientes del sexo masculino en los cuales se indicó el estudio.

En los subgrupos I.4 y I.5 se estudiaron 21 y 7 pacientes respectivamente y la frecuencia de AC fue del 14.3 % en I.4 y del 28.6 % en el I.5.

La tabla 5 resume la fórmula cromosómica de las AC detectadas.

En el grupo II las AC se encontraron en los subgrupos II.1 y II.2, para corresponder el 4.5 % y 5.6 % a translocaciones balanceadas y a portadoras fra (X) respectivamente (tabla 6).

La tabla 7 resume las variantes $1qh^+$, $9qh^+$, $16qh^+$, Yq^+ halladas así como las inversiones pericéntricas del cromosoma 9 y relaciona estos datos con los pacientes de los subgrupos donde se encontraron.

TABLA 5. Tipos de AC por subgrupos

A) Subgrupos I.1 y I.2

Aberraciones cromosómicas de número:

Autosómicas

47,XY, + 21
47,XY, + 21
47,XY, + 8.....1
47,XY, + 13.....1
47,XY, + mar.....1
47,XY, + mar.....1

Mosaicos

autosómicos

46,XX/47,XX,+ 21.....2
46,XY/47,XY,+ 21.....1
46,XX/47,XX,+ 18.....1

Sexuales

47,XYY.....1
49,XXXX.....1

Sexuales

45,X/46,X r(X)....1
48,XXXY/49XXXXXY...1

Aberraciones estructurales

46,XY, r(13) (p12 - q34).....1
46,XY, del(18) (Pter - q21).....1
46,XY, del(18) (Pter - q12).....1
46,XY, dup (9) (p12 - Pter).....1
46,XY, r(22) (p12 - q13).....1
46, XY, der (11) mat, t(11;13).....1
47, XY,+ der(14) mat t(10;14).....1
46, XX, 8 mar?.....1
46, XX, der(13) mat t(4;13).....1
46,XY, del(11) (p12-p14) t(11;21) (q21-q22.1)...1
46,XY, Fra (X).....17

TABLA 5. (continuación)

Traslocaciones no balanceadas D o G/21:	Aberraciones de número y estructura:
46,XY, t(13;21).....1	46,XY, + 21, t(13;14)
46,XY, t(14;21).....1	
46,XX, t(14;21).....2	
46,XX, t(15;21).....1	
46,XX, t(21;21).....1	
46,XY, t(21;21).....4	
46,XX, t(21;22).....1	
B) Subgrupos I.4 y I.5	
45,X.....3	
46,XY,47,XXY.....2	
C) Subgrupos II.1 y II.2	
Translocaciones balanceadas (subgrupos II.1):	
45,XY, t(15;21).....1	
45,XX, t(15;21).....3	
46,XX, t(10;14) (q26-q12).....1	
46,XX, t(4;13) (q25-121).....1	
Subgrupo II.2	
46, XX, fra (X).....3	

TABLA 6. Aberraciones cromosómicas grupo II

Subgrupos	No. de pacientes	Translocaciones balanceadas	Portadoras fra X	%
II.1	131	6	0	4,5
II.2	53	0	3	5,6
Total	184	6	3	4,8

TABLA 7. Variantes normales detectadas

Subgrupos	1qh+	9qh+	inv (9)	16qh+	Yq+
I.1	3**	9***	3	3	3*
I.3	0	0	1**	1**	0
I.7	0	2	0	0	0
II.2	0	4***	2	0	0
II.3	0	2	0	0	0
II.4	0	0	0	0	2
II.5	0	0	0	0	1
II.7	0	3	0	0	0
	3	20	6	4	6

* Asociada con AC [9qh+ y trisomía 21.

Yq+ y trisomía 21.

Yq+ y 18q-].

** Dos variantes asociadas [1qh+ y 9qh+

16qh+ e inv (9)].

*** Asociadas con fragilidades [9qh+ y fra (Yq) fra (1b)].

DISCUSION

Al analizar los motivos de indicación del grupo I se aprecia que el número mayor de indicaciones se encuentra en los subgrupos que corresponden a pacientes que representan un patrón dismórfico, con evidencias de retraso mental o del desarrollo psicomotor, con malformaciones congénitas asociadas o sin éstas, así como pacientes con retraso mental aparentemente aislado (indiferenciado), los cuales alcanzaron las frecuencias mayores de AC (55,4 % y 26,8 % respectivamente).

Al excluir a los pacientes con el síndrome de Down del subgrupo I.1, la frecuencia de AC es del 15,4 % (20/135), para constituir valores similares a los obtenidos por Tengstron y Autio, ⁵ en un estudio a 85 pacientes no

Down con retraso mental estudiados con nivel de resolución de 550-850 bandas. Estos autores detectaron una frecuencia de AC en su estudio del 17.6 % (15/85), pero el 55.3 % de su muestra estaba constituida por pacientes que ya habían sido examinados por métodos convencionales y en los cuales las evidencias clínicas de AC determinaron estudios prometafásicos; esto permite que la muestra estudiada por ellos fuera mucho más seleccionada que la nuestra. Sin embargo, nuestros resultados son muy altos si los comparamos con los de Czeizel et al.⁶ en 199 pacientes con retraso mental, estudios similares de Venter y Op't Hof⁷ en 2 080 pacientes y Fryns et al.⁸ en 17 127 pacientes, con frecuencias de 3.0 %, 4.0 % y 2.5 % respectivamente y en los cuales se excluye al síndrome de Down y al síndrome frágil (X). Esta frecuencia elevada de la serie en este subgrupo corresponde a nuestro juicio.

- Al nivel de resolución utilizado (metafases tempranas y prometafases).
- A la buena selección clínica de indicación que permitió en estos casos hacer una buena correlación fenotipo-cariotipo, aumentando las observaciones y el nivel de resolución.

En el subgrupo I.2 hubo el 25.4 % de AC, pero excepto un paciente con cariotipo XYY todos fueron fragilidades del X, correspondientes al retraso mental ligado al Y, para ser la frecuencia de este marcador realmente el 47.5 % de los varones estudiados. Porcentaje tan alto sólo es posible explicarlo por un buen criterio selectivo de indicación, que ha permitido el registro de 14 familias con esta entidad.

En los casos estudiados con retinoblastoma se utilizó análisis prometafásico en más de 20 células, pero no se observó la deleción intersticial descrita en el 5 % de pacientes con esta entidad.⁹ El pequeño número de casos puede explicar este hecho.

Los subgrupos I.7 y I.8 agrupan a 46 pacientes que aparentemente no tuvieron buen criterio de indicación y constituyeron causas heterogéneas de posible etiología multifactorial o monogénicas o en el peor de los casos, sin especificar el criterio de indicación; sin embargo, a pesar de que éstas representan el 14.4 % de los casos estudiados, la selección de indicación de este grupo puede evaluarse de muy certera.

En los subgrupos I.4 y I.5 se estudió un número reducido de pacientes y sin embargo se detectó un porcentaje alto de AC de los cromosomas X y Y. En otros laboratorios que reciben un mayor grupo de pacientes con estos motivos de indicación, estas aberraciones son las de mayor frecuencia después del síndrome de Down.¹⁰ En nuestro departamento recibimos pocos de estos pacientes, pues generalmente se estudian en el Laboratorio de Citogenética del Instituto de Endocrinología.

En el grupo II son los subgrupos II.1 y II.2 los únicos que presentaron AC. Estas fueron translocaciones balanceadas y mujeres portadoras de cromosoma marcador Xq27, que en este subgrupo alcanzó una frecuencia de 5.6 % y que entre el sexo femenino correspondió al 11.1 %, pero en este caso los estudios se realizaron previa detección de varones fra (X).

Las dificultades mayores en el motivo de indicación se encontraron en los subgrupos II.5 y II.7, que juntos correspondieron al 24,1 % de las indicaciones de este grupo, para sospechar AC en enfermedades en las cuales raramente éstas se han reportado.

La exclusión de estos pacientes de la muestra analizada incrementa la frecuencia de AC global al 27,6 %.

Un análisis de las variantes 1qh+, 9qh+, 16qh+ y Yq+ estudiadas en los pacientes de este estudio (tabla 7), concuerda con lo reportado por Fryns et al.⁸ cuyas observaciones agrupan el número mayor de pacientes con retraso mental. Las inversiones pericéntricas del cromosoma 9, que por su frecuencia son consideradas como variantes normales, pero que son el resultado de 2 rupturas e inversión del fragmento que incluye el centrómero, se encontraron en el 50 % en pacientes con retraso mental prenatal y patrón dismórfico; reportes de Kanata et al.¹¹ destacan la posibilidad de que exista relación de esta alteración y el retraso mental. Se han realizado¹² estudios de variantes 1qh+ en 200 controles en los cuales ésta no se encontró; sin embargo, si estuvo presente en niños con malformaciones congénitas y anormalidades cromosómicas o con cariotipos normales, así como en parejas con defectos reproductivos. Es muy importante continuar profundizando en este aspecto, a fin de llegar a conclusiones que permitan una mejor orientación genética.

CONCLUSIONES

1. El análisis de los resultados de este estudio permite concluir, que la indicación con mayor frecuencia de AC se encuentra en pacientes con retraso mental y patrón dismórfico, para ser la correlación fenotipo-cariotipo y una evaluación clínica de los pacientes un requisito indispensable para la solicitud de este examen.
2. La frecuencia con la cual se observó la fragilidad del X en pacientes del sexo masculino con retraso mental inespecífico, indica que debe solicitarse este estudio en estos casos, en los cuales deben investigarse previamente patologías prenatal y perinatal de retraso mental, siempre que esto sea posible.
3. La ausencia de AC en pacientes con enfermedades multifactoriales o monogénicas, así como en parejas o familiares de dichos pacientes evidencian que la indicación de estudios cromosómicos en éstos no debe realizarse indiscriminadamente.
4. La alta frecuencia de translocaciones D o G/21 indica la importancia de realizar el estudio cromosómico a todo paciente con el síndrome de Down.
5. La frecuencia de translocaciones balanceadas en padres o familias de niños con retraso mental o retraso del desarrollo psicomotor, patrón dismórfico con malformaciones congénitas o sin éstas, justifican la indicación del estudio en estos casos.
6. La frecuencia de portadoras del cromosoma frágil X señalan la importancia de este estudio a portadoras obligadas y potenciales detectadas

mediante el hallazgo de un varón afectado y del árbol genealógico de éste.

SUMMARY

It is reported that the analysis of the reason for indications of chromosomal studies and type and frequency of chromosomal aberrations (CA) found in 734 patients from clinical genetics outpatients, institutions of physical and mental handicapped and of the Cuban Registry of Congenital Malformations, demonstrated that, during the period comprised from January 1985 to May 1987, total frequency of CA was 23.8 %, for 16.2 % in 1985, 17.6 % in 1986 and 35.1 % in the period studied in 1987. It is pointed out that increase observed agrees with a larger number of patients studied with mental retardation and dysmorphic pattern, and in such group frequency of CA was 55.4 %, corresponding 47.6 % to Down's syndrome and 15.4 % to other CA, as well as the inclusion in our service of the study of brittle X syndrome, which has allowed the diagnosis of 17 of the 48 male patients to whom indication was proposed. Increase of CA indicates a good clinical criterium for this study.

RESUME

L'analyse du motif d'indication d'études chromosomiques, et du type et de la fréquence des aberrations chromosomiques (AC) observées chez 734 individus provenant des consultations de génétique clinique, d'institutions de handicapés physiques et mentaux et du Registre Cubain de Malformations Congénitales, a révélé que dans la période comprise entre janvier 1985 et mai 1987 la fréquence globale d'AC a été de 23.8 % (16.2 % en 1985; 17.6 % en 1986 et 35.1 % dans la période étudiée de 1987). L'accroissement est en correspondance avec le plus grand nombre de sujets avec arriération mentale et pattern dysmorphique étudiés, parmi lesquels la fréquence d'AC était de 55.4 %, le syndrome de Down représentant 47.6 % et le reste des AC 15.4 %. Cet augmentation est aussi due à l'inclusion dans notre service de l'étude du syndrome fragile X, ce qui a permis le diagnostic de 17 malades sur 48 sujets du sexe masculin qui avaient cette indication. L'accroissement d'AC indique un bon critère clinique pour cette étude.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. SCHINZEL, A.: Catalogue of unbalanced chromosome aberrations in man. New York, de Gruyter, 1984. Pp. 71-820.
2. YUNIS, J. J.: High resolution of human chromosomes. Science 191: 1268-1270, 1976.
3. LANTIGUA, A. ET AL.: Microtécnica sin suplemento exógeno. ANIR, 1986.
4. SEABRIGHT, M.: A rapid banding technique for human chromosomes. Lancet II: 971-972, 1971.
5. TENGSTRON, C.; S. AUTIO: Chromosomal aberrations in 85 mentally retarded patients by high resolution banding. Clin Genet 31: 53-60, 1987.
6. CZEIZEL, A. ET AL.: Etiological study of mental retardation in Budapest, Hungary. Amer J Ment Defec 87: 120-128, 1980.
7. VENTER, P. A.; J. OP'T HOF: Cytogenetics abnormalities including the marker x chromosome in patients with severe mental retardation. S A Med J 62: 947-950, 1982.
8. FRYNS, J. P. ET AL.: Cytogenetics finding in moderate and severe mental retardation. Acta Paediatr Scand (Suppl.) 313: 1-23; 1984.

9. EMERY, A. E. H.; D. L. RIMON: Principles and practice of Medical Genetics. T. 1, New York, Ed. Churchill Livingston, 1983. P. 547.
10. ROLDAN DE PARIS, L.: Evaluación de la sección citogenética de la unidad de Genética Médica de Luz, años 71-81. VI Congreso Latinoamericano de Genética. I Congreso Venezolano de Genética. Venezuela. Ed. Vidal Rodríguez Limoine, 1983. Pp. 302.
11. KANATA, S. ET AL.: A case of heavy mental retardation with cerebral palsy having pericentric inversion on No. 9 chromosome iw (9) (pllql3). Proc Japan Acad 62: 129-132, 1986.
12. NIELSEN, J.; U. FRIEDRICH; A. B. HREIDARSSON: Frequency and genetics effects of 1qh+. Hum Genet 21: 193-196, 1974.

Recibido: 2 de marzo de 1988. Aprobado: 4 de abril de 1988.

Dra. Aracely Lantigua Cruz, Centro Nacional de Genética Médica. Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana. Calle 146 y avenida 31, municipio Playa, Ciudad de La Habana, Cuba.