

Alteraciones cromosómicas en niños referidos para estudio citogenético

Silvia Castillo T.¹; Lorena Tobella P.²;
Samuel Salazar C.²; Vera Daher N.²; Patricia Sanz C.¹;
Fermína López G.³; Cecilia Villaseca G.³

Chromosomal abnormalities in infants submitted for cytogenetic study

From year 1981 throughout 1993 we have performed 1 473 karyotypes in patients aged 0 to 15 years. Reference diagnosis were Down's syndrome (30,8%), multiple malformations (19,1%), psychomotor retardation (10,5%), Turner's syndrome (8%), abnormal sexual development (7,6%), short stature (7,1%), speech development disturbances (2%) and miscellaneous syndromes (14,9%). The efficiency of the investigation for chromosomal abnormalities varied accordingly to clinical diagnosis: Down's syndrome (94,0%), multiple malformations (24,8%), psychomotor retardation (13,4%), Turner's syndrome (55,6%), abnormal sexual development (13,4%), speech disturbances (10,0%) and other syndromes (9,1%). Chromosomal study allows confirmation of clinically suspected cases of chromosomal anomalies or if normal it promotes the search of non chromosomal etiologies in apparently similar phenotypes, and it represents an important contribution to genetic counsel for affected families.

(Key words: Chromosomes, human, abnormalities, cytogenetics, karyotyping.)

Las alteraciones cromosómicas son responsables de proporciones significativas de los casos de pérdidas de productos de la concepción, anomalías congénitas y retardo mental, así como también juegan un importante rol en la patogenia de las enfermedades malignas. Se conocen aberraciones cromosómicas específicas responsables de más de sesenta síndromes. Ellas se detectan en 50% de los abortos espontáneos del primer trimestre, 6% de los mortinatos y 0,6% de los recién nacidos vivos, lo que demuestra que existe una fuerte selección natural en su contra¹.

Las anomalías cromosómicas pueden ser numéricas o estructurales y comprometer uno o más autosomas, cromosomas sexuales o ambos simultáneamente. El tipo más común de alteración citogenética clínicamente significativa es la aneuploidía o número anormal, por exceso o déficit, de cromosomas, que está siempre asociada

a trastornos físicos o mentales. Las anomalías estructurales resultan de fracturas y reconstituciones cromosómicas aberrantes, que pueden ser balanceadas o desbalanceadas (si se ha perdido o ganado información genética), causando —en este caso— un desarrollo anormal del individuo. Hay deleciones (borramientos o pérdidas de una parte o el total de un cromosoma), duplicaciones, cromosomas en anillo (figura 1), isocromosomas, isodicéntricos, inversiones y translocaciones robertsonianas y recíprocas^{2,3}.

Los fundamentos clásicos para solicitar análisis cromosómico son la comprobación de anomalía citogenética cuando se sospecha por las manifestaciones clínicas (por ejemplo, síndrome de Down), la búsqueda de la causa de malformaciones congénitas múltiples, alteraciones en la diferenciación sexual, talla baja, retardo psicomotor o mental y trastornos en el desarrollo del lenguaje en niños afectados⁴.

El propósito de esta comunicación es describir los resultados y el rendimiento de los estudios cromosómicos realizados a pacientes pediátricos referidos al laboratorio de citogenética de la Universidad de Chile en un período de doce años. No se incluyen los exámenes realizados por neoplasias hematológicas, por tratarse de afec-

1. Servicio de Genética, Departamento de Medicina, Hospital Clínico Universidad de Chile.

2. Tecnólogo Médico. Laboratorio de Citogenética. Servicio de Genética, Departamento de Medicina, Hospital Clínico Universidad de Chile.

3. Becada Genética Médica, Ministerio de Salud.

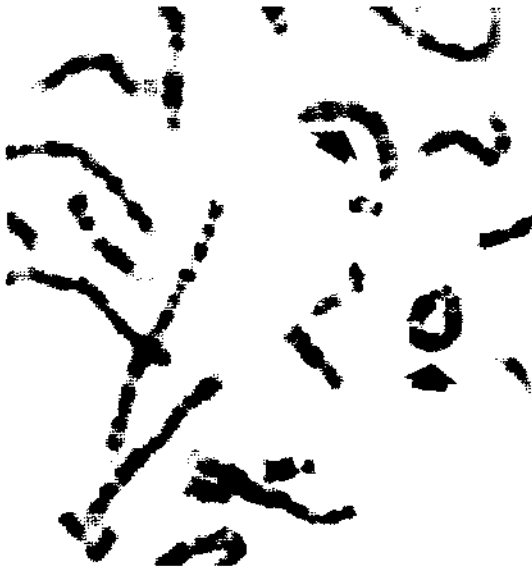


Figura: Microfotografía de parte de los cromosomas de una célula de un paciente con síndrome de Turner. Las flechas indican un cromosoma X en anillo y otro cromosoma X normal.

ciones de origen localizado (en la médula ósea) con alteraciones restringidas a ese sistema y de trascendencia diferente.

Pacientes y Método

Mil cuatrocientos setenta y tres niños, entre recién nacidos y la edad de 15 años, fueron referidos al laboratorio de citogenética del Hospital Clínico de la Universidad de Chile desde servicios de salud estatales o privados de Santiago y el resto del país, entre enero de 1981 y agosto de 1993. Los diagnósticos de referencia fueron: síndrome de Down en 453 (30,8%), malformaciones múltiples 282 (19,1%), retraso psicomotor 155 (10,5%), síndrome de Turner 137 (9,3%), alteraciones del desarrollo sexual 112 (7,6%), talla baja 104 (7,1%), trastorno del desarrollo del lenguaje 30 (2%) y síndromes diversos 219 (14,9%).

A todos los pacientes se les extrajo una muestra de 1 a 5 ml de sangre venosa periférica en una jeringa con heparina. Los cromosomas se obtuvieron mediante cultivo de linfocitos en medio especial con nutrientes y estimulantes de la mitosis a 37° C por 72 horas. En la cosecha se recuperaron las células en proliferación, se sometieron a un choque hipotónico y se fijaron sobre un portaobjeto para proceder a diversas técnicas de tinción y definición de bandas (bandeo)⁵. Para componer el cariotipo se examinaron con microscopio 30 células con bandeo G (promedio) y se obtuvieron al menos tres microfotografías en cada caso. Para expresar el diagnóstico citogenético se empleó la nomenclatura del sistema internacional ISCN⁶.

Resultados

El rendimiento del estudio citogenético en los niños analizados fue de 623 exámenes alterados en el total de 1 473 (42,3%). Entre 453 pacientes enviados con diagnóstico de síndrome de Down, los exámenes eran normales en 27. De los 426 cariotipos alterados, en 381 había trisomía 21 libre, en 25 se trataba de mosaicos con líneas celulares normales, en 12 de translocaciones robertsonianas: en seis casos t [21;21], en cuatro t [14;21], en los restantes t [13;21] y t [21;22] respectivamente. En cuatro pacientes con este diagnóstico se detectó otro tipo de alteraciones cromosómicas: 46, XX/47, XX + frag; 46,XX/ alteraciones múltiples; 46, XY 6p + y 46, XY del (18) respectivamente.

En 70 (25%) de los niños referidos por malformaciones múltiples se detectaron alteraciones citogenéticas. La más frecuente era la trisomía 18 (38,6%), seguida por la trisomía 13 (14,3%) y múltiples reordenamientos estructurales (tabla 1).

El retraso psicomotor es un diagnóstico frecuente en la indicación del estudio citogenético; su rendimiento fue, sin embargo, sólo 13,5% y entre los hallazgos predominaron las alteraciones estructurales desbalanceadas (tabla 2).

En 137 pacientes se sospechaba síndrome de Turner y en 56,9% de ellos se confirmó este diagnóstico (tabla 3). Se observaron alteraciones numéricas; principalmente monosomía del cromosoma X y diversas alteraciones estructurales en combinación con líneas celulares normales o anormales. Quince pacientes con alteraciones

Tabla 1

Resultados citogenéticos en niños con malformaciones múltiples

	n	%
Cariotipos normales	212	75,2
Alteraciones cromosómicas	70	24,8
Trisomía 18	27	
Trisomía 18 libre	24	
Mosaico tri 18	2	
47,XX - 18 + iso 18p + iso 18q	1	
Trisomía 13	10	
Trisomía 13 libre	9	
46, XY - 14 + t (13,14)	1	
Alteraciones estructurales	33	
Total	282	100,0

Tabla 2

Resultados citogenéticos en
niños con retraso psicomotor

	n	%
Cariotipos normales	134	86,5
Alteraciones cromosómicas:	21	13,5
<i>Númericas</i>		
47, XXX		
49, XXXXY		
<i>Estructurales</i>		
47, XX + mar		
46, XX, 9 p+		
46, XX del (5) (p14.2)		
46, XX, r(22) (p13q13)	: 2	
46, XY, translocación compleja		
46, XY fra (X) (q27.3)	: 2	
Otras	: 11	
Total	155	100,0

Tabla 3

Resultados citogenéticos en casos
de síndrome de Turner

	n	%
Cariotipos normales	59	43,1
Alteraciones cromosómicas:	78	56,9
45, X	34	
<i>Mosaicos</i>	11	
45, X / 46, XX	6	
46, XX / 47, XXX	1	
45, X / 46, XX / 47, XXX	1	
45, X / 47, XXX	3	
<i>Alteraciones estructurales</i>	27	
45, X / 46, X iso Xq	7	
45, X / 46, XX / 46 XX iso Xq	7	
46, X iso Xq	3	
45, X / 46, X r (X)	3	
Otras	7	
<i>Otras alteraciones</i>	6	
46, XX fra (8)		
46, XX t(5;6)		
46, XX, del (4) (q32)		
45, X / 46, XY		
46, XX / alteraciones múltiples	2	
Total	137	100,0

cromosómicas fueron referidos al estudio por estatura baja. En 89 niños (8 varones) enviados por talla baja, el cariotipo fue normal excepto en un paciente con 46, XY 6q+. Entre los niños derivados por alteraciones en el desarrollo sexual había 15 (13,4%) cuyos cariotipos estaban alterados, la

mayoría por polisomías (otros con alteraciones estructurales) del cromosoma X.

Dentro de un estudio dirigido a niños con trastornos en el desarrollo del lenguaje, se encontró 10% de alteraciones cromosómicas estructurales. En el heterogéneo grupo de síndromes diversos se incluyen malformaciones aisladas o, en ocasiones, la más severa o relevante presente en el paciente. En la tabla 4 se muestran los 13 diagnósticos que correspondieron a alteraciones cromosómicas en este grupo.

Comentario

El estudio cromosómico sirve para identificar la causa de ciertos casos de un buen número de afecciones, entre ellas, malformaciones múltiples, retardo mental, alteraciones en el desarrollo sexual⁷, etc. Sin embargo, su rendimiento depende del tipo de trastorno clínico. En esta casuística, el alto porcentaje de alteraciones detectadas se debe en gran medida a que un tercio de la muestra era de niños con síndrome de Down, donde ocurre la mayor concordancia entre los hechos clínicos y citogenéticos.

A pesar de que el diagnóstico clínico de síndrome de Down es relativamente fácil y certero, es importante realizar el estudio cromosómico en todos ellos⁸, pues confirma la hipótesis o la descarta en absoluto, como ocurrió en un número no despreciable de pacientes con cariotipo normal u otros defectos. También permite detectar casos potencialmente heredados, translocaciones —en que es perentorio estudiar a los progenitores para estimar el riesgo de recurrencia— o coexistencia con otras aberraciones citogenéticas. En los casos en que se detectan mosaicos, con una línea celular normal además de la alterada, es posible dar a los padres la esperanza de una respuesta potencialmente mejor al apoyo kinésico y la estimulación. En la forma más frecuente, la trisomía libre, el riesgo de recurrencia empírico es de 1% y no se realiza estudio cromosómico en forma rutinaria a los padres. Existen numerosas causas de malformaciones congénitas múltiples⁹ y en estos casos existe indicación absoluta para realizar cariotipo. En efecto, el resultado implica un pronóstico muy negativo en los casos de trisomía 18 y 13, en quienes la sobrevida no suele exceder 120 días¹⁰. Además, en casos producidos por alteraciones estructurales de los cromosomas

Tabla 4

Resultados citogenéticos en síndromes diversos

Diagnóstico	Cariotipo	n
Cariotipos normales	152	92,1%
Cariotipos alterados	13	7,9%
Antecedentes familiares	46, XY, inv (6) (p22q27)	1 (6)
Coloboma del iris	46, XX/46, XX + frag	1 (2)
Retinoblastoma	46, XX, del (13) (q14)	2 (4)
Cardiopatía congénita	45, X	2 (4)
Hidranencefalia	47, XXX	1
Atresia esofágica	47, XY + 21	1
Síndrome de Peters	46, XY, del (13) (q31)	1
Trisomía 22	47, XY + mar	1
Disostosis cleidocranial	46, XX + frag	1
Anemia de Fanconi	Fragilidad cromosómica	2
Morfea lineal extensa	47, XXX	1
Total		13

(): total de exámenes realizados con el mismo diagnóstico.

derivadas de translocaciones balanceadas en uno de los padres, el riesgo de repetición puede ser del orden de 30 o aun 50%. Es más común encontrar alteraciones cromosómicas en niños en que el retraso psicomotor se asocia a ciertas malformaciones o dismorfias. Los pacientes portadores de la misma aberración citogenética se parecen más entre sí que a sus propios hermanos¹¹. Es importante estudiar a los padres cuando se detecta en ellos alguna anomalía que pudiera derivar de una alteración sin desbalance y, por ende, de la que podrían ser portadores sin repercusión fenotípica psíquica ni física. La decisión reproductiva posterior pertenece a la pareja, toda vez que ha sido objetivamente informada de sus riesgos.

El diagnóstico de síndrome de Turner sólo debiera ser hecho después de confirmar una anomalía del cromosoma X, asociada con alteraciones fenotípicas como talla baja, falla ovárica y una variedad de rasgos dismórficos¹². El diagnóstico diferencial en niños se debe hacer principalmente con el síndrome de Noonan, que se expresa tanto en mujeres como en varones. En la mitad de los casos se detecta el cariotipo característico 45, X por no disyunción meiótica, en que puede haberse perdido otro cromosoma X o el Y. En un tercio de los pacientes se encuentra una alteración estructural de uno de los cromosomas X; en las restantes hay mosaicos con líneas celu-

lares normales, que podrían evolucionar con mejor desarrollo. La infertilidad asociada a este cuadro es uno de los mayores motivos de pesar para la familia. Con el desarrollo de técnicas de fertilización asistida con donación de óvulos, estas niñas podrían tener embarazos¹³.

Es discutible si se debe realizar cariotipo en pacientes con síndromes bien definidos, ya que la mayoría es de origen génico y en ellos sería más bien necesario hacer estudios moleculares¹⁴. En ciertas ocasiones, aquellos se realizan antes de tener certeza del diagnóstico; en otras, con el objeto de apoyarse en ellos para descartar aberraciones cromosómicas con fenotipo similar. Por azar, pudieran encontrarse alteraciones cromosómicas balanceadas en síndromes definidos, que permitirían hacer hipótesis acerca de la localización del gen en ese segmento¹⁵. Se ha sugerido que la asociación de dos trastornos mendelianos, por su baja frecuencia, sería una indicación para estudio cromosómico, por la posibilidad de detectar acercamientos de segmentos normalmente alejados. En la casuística que se comenta, algunas alteraciones parecen explicables por un diagnóstico de referencia escueto, como atresia esofágica en un síndrome de Down o cardiopatía congénita en dos pacientes con síndrome de Turner. Otras parecen asociaciones fortuitas o hallazgos poco habituales. El estudio citogenético en los niños es, en primera instancia, de importancia para el diagnóstico. Permite ocasionalmente establecer, en grandes líneas, pronósticos de sobrevida o de desarrollo. Su mayor trascendencia está en la posibilidad de dar consejo genético, contribuyendo a establecer la causa y el riesgo de recurrencia de una afección en la familia, así como la posibilidad de tener hijos sanos¹⁶.

Resumen

Entre los años 1981 y 1993 se realizaron 1 473 cariogramas en pacientes de 0 a 15 años en un centro de estudios citogenéticos de la Universidad de Chile. Los diagnósticos de referencia fueron síndrome de Down (30,8%), malformaciones múltiples (19,1%), retraso psicomotor (10,5%), síndrome de Turner (9,3%), alteraciones del desarrollo sexual (7,6%), talla baja (7,1%), trastornos del desarrollo de lenguaje (2%) y síndromes diversos (14,9%). El rendimiento del examen

varía según la categoría clínica del diagnóstico: síndrome de Down (94%), malformaciones múltiples (24,8%), retraso psicomotor (13,4%), síndrome de Turner (56,9%), alteraciones del desarrollo sexual (13,4%), trastornos del lenguaje (10%) síndromes diversos (9,1%). El estudio cromosómico permite comprobar una hipótesis clínica estableciendo el diagnóstico o, si da resultados normales, puede obligar a estudiar otras etiologías, no cromosómicas, que expliquen los trastornos del paciente. El objetivo final es contribuir al consejo genético óptimo para la familia afectada.

(Palabras clave: cromosomas, humanos, anomalías, cariotipo.)

Referencias

1. *Gelehrter ThD, Collins FS*: Principles of Medical Genetics. Williams and Wilkins, Baltimore, Hong Kong, London, Sydney, 1990.
2. *Borgaonkar DS*: Chromosomal variation in man: a catalog of chromosomal variants and anomalies. 5th Edition A.R. Liss, Inc. New York 1989.
3. *Rooney DE, Czepulkowski BH*: Human Cytogenetics: a practical approach IRL Press, Oxford, Washington DC, 1987.
4. *de Grouchy J, Turleau C*: Clinical Atlas of Human Chromosomes 2nd Edition, John Wiley and Sons, Inc., 1984. New York, Chichester, Brisbane, Toronto, Singapore.
5. *Dutrillaux B, Couturier J*: La pratique de l'analyse chromosomique. Techniques de laboratoire. Masson Paris, New York, 1981.
6. *ISCN*: An International System for Human Cytogenetic Nomenclature Birth Defects: Original Article Series vol 21, Nº 1, 1985. March od Dimes, Birth Defects Foundation, New York, U.S.A
7. *Torrealba I*: Trastornos en la diferenciación sexual. Rev Chil Pediatr 1993; 64: 23-27.
8. *Astete C, Youtton R, Castillo S, Be C, Daher V*: Análisis clínico y citogenético en 257 casos de síndrome de Down. Rev Chil Pediatr 1991; 62: 99-102.
9. *Nazer J, Castillo S, Cifuentes L, et al.*: Frecuencia de malformaciones congénitas en Chile. Rev Med Chil 1989; 117: 110-118.
10. *Buyse ML*: Birth Defects Encyclopedia Center for Birth Defects Information Services, Inc., Dover, M.A., U.S.A. 1990.
11. *Jones KL*: Smith's Recognizable Patterns of Human Malformations 4th Edition WB Saunders Philadelphia, 1988.
12. *Rosenfeld RG*: Turner syndrome: A guide for physicians. The Turner's Syndrome Society. Mason Medical Communications, Inc., Stanford, California 1989.
13. *Sauer MV, Paulson RJ, Macaso TM, Francis MM, Lobo R*: Oocyte and pre-embryo donation to women with ovarian failure: an extended clinical trial. Fertil Steril 1991; 55: 39-43.
14. *Mc Kusick VA*: Mendelian Inheritance in man. 10th Edition Johns Hopkins Press, Baltimore 1992.
15. *Castillo S, Beca JP, Sáez R, Geldres V*: Balanced pericentric inversion 8 (p23q13) in a child with rhizomelic chondrodysplasia punctata and his mother. Clin Genet 1991; 40: 247-248.
16. *Castillo S*: Consejo genético. Rev Chil Pediatr 1993; 64: 34-37.