

DIAGNOSTICO CITOGENETICO EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

*Dr. Aristarco Rodríguez, M.D.**

*Dr. Mario Escobar, M.D.***

*Dr. Alberto Pradilla, M.D.***

INTRODUCCION

La alta tasa de abortos espontáneos, la prematuridad y la mortalidad perinatal que en nuestro medio es la tercera causa de muerte, determinan el interés por las disciplinas médicas que ayudan en el diagnóstico de las enfermedades genéticas.

El avance tecnológico pone a nuestro alcance medios de diagnóstico de los cuales se carecía hace solo diez años y que nos sirven para prevenir, descubrir o complementar el diagnóstico de muchas enfermedades. Desafortunadamente todavía los clínicos y los geneticistas no se entienden en un lenguaje común y aunque los laboratorios de citogenética no son tan complicados como parecieran, aún no están al alcance de todos.

Se quiere presentar la casuística acumulada durante un período de 4 años en el laboratorio de citogenética de la Facultad de Medicina de la Universidad del Valle.

Material y Métodos

Los casos clínicos fueron remitidos espontánea y principalmente en su orden por médicos del Hospital Universitario, del Instituto Colombiano de Seguros Sociales y de clientela privada.

La mayoría de los pacientes fue estudiada por cultivo de un sólo tejido: leucocitos, tomados de sangre periférica heparinizada, y sembrados con fitohemoaglutinina P en medio TC 199, utilizando el método de Moorhead (.), médula ósea y tejidos embrionarios por los métodos descritos previamente (2).

Se practicó recuento de por lo menos 30 metafases y se tomó fotografía de los casos más representativos. Los cromosomas fueron clasificados según el sistema Denver (3).

Del total de las muestras el 6.1% llegó contaminado. En el 16.7% de tejidos sembrados el crecimiento fue pobre y el número de metafases insuficiente. (Cuadro N° 1).

Una tercera parte de las muestras sembradas y que permitieron estudio, presentaron algún tipo de anomalía.

Resultados

Como era de esperar, por la alta incidencia que tiene en relación con

* Departamento de Ginecología y Obstetricia. Facultad de Medicina. Universidad del Valle. Cali, Colombia, S. A.

** Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad del Valle. Cali, Colombia, S. A.

LABORATORIO DE CITOGENÉTICA
FACULTAD DE MEDICINA: UNIVERSIDAD DEL VALLE.

ANÁLISIS CROMOSÓMICO DE 294 CASOS ESTUDIADOS
EN EL PERÍODO DE 1965 a 1969

MATERIAL ENVIADO AL LABORATORIO	NÚMERO	%
MUESTRAS TOMADAS	294	100.0
CARIOTIPOS NORMALES	168	57.1
CARIOTIPOS ANORMALES	59	20.1
MUESTRAS CONTAMINADAS	18	6.1
NO CRECIERON	49	16.7

DIAGNÓSTICO CITOGENÉTICO

TRISOMÍAS AUTOSÓMICOS.	(6-D-Ph)	30
TRISOMIAS SEXUALES.	(xxy)	9
MONOSOMIAS SEXUALES.	(x0)	13
TRASLOCACIÓN.	(21-22 /15)	1
DELECIÓN.	(B-x)	2
ENDO-REDUPLICACIÓN.	—	4
<u>TOTAL</u>		<u>59</u>

CUADRO N° 1

otras entidades, el número mayor de casos enviados fue de mongolismo o síndrome de Down. En orden descendente de número y también de acuerdo con la incidencia real con que este tipo de anomalías se presentan en poblaciones vivas, aparecen los síndromes de disgenesias gonadales femenina y masculina. Estas tres entidades, mongolismo, síndrome de Turner y Klinefelter, agrupan aproximadamente el 80% de los casos. Con una incidencia mucho menor se observaron otras anomalías cromosómicas.

La aberración cromosómica del síndrome de Down es la trisomía 21-22

a la que se atribuye fundamentalmente como causa la no disyunción meiótica (26) y menos frecuentemente se encuentra asociada a la translocación 13-15, 16-18, 19-20 y 21-22. Todos los investigadores coinciden en que la edad avanzada materna da mayores posibilidades de tener hijos mongólicos.

El número mayor de pacientes fué remitido con la impresión clínica de mongolismo, pero una quinta parte de ellos presentó cariotipos normales. En un caso se demostró la presencia de una translocación G/D. En realidad, las indicaciones fundamentales del estudio citogenético en el síndro-

me de Down van dirigidas a aclarar el diagnóstico de recién nacido o a determinar en aquellos casos nacidos de madre joven o con historia familiar positiva, la presencia de translocaciones que modifica radicalmente el pronóstico para futuros hijos.

En el Cuadro Nº 2 se incluye un cariotipo representativo de una translocación D/G y una trisomía G en un individuo femenino.

No hemos encontrado hasta ahora ninguna otra de las translocaciones descritas en la literatura (34).

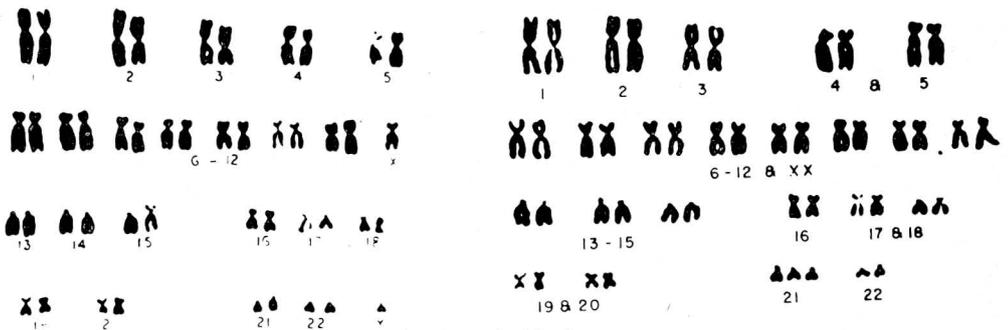
Posiblemente a causa de la mayor incidencia de los síndromes XO y XXY, estos dos ocupan el segundo lugar en nuestra casuística.

Se estima que en el estudio citogenético el cariotipo presenta la monosomía 45XO en el 8% de los casos (5). El cariotipo puede variar desde la trisomía XXX (7) o aumentar el número de X como XXXX (8), XXXXX (9). También se pueden encontrar mosaicismos del tipo XX/XO (10), XO/XY (11) (12), XX/XXY (13) XO/XX/XXX (14).

SÍNDROME DE DOWN-TRISOMÍA 21.- ESTUDIO DE 38 CASOS CON SOSPECHA CLÍNICA DE MONGOLISMO.

CARIOTIPO	NÚMERO	%
NORMAL.	8	21.0
TRISOMÍA 21.	28	73.8
TRANSLOCACIÓN 21-15	1	2.6
MONOSOMÍA 45 xO	1	2.6
TOTAL.	38	100.0

36-



CUADRO Nº 2

Sobre 11 casos estudiados con el diagnóstico clínico de disgenesia gonadal el total mostró cariotipos normales, 7 de los cuales han sido reportados previamente (35).

el cual se demostró una delección o pérdida del cromosoma X. La cromatina de este paciente era de menor tamaño que el de los controles.

El resto demostró un cariotipo 46 XO excepto uno de ellos que fue enviado por retardo en crecimiento en

En el Cuadro N° 3, se muestran dos cariotipos representativos de estos casos.

DISGENESIA GONADAL - S. DE TURNER: ESTUDIO CROMOSÓMICO DE 23 CASOS.

SOSPECHA CLÍNICA	CARIOTIPO	Nº CASOS
DISGENESIA GONADAL.	46 xx	11
S. DE TURNER.	45 x0	10
MONGOLISMO.	45 x0	1
RETARDO EN CRECIMIENTO	46 Xx	1



CUADRO N° 3

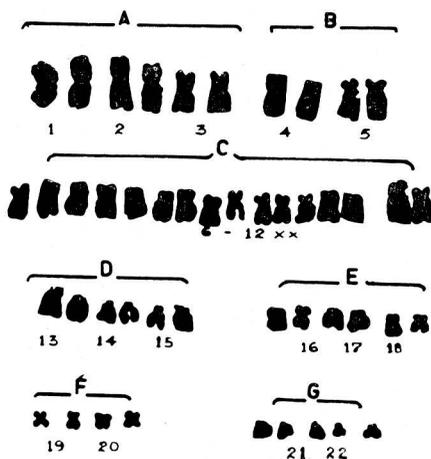
En la disgenesia gonadal masculina conocida como Síndrome de Klinefelter, se aprecia la presencia de 47 cromosomas con una asociación de XXY (13-15) típica. El OY parece ser únicamente teórico y no viable,

XXXXY (16) XXXXY (17) XXYY (19) XXXYY (20), o presentar mosaicismos del XY/XXY (21) XY/XXY/XXX XXXXY (22).

De 18 casos enviados con sospecha clínica de Klinefelter (Cuadro N° 4),

KLINFELTER.- ESTUDIO DE 18 CASOS CON HIPOGONADISMO GENITAL MASCULINO.

CARIOTIPO	NÚMERO	%
46 xy	8	44.4
47 xxy	9	50.0
DUPLICACIÓN	1	5.6
TOTAL	18	100.0



CUADRO N° 4

uno presentó endo-reduplicaciones en más del 50% de las células estudiadas, interpretadas con su médico, como causadas posiblemente por excesiva irradiación en múltiples estudios radiográficos. Desafortunadamente fué imposible seguir el estudio de este caso.

En 9 casos se encontró un cariotipo 47 XXY.

La dificultad en la asignación del sexo que puede ocurrir por hermafroditismo verdadero, pseudo-hermafroditismo verdadero o inducido y el

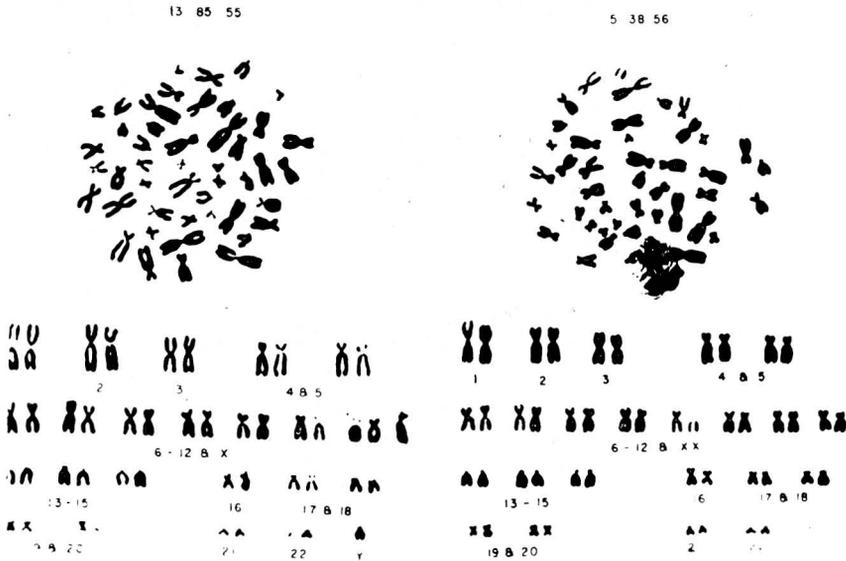
síndrome adrenogenital, se puede presentar en el momento del nacimiento del niño o tardíamente y trae serios problemas al Obstetra y a la familia.

La cromatina sexual y el análisis cromosómico, cuando el sexo gonadal no es evidente, puede ayudar en el diagnóstico.

En el Cuadro N° 5, aparecen 12 casos en los cuales hubo dificultad en la asignación del sexo y la mitad de ellos correspondió a pseudohermafroditismo femenino y el resto al mas-

DIFÍCULTAD CLÍNICA EN ASIGNACIÓN DE SEXO- ESTUDIO CITOGENÉTICO DE 12 CASOS.

PSEUDOHERMAFRODITISMO	CARIOTIPO	Nº CASOS
MASCULINO	46 xy	6
FEMENINO	46 xx	6



CUADRO Nº 5

culino presentando todos ellos cariotipos normales. Una muestra de ellos se ve en el Cuadro.

En un caso estudiado por hermafroditismo verdadero, desafortunadamente no se obtuvo hasta el momento crecimiento en las muestras tomadas.

Las malformaciones congénitas no siempre siguen un patrón de herencia bien definido y son múltiples las causas que las producen, lo que constituye para el médico un serio problema en consejería genética.

La presencia de aberraciones cromosómicas asociada a malformaciones congénitas es de gran ayuda en la definición de un síndrome.

En este análisis presentamos 21 casos estudiados por diversas malformaciones, la mayoría múltiples siendo las más frecuentes: agenesia de útero y vagina, hidrocefalia, espina bífida, acondroplasia, polidactilia, anencefalia, etc., etc.

En esta serie solo se hallaron 2 casos anormales desde el punto de vista cromosómico; uno con trisomía

MALFORMACIONES CONGÉNITAS.- ESTUDIO DE 21 CASOS CON EVIDENCIA CLÍNICA.

CARIOTIPO		
NORMAL	19	90.5
TRISOMÍA 13-15	1	4.7
DELECIÓN 46xy	1	4.8
TOTAL	21	100.0



CUADRO Nº 6

13-15 que falleció (30) y uno con deleción o pérdida de la extremidad larga de una cromosoma del grupo B. Estos dos cariotipos están representados en el Cuadro Nº 6.

En el aborto espontáneo y el parto prematuro es frecuente encontrar como causa la anormalidad cromosómica, (16-31). Siendo ésta una causa importante de estas entidades, el gineco-obstetra debe meditar mucho sobre los riesgos que se pueden presentar por la insistencia en tratamientos para la amenaza de aborto y

el parto prematuro sin conocer su verdadera etiología.

Hemos querido conocer la relación de aborto espontáneo, malformaciones congénitas y aberraciones cromosómicas, pero no pudimos cumplir hasta el momento este propósito por la dificultad en la consecución de los especímenes que correspondan a verdaderos abortos espontáneos y que no se encuentren contaminados. Entre el material recolectado, más de la mitad de él llegó infectado y de los casos estudiados, (Cuadro Nº 7),

PARTO PREMATURO Y ABORTO ESPONTÁNEO-ESTUDIO CROMOSÓMICO DE
- 12 CASOS.

NÚMERO ORDEN	SEMANAS DE EMBARAZO	ÓRGANOS CULTIVADOS	CARIOTIPO
1	24	BAZO Y TÍMO	46 xx.
2	29	BAZO.	46 xx.
3	16	VARIOS.	46 xx.
4	16	VARIOS.	46 xx.
5	18	BAZO.	45 x0.
6	23	BAZO Y TÍMO.	46 xx.
7	30	BAZO Y TÍMO.	TRIPLOIDEA.
8	6	TOTAL.	DUPLICACIÓN.
9	28	BAZO.	45 x0
10	12	VARIOS.	DUP.-TRIPLO.
11	8	VARIOS.	46 xy.
12	18	BAZO.	46 xy.

CARIOTIPO NORMAL EN 7. CASOS, PARA EL 58.3 %.

ABERRACIONES CROMOSÓMICAS 5 CASOS, PARA EL 41.7%.

CUADRO N° 7

el 41.7% presentó anomalías cromosómicas.

Comentarios

El Gineco-Obstetra, como responsable de un ser en formación, ya que en sus manos está la madre desde su pubertad hasta el embarazo y durante éste, maneja el medio donde el niño crece y se desarrolla y está abocado a resolver problemas de diagnóstico, pronóstico y consejería familiar.

Las consideraciones anteriores nos permiten destacar la importancia de la citogenética como auxiliar en la conducta del especialista.

La historia familiar relacionada con enfermedades genéticas, la presencia de éstas en los progenitores, la probabilidad y la aparición espontánea

de las mismas en recién nacidos, enfrentan al Obstetra a una serie de interrogantes que debe resolver.

El estudio de la cromatina sexual (32-33) en todo recién nacido, es útil en el diagnóstico precoz de enfermedades genéticas de aparición o descubrimiento tardío.

El análisis del cariotipo debe efectuarse por:

- 1) Historia familiar de enfermedad cromosómica.
- 2) Duda o complemento diagnóstico de enfermedad cromosómica.
- 3) Cromatina sexual anormal.
- 4) Aborto habitual.
- 5) Asignación de sexo en casos dudosos.

6) Diagnóstico intrauterino de enfermedad cromosómica en embarazos de alto riesgo genético.

7) Asesoramiento y pronóstico en algunos casos de planificación familiar.

BIBLIOGRAFIA

- 1 MORHEED, P. S., NOWELL, P. C., MELL-MAN, W. J., BATTIPS, D. M. et al. *Exp. Cell Res.* 20: 613; 1960.
- 2 A. D. BAIN: I. K. GAULD. *Lancet* 2: 7302; 1963.
- 3 DENVER. *Ann. Hum. Genet.* 24: 319; 1960.
- 4 MORALES A. y cols. *Revista Clínica Española* N° 3: 165-158; 1964.
- 5 POLANI, P. E. y cols. *Lancet* 2: 1280; 1954.
- 6 TURNER H. H. *Endocrinology*, 23: 566; 1938.
- 7 HIENZ H. A. y cols. *Klin. Wschr.* 41: 996; 1963.
- 8 CARR D. H. y cols. *Cand. Med. Ass. J.* 84: 131; 1961.
- 9 KESAREE N., WOOLLEY P. V. *J. Pediat.* 63: 1099; 1963.
- 10 BECKHER K. L. y cols. *Proc. Mayo Clin.* 38: 367; 1963.
- 11 SOHVAL A. R. *Amer. J. Med.* 36: 281; 1964.
- 12 TETER J. En: *Actualités Endocrinologiques, 7e serie. L'expansion scientifique Francaise*; p. 13; Paris 1966.
- 13 FORTEZA G. y cols. *Rev. Esp. Obstet. Gynec.* 23: 168; 1964.
- 14 ANTICH J. *Lancet* 1: 1228; 1967.
- 15 FORD C. E. y cols. *Lancet* 1: 711; 1959.
- 16 CARR D. H. y cols. *J. Clin. Endoc.* 21: 491; 1961.
- 17 BLATCH S. *Proc. Roy. Soc. Med.* 57: 842; 1964.
- 18 JACOBS P. A., STRONG J. A. *Nature Lond.* 183: 302; 1959.
- 19 HERBAUVAL R. y cols. *Presse Méd.* 73: 2987; 1965.
- 20 BRAY P., JOSEPHINE Sr. A. *J. Amer. Med. Ass.* 184: 179; 1963.
- 21 OVERZIE R. C. *Lancet* 11: 699; 1964.
- 22 DAVIES T. S. *Brit. Med. J.* 1: 1541; 1963.
- 23 CLENDENIN, T. M. BENIRSCHKE K. *Lab. Invest.* 12: 1281; 1963.
- 24 HALL, B. and KALLEN B. *Lancet* 1: 110; 1964.
- 25 ASPILLAGA, M. J. y cols. *J. Pediat.* 65: 1098; 1964.
- 26 BATEMAN, A. J. *Lancet* 2: 1382; 1962.
- 27 MOORE, J. L. and HAY, J. C. *Canad. M. A. J.* 88: 1022-1028; 1963. *Canad. M. A. J.* 88: 1071-1079, 1963.
- 28 HAMBLEN E. C., PALMA E., POSHYACHINDA D. *Clin. Obs. & Gynec.* V. 3. 1: 207; 1960.
- 29 ROZMAN C. *Medicinan Clínica, Año XXI, tomo XLI, N° 1*; 1963.
- 30 ESCOBAR M. y PRADILLA A. En prensa.
- 31 MacMAHON B. and McKEOWN T. *Am. Human Genet.* 5: 176; 1953.
- 32 BARR M. L. *Die Intersexualitat.* Ed. C. Overzier. Thieme, Stuttgart 1961. p. 50.
- 33 BARR M. L., BERTRAM E. C. *Nature (Lond)* 163: 676; 1949.
- 34 ARMENDARES. *Citogenética humana.* 1969.
- 35 DEL CORRAL F., PRADILLA A., NIÑO C. E. y FERNANDEZ L. *Rev. Col. Obst. y Gin.* Vol. 16, N° 5, Septiembre-Octubre 1965.