ESTUDIO CITOGENETICO EN LIQUIDO AMNIOTICO

Dra. Luz Mila Arango A.
Dr. Emilio Yunis T.

HOSPITAL INFANTIL UNIVERSITARIO "LORENCITA VILLEGAS DE SANTOS" — FACULTAD DE MEDICINA — COLEGIO MAYOR DE NUESTRA SEÑORA DEL ROSARIO — DEPARTAMENTO DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA.

Revisión histórica

Desde los albores de la humanidad se ha deseado conocer el sexo del neonato. Ya en 1949 Barr y Bertrand observaron y descubrieron la relación entre un carácter morfológico particular del núcleo de las neuronas del gato y el sexo del animal. Más tarde se observó en humanos y en otros tejidos y se denominó cromatina sexual.

Esta condensación de cromatina probablemente corresponde a uno de los cromosomas X presentes en las células femeninas, con propiedades de heteropichnosis positiva. El diámetro máximo es de una micra y está unida a la membrana nuclear. Se tiñe con diversos colorantes.

En 1955 Fuchs y Riis en Copenhague y otros descubrieron la presencia o no de cromatina sexual en los núcleos de las células del Líquido Amniótico.

En 1961 Fuchs y Philip demostraron que se podrían diagnosticar anomalías cromosómicas in útero al cultivar células del Líquido Amniótico humano por amniocentesis.

En 1966 Steele, Bug, Thiede, Creasman y Metcalfe descubrieron técnicas para cultivar células fetales del Líquido Amniótico en cantidad suficiente para permitir estimar el cariotipo.

Indicaciones genéticas

Se debe tener en cuenta:

1. Progenitor con reordenación cromosómica comprobada o aneuploidia.
2. Edad materna avanzada.
3. Niño previo con defecto cromosómico no familiar.
4. Mujer portadora comprobada o potencial de enfermedad recesiva ligada al sexo.
5. Mujeres con virosis en primer trimestre de embarazo.
6. Progenitores que hayan usado L.S.D.

1. Progenitor con reordenación cromosómica comprobada o aneuploidia:

Aproximadamente 1 de cada 1.000 sujetos presentan reordenación cro-

mosómica que no produce efectos clínicos porque no entraña pérdida ni ganancia de material genético. A esta situación se le llama Translocación balanceada. La mayoría de portadores de Translocación Balanceada se descubren sólo después de que han tenido un hijo defectuoso. Hay probabilidades 10 veces mayores para que el portador sea la madre nó el padre.

En mujeres portadoras, el peligro de que nazca un niño con anomalías cromosómicas parece ser del 10 al 15%; en portadores varones el peligro es de menos, del 1 al 2%.

2. Edad materna avanzada:

El 80% de casos de Síndrome de Down ocurren en mujeres mayores de 35 años, lo mismo que otras Trisomías que resultan de falta de disyunción. El Síndrome de Down ocurre en 1 de cada 600 nacidos vivos, pero su frecuencia varía según la edad materna.

La frecuencia de las Aberraciones Cromosómicas es de 1:200 nacidos vivos, e incluye: Síndrome de Down, Síndrome de Turner, Síndrome de Klinefelter, Trisomía 18, Trisomía 13-15, Síndrome de Cri-Du Chat, Triple X Feminizante, XXY Masculino, D/G y otras Translocaciones, y otros Cromosomas Aneuploides Sexuales (47 XXY, 47 XXX, 47 XXY), incidencia que aumenta con la elevación de la edad materna.

Se calcula que la posibilidad de repetición de un problema cromosómico cuando ninguno de los padres es portador de Translocación es el doble del riesgo correspondiente al grupo de edad materna.

3. Niño previo con defecto cromosómico no familiar:

No hay cifras exactas sobre riesgo

de recurrencia de un segundo niño con anomalías cromosómicas.

4. Mujer portadora comprobada o potencial del gene mutante o de enfermedad recesiva ligada al sexo:

Tales como la Distrofia Muscular tipo Becker y Duchenne, variante ligada a X de Mucopolisacaridosis, A y B, e Hiperuricemia de Lec-Nyhan y Síndrome de Lowe.

Así la mujer portadora de Hemofilia tiene posibilidades de producir 50% de varones Hemofílicos y 50% de mujeres portadoras de gene mutante. Mujeres portadoras del Síndrome de Hunter correrían el riesgo de producir 50% de mujeres portadoras.

Por lo menos hay situado 80 genes en el cromosoma X que pueden transmitir la Diabetis Insípida, Trastornos de la glucosa o fosfato deshidrogenasa, la ceguera de los colores, etc.

Para el caso de la Hemofilia no es posible la diferenciación de varones normales o anormales in útero.

5. Mujeres que hayan padecido virosis en el primer trimestre del embarazo:

Los virus de la Rubeola y del Herpes Simple Genital, pueden llegar al feto por transmisión placentaria y producir defectos del desarrollo fetal. Estos virus provocan fracturas y fusiones de los cromosomas.

6. Progenitores que hayan usado L.S.D.:

Los niños pueden presentar malformaciones esqueléticas por fracturas cromosómicas similares a las de los pacientes que reciben dosis de radiaciones.

UTILIDAD DIAGNOSTICA DE LA AMNIOCENTESIS

Determinación Prenatal del sexo	Masculino Femenino
	Hemofilia A y B Distrofia Muscular de Becker y Duchenne
Desorden Recesivo Ligado al Sexo	Mucopolisacaridosis Síndrome de Hunter Hiperuricemia de Lec Nyhan
	Síndrome de DOWN (Trisomia 21) Síndrome de BARTHOLIN - PATAU (Trisomia 13)
Aberraciones Cromosómicas	Síndrome de EDWARDS (Trisomia 18) Síndrome de Gri-du-chat Triple X Feminizante Virosis: Rubeola y Herpes Simple Genital
	Enfermedad de Gaucher Enfermedad de Fabry Enfermedad de Tay Sachs (gangliosidosis)
Desórdenes Metabólicos	Enfermedad de Niemann-Pick Síndrome Adreno genital Oligofrenia fenilpirúvica

Objetivos

La razón de este estudio es valorar la utilidad de la amniocentesis trans-abdominal y el cultivo de las células del líquido amniótico en el manejo de embarazos con alto riesgo genético.

Material y Métodos

Se seleccionaron 34 pacientes de la consulta externa del Hospital Infantil Universitario "Lorencita Villegas de Santos", con edad gestacional de 16 a 18 semanas y una altura uterina promedio de 14 centímetros.

A todas ellas se les practicó amniocentesis al primer intento, obteniéndose 20 cc. de líquido amniótico.

En una paciente se obtuvieron únicamente 4 cc. de líquido contaminado con sangre. En otra paciente fue imposible realizar el estudio por obtener únicamente sangre al practicar la punción.

Con el líquido obtenido se pueden practicar los siguientes estudios:

1. Análisis de la cromatina sexual para determinar el sexo y las enfermedades ligadas a él.
2. Aberraciones cromosómicas practicando cultivos a largo plazo para elaboración del cariotipo.

Por tratarse de un informe preliminar de un estudio prospectivo únicamente 18 pacientes han tenido el parto y se ha podido valorar el niño al mes de nacido comparándose

los parámetros obtenidos en este momento con los de estudio ante-parto.

Los resultados del estudio cromosómico han sido informados entre 28 y 45 días después de practicada la amniocentesis.

En 17 de las 18 pacientes los resultados de dos exámenes fueron similares. En una paciente, en la cual únicamente se obtuvieron 4 cc. de líquido contaminado con sangre, el estudio comparativo mostró una Trisomía D, que por las razones anotadas no se diagnosticó ante-partum.

En nuestros casos y en los valores en el Laboratorio de genética de la Universidad Nacional, la evaluación de la cromatina sexual o mejor del sexo, da un margen de seguridad del ciento por ciento, ya que se está usando la técnica combinada.

Se han iniciado 6 estudios en parejas con alto riesgo genético y entre ellas 3 con Síndrome de Down. En dos de ellas el estudio comparativo ha sido normal estando de acuerdo con el diagnóstico cromosómico ante-partum.

En las restantes se espera la terminación del embarazo.

En los cultivos del líquido amniótico el diagnóstico exacto será de gran beneficio en los siguientes casos:

A. En parejas con alto riesgo genético en las cuales el estudio garantiza la normalidad o anormalidad cromosómica permitiendo tomar la conducta adecuada (Interrupción o continuación del embarazo).

B. Y en un futuro no muy lejano en enfermedades metabólicas de las

cuales más de 100 se pueden diagnosticar hoy prenatalmente, y pueden ser tratadas después del nacimiento y aún in útero, tales como la Hiperplasia Suprarrenal Congénita, y la Oligofrenia Fenilpirúvica etc.

Material and Methods

Thirty-four patients were selected from external consultation at Hospital Infantil Universitario "Lorencita Villegas de Santos", with gestation age ranging between 16 and 18 weeks an average uterine height of 14 centimeters.

All underwent amniocentesis at the first try, obtaining 20 cc of amniotic liquid.

4 cc of blood-tinted liquid were obtained in only one patient. It was impossible to accomplish the study in another patient since only blood was obtained through the puncture.

The following investigations may be accomplished with the liquid obtained:

1. Analysis of sexual chromatin determine the sex and illnesses concerned.

2. Chromosomal aberrations through accomplishment of long term cultures for preparation of the karyotype.

Because of its representing a preliminary report on a prospective study, only 18 patients have given birth and it has been possible to evaluate the child one month later through comparison with the parameters obtained at such time with those of the pre-partum study.

The results of the chromosomal study have been reported between 28 and 45 days after accomplishment of the amniocentesis.

The results of two tests were similar in 17 of the 18 patients. In one patient, where only 4 cc. of blood-contaminated liquid were obtained, the comparative study indicated "Trisomai D", which for the above-referenced reasons was not diagnosed pre-partum.

In our cases and in the values of the laboratory of genetics of the National University, the evaluation of the sexual chromatin, or better of the sex, gave a safety margin of one hundred percent, since the combined technique is already being used.

Six studies have been initiated in couples with a high genetical risk, amongst which there are there with the Down Syndrome. The comparison study has been normal in two of them, in agreement with the pre-partum chromosomic diagnosis.

The completion of the pregnancy is expected in the remaining.

Through cultures of the amniotic liquid, the exact diagnosis shall be of great benefit in the following cases:

A. In couples with high genetical risk where the study would guarantee the chromosomic normality or abnormality, permitting the adoption of the appropriate measure (interruption or continuation of the pregnancy).

B. In a not far future, the metabolic illnesses of which over 100 may today be diagnosed pre-partum, could be treated after birth and even in the uteri, such as congenital suprarenal, hyperplasia and phenilpiruvic oligophrenia, etc.

BIBLIOGRAFIA

- 1 MILUNSKY, AUBREY. et al. Prenatal Genetic Diagnosis. New England Jour. Med. 283: 1498, 1970.
- 2 HENRY L. NADLER and ALBERT B. GERBIE. Role of amniocentesis in the Intrauterine detection of genetic disorders. New England Jour. Med. 282: 596, 1970.
- 3 G. ABBO, HANS ZELLEWEGER. Prenatal Determination of fetal sex and Chromosomal complement. The Lancet. 216, 1970.
- 4 MILUNSKY AUBREY et al. Prenatal Genetic Diagnosis. New England Jour. Med. 283: 1441, 1970.
- 5 Genética para el Obstetra y Ginecólogo, clínicas Obst. y Ginec. 107 1972.
- 6 MILUNSKY AUBREY et al. Prenatal Genetic Diagnosis. New England Jour. Med. 283: 1370, 1970.
- 7 Trans-abdominal amniocentesis. Presse Médical, 76: 331. 1968.
- 8 JACOBSON C. B., BARTER R. H.: Intrauterine diagnosis and Management of Genetic Defects. Amer. J. Obstet. Gynec. 99: 796, 1967.
- 9 LITTLEFIELD J. W.: The Pregnancy at Risk for a Genetic Disorder. New Eng. J. Med. 282: 1970.
- 10 FRITZ FUSCHS. Antenatal Diagnosis of sex and Congenital Disease. Clinical Obstet and Gynec. 13: 159, 1972.