

Estudios citogenéticos en parejas con abortos de repetición

Dres.: Luis Fco. Mendoza R.*, D. Benedito**, A. Pellicer**,
F. Bonilla-Musoles** y A. Millet**.

DEPARTAMENTO DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGIA
FACULTAD DE MEDICINA DE VALENCIA
HOSPITAL CLINICO UNIVERSITARIO
DIR. PROF. F. BONILLA-MUSOLES

INTRODUCCION

El papel de las aberraciones cromosómicas como una de las principales causas de aborto espontáneo ha sido bien establecido.

En términos generales se acepta que en el 25-35% de los abortos espontáneos existe un factor cromosómico aberrante involucrado (10). La frecuencia de anomalías cromosómicas está en relación con la edad gestacional, de manera que en abortos entre dos y siete semanas de gestación se ha encontrado un 66% de anomalías cromosómicas y en los abortos entre ocho y doce semanas se reporta una frecuencia del 23% (1). Los tipos de anomalías cromosómicas más frecuentemente involucrados son (1): trisomía (52%), triploidias (19,86%), monosomías (15,3%), tetraploidias (6,18%), las translocaciones (3,8%), dobles trisomías (1,73%

y mosaicismos (1,08%). Esto destaca la importancia de las aberraciones cromosómicas como factores causales de abortos espontáneos.

En muchas ocasiones, estas anomalías vienen condicionadas por presentarlas los progenitores de manera que la incidencia general de anomalías cromosómicas en parejas con abortos de repetición es del 6,2% (8), oscilando entre el 1,3 y el 22,7%.

En contraposición con este hecho, no se le ha dado una importancia relevante a los polimorfismos cromosómicos como factores condicionantes de abortos espontáneos ya que han sido considerados como variantes cromosómicas normales dentro de la población general (11, 12). Se consideran como tales a las diferencias existentes en la morfología y grado de tinción de determinadas regiones en los cromosomas.

Los términos, **heteromorfismo** y/o **polimorfismo** o **variante** han sido recomendados (11, 12) para referirse a va-

* (UIS).

** (F.M. Valencia).

riaciones detectadas en la población normal. Su identificación se realiza mediante técnicas de bandas C, Q, R y NOR.

Hasta ahora, existen muy pocos hechos que puedan considerarse como demostrativos de la función de la heterocromatina. Las bandas C contienen una gran cantidad de DNA repetitivo cuya función es aún oscura (3) y algunas publicaciones (2, 13, 14, 16) orientan hacia una asociación entre variantes C y abortos, pero las conclusiones han sido de poca credibilidad debido a aspectos más bien metodológicos (2, 13, 14, 16). Otras series publicadas con controles bien establecidos sugieren un mayor riesgo de aberraciones cromosómicas en los portadores de polimorfismos (4, 7, 9) y en otras se deduce que a mayores segmentos de heterocromatina existe una mayor predisposición a la presencia de anomalías cromosómicas (15).

Aunque una gran cantidad de información ha sido acumulada, ningún resultado puede considerarse definitivo. Nuestro propósito en el presente trabajo se centra en averiguar la frecuencia con que estos polimorfismos cromosómicos se presentan en parejas con historia de aborto iterativo, que consultaron en nuestra policlínica de esterilidad entre los años 1980 y 1983 y establecer si existe una posible correlación entre estos y los abortos.

MATERIAL Y METODO

Se han estudiado un total de 54 parejas con historia anterior de dos o más abortos espontáneos a las cuales les fueron practicados minuciosos estudios en busca de la causa de su fallo reproductor y que principalmente fueron: una historia clínica detallada, estudios serológicos, morfología del aparato genital (HSG), estudios endocrinos (tiroides, cuerpo lúteo y suprarrenal), valoración del factor

masculino y detallado examen citogenético, para la cual fueron practicados un total de 108 cariotipos.

Para la realización de los mismos, se empleó sangre periférica, trabajando concretamente con linfocitos. En todos los casos fueron empleadas técnicas citogenéticas especiales de tinción (bandas C y G) para la detección de posibles polimorfismos cromosómicos, lo cual no es posible si no se realizan estos procedimientos concretos.

RESULTADOS

Del total de pacientes estudiados se hallaron 92 (85.2%) cariotipos normales. Se encontró 1 (0.9%) traslocación y 15 (13.9%) polimorfismos, los cuales se distribuyeron 10 en mujeres y 5 en varones.

De los diversos tipos de polimorfismos hallados (Tabla 1) el mayor porcentaje se presenta en forma individual en el par 1 y en el par 9 con un 33,3% respectivamente, que representan también el 4,6% de todos los cariotipos revisados.

Tabla No. 1
TIPOS DE POLIMORFISMOS

	♂	♀	Total	% entre polimorf.	% de los cariotipos
Par 1	1	4	5	33.3	4.6
Par 9	3	2	5	33.3	4.6
Par 16		1	1	6.7	.9
Par 15		1	1	6.7	.9
Par 1 y 16	1	1	2	13.3	1.8
Par 9 y 16		1	1	6.7	.9

De forma combinada, se presentan con mayor frecuencia en el par 1 y par 16, con un 13,3% del total de polimorfismos y 1,8% del total de cariotipos.

De los 15 polimorfismos, 5 (33,4%) presentaron una gestación a término en algún momento de su vida reproductiva. Otros 6 (40%) casos fueron diagnosticados (Tabla 2) de algún proceso patológico que pudiera justificar sus abortos de repetición. Sin embargo en 4 (26,6%) de ellos, no se halló causa alguna ni gestación a término. Estos casos corresponden a tres parejas, puesto, que en una de ellas existían polimorfismos tanto en la mujer como en el varón (Tabla 3). En todos, estos 4 casos hubo polimorfismo en el par 1 presente.

DISCUSION

La mayor incidencia de aberraciones cromosómicas identificadas en parejas con historia de abortos de repetición

Tabla No. 2

PATOLOGIA CONCOMITANTE

	No.	%
Uterina	1	6.7
Infecciosa	1	6.7
Cervical	3	20
Endocrina	1	6.7

(8, 10) ha obligado a pensar que estas pueden jugar un papel fundamental en la existencia de abortos recurrentes y que, de presentarse estos, un estudio citogenético está más que justificado (10). De todas las aberraciones cromosó-

Tabla No. 3

TIPOS DE POLIMORFISMOS ENCONTRADOS Y FORMULAS CROMOSOMICAS

	Número de casos	♂	Número de casos	♀
PAR 1	1	46xy var (1) (cenCBG4) var (1)qh+	4	46xx var (1) (cenCBG3)
9	3	46xy var (9) (cenCBG2)	2	46xx var (9) (cenCBG2)
16		46xy var (9) (cenCBG5)	1	46xx*** var (16) (cenCBG3)
16		46xy var (9) (cenCBG2)	1	46xx var (15) (cenCBG3)
1 y 16	1	46xy*** var (1) (cenCBG3) var (16) (cenCBG4)	1	46xx var (1) (cenCBG2) var (16) (cenCBG2)
9 y 16			1	46xx var (9) (cenCBG4) var (16) (cenCBG2)

*** Significa componentes de pareja de aborto sin explicación.

micas identificadas en las parejas con este fallo reproductivo, las más frecuentes son las translocaciones, de manera que PAPP y Col. (10) en una revisión de la literatura, encuentran que 26 de 70 anomalías cromosómicas encontradas en 1.066 individuos eran translocaciones. Esta incidencia del 2.4% es mayor que la encontrada en la población general (0.4%) (10). En nuestro material sólo se presentó una translocación 2;22 en un varón, siendo la historia obstétrica de la pareja de cuatro abortos precoces y tanto los datos morfológicos como analíticos no revelaron causa alguna de justificación en la existencia de tantos abortos. Sin embargo esta translocación aislada sólo representa el 0.9% de la población estudiada, por lo que la incidencia de las aberraciones cromosómicas en nuestro material es inferior al señalado por el resto de autores antes mencionados y concretamente es menor la incidencia global de translocaciones.

Sin embargo, respecto a los polimorfismos cromosómicos la incidencia alcanzada en nuestra casuística alcanza el 13.9% de todos los cariotipos realizados, lo cual representa casi el doble del valor hallado para una población general de niños por HECHT (5) aunque ellos estudiaron un tipo de polimorfismo específico (1 qh+). Existen también estudios contrarios en este sentido (6) que no han encontrado diferencias en la presencia de polimorfismos entre la población abortadora y un grupo control.

De todos los polimorfismos descritos en nuestra casuística los que con mayor frecuencia se presentaron fueron los del par 1 y par 9, de forma individual y de forma combinada el par 1 y 16.

Semejantes son los hallazgos de HEMMING y BURNS (6), que señalan que los polimorfismos en el par 1 representan más del 60% de todos los encontrados en su material. Estos datos no parecen

ser fruto de la casualidad porque en la actualidad se sabe (5) que entre un 20-21% del número total de quiasmas, es decir las conexiones visibles entre cromosomas homólogos en meiosis, se encuentran en cromosomas del grupo A por lo que deberá haber mayor cantidad de material genético de intercambio en este grupo.

De los 15 polimorfismos encontrados en nuestro material, 10 se presentaron en mujeres (66,6%) y 5 en varones (33.3%) porcentaje muy semejantes a los encontrados en la distribución de las aberraciones cromosómicas en mujeres (63%) y hombres (27%) con historia de abortos de repetición (8).

De todos ellos, en 5 (33,4%) hubo una gestación a término en algún momento de su vida reproductiva, con lo cual la importancia del polimorfismo como posible causa de los otros abortos queda más que cuestionada. Del mismo modo en 6 casos más (40%), se detectaron otras complicaciones bien morfológicas o funcionales que pudieran justificar perfectamente los abortos, quedando tan sólo 4 casos en los que no existió gestación a término alguna en su historia.

De estos cuatro casos, dos de ellos presentaron variantes el par 1 que habían sido observadas en otras parejas que sí habían concebido y llevado una gestación, al menos, a término. Los otros dos casos, sin embargo, pertenecen a una misma pareja en donde se presenta un polimorfismo combinado en los pares 1 y 16 en el varón y del par 16 en la mujer. Esta pareja presentaba una historia de tres abortos precoces, con todos los otros datos analíticos normales.

Igualmente observamos otro caso en que se presentó un polimorfismo combinado de los pares 1 y 16 en la mujer y que su historia obstétrica recoge un primer bebé con un síndrome de Down

y posteriormente tres abortos precoces; es decir, que se observa y creemos ser los primeros en describirlo, que existe en los dos casos observados con un polimorfismo combinado pares 1 y 16 una falta de recién nacidos normales, existiendo el primero de ellos aborto habitual y en el segundo un nacimiento a término, pero defectuoso.

En conclusión quisieramos señalar que a la vista de nuestros hallazgos los polimorfismos parecen tener una incidencia importante en la población abortadora; que esta no puede ser por el momento señalada porque no disponemos de un grupo control que en nuestro medio nos indique cuál es la incidencia real de estos hallazgos en la población general y que dada la relativa frecuencia con que sólo la presencia de estos polimorfismos puede justificar la historia de abortos de repetición, especialmente cuando se presentan combinaciones de los pares 1 y 16 es obligado realizar estudios citogenéticos que incluyan bandas C y G

para la detección de los mismos y orientar siempre los consejos genéticos teniendo en cuenta también el posible papel que estos hallazgos puedan representar. Igualmente van a ser conclusivos estudios citogenéticos en los productos abortados que nos puedan indicar con más claridad de qué modo las anomalías paternas pueden afectar a sus productos y desencadenar su expulsión del claustro materno.

RESUMEN

Se estudian los cariotipos de 54 parejas con historia de aborto de repetición, hallándose una translocación y 15 casos con polimorfismos cromosómicos principalmente de los pares 1 y 9 y asociación de los pares 1 y 16. En cuatro casos, no se halló otra causa que justificase el polimorfismo ni la pareja tuvo en momento alguno gestación a término. Se discute el posible papel que los polimorfismos pueden jugar en la etiología de algunos casos de aborto habitual o iterativo.

CITOGENETIC STUDIES IN COUPLES WITH HABITUAL ABORTIONS

SUMMARY

We have evaluated the karyotypes in 54 couples with history of repeated abortion. We have found a translocation and 15 chromosome polymorphisms, mainly localized in chromosomes 1 and 9 or associations in chromosome 1

and 16 in 4 cases. We did not find any reason to suspect the etiology of the repeated abortuses and none of them conceived any time. We discussed the possible role that the chromosome polymorphisms may play in some cases of habitual abortion.

BIBLIOGRAFIA

1. BOUE JG y BOUE A (1976): Chromosomal anomalies in early spontaneous abortion. Their consequences on early embryogenesis and in vitro growth of embryonic cells. *Curr. Top. Pathol.* 62: 193-208.
2. BOUE J; TAILLONITE JL; HAZAEL-MASSIEUX P; LEONARD C y OUE A. (1975): association of pericentric inversion of chromosome 9 and reproductive failure in ten unrelated families. *Human-genetik* 30: 217-224.

3. ERDTMANN B. (1982): Aspects of evaluation, significance and evolution of human C-band Heteromorphism. **Human Genet.** 61: 281-294.
4. FORD JH. y LESTER P. (1978): Chromosomal variants and nondis function. **Cytogenet. Cell. Genet.** 21: 300-303.
5. GARDNER LY. (1982): **Enfermedades genéticas y endocrinas de la infancia y adolescencia.** Edit. Salvat, 2 ed., Barcelona.
6. HEMMING L. y BURNS C (1979): Heterochromatic polymorphism in spontaneous abortions. **J. Med. Genet.** 16: 358-362.
7. HOLBEK S; FRIEDRICH U; LAURITSEN JG y THERKELSEN AJ (1974): Marker chromosomes in parents of spontaneous abortuses. **Humange netik.** 25: 61-64.
8. KHUDR G (1974): Cytogenetics of habitual abortion. **Obstet. Gynecol. Surv.** 29: 299-310.
9. NIELSEN J (1978): Large Y chromosome (Y q+) and increased risk of abortion. **Clin. Genet.** 13: 415-416.
10. PAPP Z; GARDO S. y DOLHAY B. (1974): Chromosome study of couples with repeated spontaneous abortions. **Fertil. Steril.** 25: 713-717.
11. Paris Conference (1971): Standardization in human cytogenetics. Birth defects VIII: 7.
12. Paris Conference (1971): Supplement (1975) A Standardization in human cytogenetics. Birth defects XI: 9.
13. PATIL SR y LUBS HA. (1974): Spontaneous abortions and long Y chromosomes. **Am. J. Hum. Genet.** 26: 66 A.
14. PATIL SR y LUBS HA. (1977): A possible association of long Y chromosomes and fetal loss. **Hum. Genet.** 35: 233-235.
15. SCHMID M; VOGEL W y KRONE W (1975): Attraction between centric heterochromatin of human chromosomes. **Cytogenet. Cell. Genet.** 15: 66-80.
16. TSENGHI C; METAXOTOU-STAVRIDAKI C; STRATAKIBENETOU M; KALPINI-MAUROL y MATSANIOTIS. N. (1976): Chromosome studies in couples with repeated spontaneous abortion. **Obstet. Gynecol.** 47: 463-468.