

## FRECUENCIA DE ABERRACIONES CROMOSÓMICAS EN PACIENTES DEL INSTITUTO DE GENÉTICA-UMSA PERÍODO 2011 - 2015

*FREQUENCY OF CHROMOSOMOPATHIES AT THE INSTITUTE OF GENETICS-UMSA PERIOD 2011 - 2015*

Dra. Darinka T. Contreras Castro <sup>(1)</sup>, Dra. Beatriz Luna Barrón<sup>(2)</sup>, Dr. Gonzalo Taboada López <sup>(2)</sup>, Dra. Ana Rada Tarifa <sup>(3)</sup>, Dra. Erika Lafuente Álvarez <sup>(4)</sup>

(1) Médico General

(2) Médico Genetista. Universidad Mayor de San Andrés

(3) Bioquímica Farmacéutica

(4) Bioquímica Genetista

Autor para correspondencia:

Darinka T. Contreras Castro, Calle Sucre #915, daritere7@hotmail.com

RECIBIDO: 15/12/2016

ACEPTADO: 22/09/2017

### RESUMEN

Las anomalías cromosómicas más frecuentes son las aneuploidías, donde resaltan las trisomías autosomas 21, 18, y 13. Son un motivo frecuente de abortos espontáneos, discapacidad intelectual, recién nacidos multimalformados, infertilidad, genitales ambiguos, y juegan un importante rol en la patogenia de enfermedades malignas

**Objetivo.** Determinar la frecuencia de pacientes diagnosticados con aberraciones cromosómicas en el Instituto de Genética de la Universidad Mayor de San Andrés entre los años 2011 y 2015.

**Metodología.** Estudio de tipo descriptivo, serie de casos. Lugar, Instituto de Genética; La Paz, Bolivia. Período 2011 – 2015. Población, pacientes con cariotipo realizado en el Instituto de Genética.

**Resultados.** Se realizaron un total de 1070 estudios citogenéticos, siendo euploides un 69% de los pacientes. Dentro de los cariotipos aneuploides (31%) encontramos 88% de aberraciones cromosómicas constitutivas, y 12% de adquiridas. Las cromosomopatías más frecuentes fueron la trisomía 21, monosomía del X y translocaciones.

**Conclusiones.** Las Aberraciones cromosómicas ocupan un lugar importante en la patología genética humana, representando el 0,4% de los recién nacidos vivos(1). Realizar éste trabajo de investigación nos muestra su existencia en nuestra población, y que no son sólo la letra chica de los libros o casos extraños de película. Es muy necesario tener conocimiento sobre los motivos de solicitud de cariotipo para poder realizar un diagnóstico oportuno, y poder mejorar la calidad de vida del paciente y su familia.

**Palabras Clave.** Cromosomopatías, cariotipo, aneuploidias, Instituto de Genética.

## ABSTRACT

**Objective.** To determine the frequency of patients diagnosed with chromosomal aberrations at the Genetics Institute of the Universidad Mayor de San Andrés between 2011 and 2015.

**Methods.** Observational, descriptive cross-sectional study. Place, Institute of Genetics; La Paz, Bolivia. Period 2011 - 2015. Population, patients with karyotype performed at the Institute of Genetics.

**Results.** A total of 1070 cytogenetic studies were performed, with 69% of patients being euploid. Within the aneuploid karyotypes (31%) we found 88% constitutive chromosomal aberrations, and 12% acquired. The most frequent chromosomopathies were trisomy 21, X monosomy and translocations.

**Conclusions.** Chromosomal Aberrations occupy an important place in human genetic pathology, representing 0.4% of the newborns. Performing this research shows us the existence of these pathologies in our population, and that are not only the small print of books or strange cases of film. It is very necessary to have knowledge about chromosomal aberrations in order to make a timely diagnosis and to improve the quality of life of the patient and his family.

**Keywords.** Chromosomopathy, karyotype, Genetic Institute, Chromosomal Aberrations

## INTRODUCCIÓN

Las anomalías cromosómicas pueden ser numéricas o estructurales, y pueden afectar ya sea a autosomas o gonosomas. Las más frecuentes entre las numéricas son las aneuploidías (1), donde resaltan las trisomías autosomas 21, 18, y 13. Todas estas aberraciones son un motivo frecuente de abortos espontáneos, retraso mental, recién nacidos multiformados, infertilidad, genitales ambiguos, y juegan un importante rol en la patogenia de enfermedades malignas. Se detectan en 50% de los abortos espontáneos del primer trimestre, 2% de los fetos de madres mayores de 35 años y alrededor de 1% de los recién nacidos vivos, lo que demuestra que existe una fuerte selección natural en su contra. (1). Dentro de las alteraciones estructurales encontramos a las duplicaciones, deleciones, cromosomas en anillo, isocromosomas, cromosomas dicéntricos, inversiones, inserciones, mosaicismos y translocaciones que pueden ser no recíprocas y recíprocas, donde ésta última es la más frecuente, con la particularidad que por lo general no tienen efecto fenotípico.

La citogenética es la encargada del diagnóstico de la mayoría de estas aberraciones cromosómicas. La citogenética clínica es el estudio de los cromosomas y su herencia, aplicada a la práctica médica. Su principal herramienta es el cariotipo que es la representación gráfica de los cromosomas organizados según tamaño.

El impacto clínico y social de las cromosomopatías, es grande. Estas enfermedades conllevan un alto grado de comorbilidad, pero con un diagnóstico precoz y asesoramiento genético, las condiciones de vida tanto del afectado como de su familia podrían ser mejoradas.

Muchas personas desconocen la existencia de estas enfermedades, o bien tienen un conocimiento insuficiente. Pero el desconocimiento no es sólo de parte de la población, sino también por parte del mismo personal médico, ya que es escasa la información epidemiológica sobre el tema en nuestro medio. Entre los antecedentes de importancia; en el Hospital de la Mujer de La Paz-Bolivia entre los años 2000 a 2011 se registraron 68 casos de síndrome de Down, lo que representa una tasa de prevalencia global al nacimiento de 1,44 por mil nacidos vivos y una frecuencia de 1/700 nacimientos.(2). En países vecinos como Chile, en un estudio realizado entre los años 1989-2013 del total de cariotipos encontrados se encontró un 45,3% de alteraciones cromosómicas.

La importancia de éste trabajo radica en poder tener datos específicos de las alteraciones cromosómicas diagnosticadas mediante citogenética, en el Instituto de Genética de la Universidad Mayor de San Andrés entre los años 2011 al 2015. Y así poder comprender la importancia de brindar información apropiada a la sociedad, y poder intervenir tempranamente para mejorar la calidad de vida de los pacientes afectados.

## OBJETIVOS

### Objetivo General.

Determinar la frecuencia de pacientes diagnosticados con aberraciones cromosómicas en el Instituto de Genética de la Universidad Mayor de San Andrés entre los años 2011 y 2015.

### Objetivos Específicos

- Describir los motivos de solicitud de cariotipo
- Describir las aberraciones cromosómicas más frecuentes y sus mecanismos de producción.
- Reportar la frecuencia de polimorfismos cromosómicos.
- Conocer la relación entre motivo envío y el cariotipo.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio descriptivo de Serie de Casos, realizado en Instituto de Genética, UMSA. En el Departamento de La Paz, ciudad Nuestra Señora de La Paz, gestión 2011 al 2015. Dentro de los métodos para recolectar y analizar datos se realizó una revisión de diagnósticos, previamente analizado por cariotipo, de una base de datos. Dentro de los criterios de inclusión fueron todos los diagnósticos registrados en el Instituto de Genética de la Universidad Mayor de San Andrés entre los años 2011 y 2015. Y se excluyó a cariotipos repetidos y pacientes alguna dificultad en la toma de muestra o desarrollo de metafases. Nuestro universo fueron solicitantes de cariotipo por sospecha diagnóstica, la población personas con cariotipo realizado en el Instituto de Genética. Las variables manejadas fueron; diagnóstico clínico de aberración cromosómica, cariotipo, edad, sexo, y motivo de consulta.

El procedimiento de laboratorio fue de citogenética convencional, a partir de muestras de sangre periférica, bandeado CTG y lectura mínima de 20 metafases por paciente.

ÉTICA. En todos los casos fue autorizado mediante un consentimiento informado por parte de los mismos pacientes o los apoderados. Los pacientes fueron codificados

## RESULTADOS

En el período 2011-2015 se analizaron 1070

cariotipos con bandeado CTG. Entre los motivos de solicitud de cariotipo, el más común fue sospecha de cromosomopatía, seguido por malformación congénita, problemas de reproducción, procesos oncohematológicos, deficiencia intelectual y sospecha de síndrome genético (Cuadro 1).

Cuadro N°1.

**MOTIVOS DE SOLICITUD DE CARIOTIPO EN PACIENTES DEL INSTITUTO DE GENÉTICA DE LA UMSA 2011-2015**

MOTIVO DE SOLICITUD DE CARIOTIPO	N° de Pacientes	Porcentaje
Sospecha de Cromosomopatía	511	48%
Malformación Congénita	159	15%
Problemas de Reproducción	104	10%
Procesos Oncohematológicos	90	8%
Discapacidad Intelectual	73	7%
Otros	80	7%
Sospecha de Síndrome Genético	53	5%

En total el 69% de la población estudiada tuvo cariotipo normal (398 femeninos y 337 masculinos). Los polimorfismos estuvieron presentes en un 0,7% (46,XY,21pss+; 46,X,Yqh+++; 46,XY,9qh+; 46,XY,15pst++; 46,XX;14stk+++).

Entre los cariotipos aneuploides (31%) observamos que la mayoría correspondió a aberraciones cromosómicas constitutivas con un 88% (tabla 1). Las AC numéricas representaron el 92% y las estructurales el 8%. Las aberraciones cromosómicas adquiridas representaron el 12%, siendo cromosomas filadelfias.

En la mayoría de los pacientes con cariotipos alterados (aneuploides) se observó aberraciones autosómicas (68%), entre las cuales la trisomía 21 fue la más frecuente (Cuadro 2), con trisomía libre como mecanismo más común de producción (Figura N° 1).

Las gonosomopatías numéricas representaron el 13% del total de AN. El Síndrome de Turner (ST) fue la segunda alteración cromosómica más frecuente, y la primera causa de aberraciones gonosómicas (79,5%). Entre los mecanismos de

producción de ST, la monosomía del X fue la más común (Figura N° 2). El Síndrome de Klinefelter se presentó en un 2% (Cuadro 2).

**Cuadro N°2.**

**ABERRACIONES NUMÉRICAS AUTOSÓMICAS Y GONOSÓMICAS DE PACIENTES DEL INSTITUTO DE GENÉTICA DE LA UMSA 2011-2015**

	N° de Pacientes	Porcentaje
SÍNDROME DE DOWN	225	67%
Trisomía libre 21	209	93%*
Mosaico	11	5%*
Trisomía 21 por Translocación	5	2%*
SÍNDROME DE EDWARDS	1	0,3%
SÍNDROME DE PATAU	2	0,6%
Total de Aberraciones numéricas autosómicas	228	68%
SÍNDROME DE TURNER	36	11%
Monosomía: 45, X	22	61%**
Isocromosoma: 46,X,iXq(q10;q10)	7	20%**
Mosaico: 45,X/46,XX	6	17%**
Anillo: 46,X,r(X)	1	2%**
SÍNDROME DE KLINEFELTER	8	2%
47,XXY	6	75%***
Mosaico: 46,XY/47,XXY	1	12.5%***
46,XX [80%]/47,XXY [20%]	1	12.5%***
OTROS	2	0,6%
48, XXYY	1	50%
47,XXX	1	50%
Total de aberraciones numéricas de gonosomas	46	13%

\*Denominador: Solo casos de síndrome de Down.

\*\* Denominador: Solo casos de síndrome de Turner.

\*\*\* Denominador: Solo casos de síndrome de Klinefelter.

Las ACE más frecuentes fueron las translocaciones con un 43%, de estas fueron más comunes las Robertsonianas, se observaron además distintos tipos de ACE (Cuadro 3).

Entre los pacientes diagnosticados con problemas de reproducción (n=104) un 95% presentaron cariotipo euploide (2 pacientes con polimorfismos), y un 5% presentaron AN. Dentro de los cariotipos aneuploides el 85% fueron aberraciones cromosómicas estructurales y el 15% numéricas. (Cuadro 4).

**Cuadro N°3.**

**ABERRACIONES CROMOSÓMICAS ESTRUCTURALES EN PACIENTES DEL INSTITUTO DE GENÉTICA DE LA UMSA 2011-2015**

	N° de Pacientes	Porcentaje
Translocaciones	10	3%
Robertsonianas	7	70%
No Robertsonianas	3	30%
Inversiones	1	0,3%
Duplicaciones	2	0,6%
Cromosoma en anillo	4	1%
Deleciones	3	0,9%
Cromosoma Marcador	3	0,9%
<b>TOTAL ESTRUCTURALES</b>	<b>23</b>	<b>7%</b>

**Cuadro N°4.**

**CARIOTIPOS ENCONTRADOS EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE PROBLEMAS DE REPRODUCCIÓN DEL INSTITUTO DE GENÉTICA DE LA UMSA 2011-2015**

CARIOTIPO	N° de Pacientes	Porcentaje %
Cariotipo Euploides	97	94%
Cariotipos Aneuploides	7	7%
Anomalías numéricas	1	1%
Estructurales	6	6%
<b>Total</b>	<b>104</b>	

**DISCUSIÓN**

Las Aberraciones cromosómicas ocupan un lugar importante en la patología genética humana, representando el 0,4% de los RNV (1) de acuerdo con la literatura, por otra parte son la causa de MC en el ¼ de los casos y el 7% en parejas infértiles.

La frecuencia de AC observada en nuestros resultados es similares a las cifras reportadas en otras poblaciones 16,5%, 17%, 26 % y 27% (Turquía, Venezuela, Korea y Marruecos, respectivamente) según Araque D. et col. (3).

En el estudio de Jorde et col. la trisomía 21 es la aneuploidía más común con una frecuencia 52% (4) del total de cariotipos alterados, semejante a nuestro reporte. Es bien conocido que el síndrome de Down, seguido por el síndrome de Turner (3) son las AC más frecuentemente reportadas en laboratorios de citogenética en relación a las características clínicas delineadas (de fácil diagnóstico clínico) y por ser aneuploidías viables

por las particularidades estructurales de los cromosomas afectados.

Los mecanismos de producción de la T21 encontrados en nuestro estudio concuerdan con estudios de Flores F. et col y Taboada G. et col., la trisomía libre del 21 representa el 92-94% de los Síndromes de Down (4,6,7), llama la atención una variación leve en la frecuencia de mosaicismo que en nuestro estudio fue más frecuente que las translocaciones, datos que podrían ser atribuibles al tamaño de muestra o cantidad de metafases analizadas. En cuanto a los mecanismos de producción del ST la literatura indica que la monosomía del X representa el 50-60%, el mosaicismo un 14-24 a 40%, y el isocromosoma de brazos largos del X 6-20%, observamos en nuestro estudio resultados similares, con ligeras variaciones probablemente atribuibles al número de metafases analizadas.

La frecuencia de ACE es variable según el método de estudio utilizado, se reportó una frecuencia de 15%,(8) cifra que incluye reordenamientos menores a 3-5Mb utilizando para estos efectos técnicas de citogenética molecular, así mismo se reportan cifras de 6 a 20% (6,9), nuestros resultados están situados en el límite inferior de este rango, hecho que puede ser atribuible a los motivos de referencia de paciente y la tecnología empleada (citogenética convencional), por lo que consideramos importante la ampliación de este estudio hacia citogenética molecular. Respecto a las ACE más comunes las translocaciones están reportadas como las más frecuentes ya que

involucran casos de SD, al excluir estos casos la frecuencia es similar a las otras aberraciones estructurales. Es importante tomar en cuenta que las ACE condicionan la pérdida o ganancia de material genético, o su localización heterotópica lo que conlleva un compromiso variable de acuerdo con el cromosoma involucrado, por lo que los pacientes y sus familias requieren asesoramiento genético adecuadamente orientado.

En relación a los motivos de solicitud de cariotipo, los protocolos internacionales incluyen indicaciones específicas para la realización del análisis, de acuerdo con lo observado nuestros resultados están dentro de estos parámetros y consideramos importante la frecuencia de AC en cada uno de estos acápite ya que las cifras observadas son similares a los reporte de la literatura.

## CONCLUSIÓN

Las cromosopatías son un motivo frecuente de abortos espontáneos, discapacidad intelectual, malformaciones, problemas de reproducción, y otros. Las aneuploidías más frecuentes en nuestro medio cómo en la literatura son la trisomía 21, y la monosomía del X. Al realizar la presente investigación podemos concluir que las aberraciones cromosómicas no sólo las podemos ver en películas o en los libros, son una realidad en nuestro entorno. Por esto todos en conjunto debemos trabajar como un equipo multidisciplinario para reducir las comorbilidades y mejorar la calidad de vida tanto de los pacientes como de sus familias.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nussbaum R, McInnes R, Willard H. Thompson & Thompson. *Genetics in Medicine*.K. 7ª edición, Barcelona, Elsevier. 2008.
2. Rada A., Taboada G., Navia P., Philco P., Lafuente E., Luna B., Rueda S., Rueda J. *Prevalencia del Síndrome de Down y frecuencia de factores de riesgo en el Hospital de la Mujer 2000-2011, La Paz: In Press*.2016
3. Araque D., Cammarata F., Lacruz M., et al. "Hallazgos citogenéticos en los pacientes de la Unidad de Genética Médica de la Universidad de Los Andes en Mérida, Venezuela (Cytogenetic findings in the patients of the Unit of Medical Genetics University of Los Andes, in Mérida, Venezuela)". *Volumen 2(3)*. 2013.
4. Jorde, Carey, Bamshad, White. "Genética Médica". 2 ed. Madrid. Editorial Harcourt. 2000.
5. Cruz M., Bosch J. (2014) "Manual Ilustrado de Enfermedades Raras". 1 Ed. Madrid. Editorial Ergon.
6. Flores F, Palacios C., García C., Morales A., Arias C, et al. (2015) "Cytogenetic profile in 1,921 cases of trisomy 21 syndrome". *Genet Test Mol Biomarkers*.46, 6, agosto, pp 484-489.

7. Taboada G., Aguilar X., Lafuente E. "Actualización sobre Síndrome de Down en el Instituto de Genética". Cuadernos Hospital de Clínicas. 47,2, pp101-112.
8. Kim S, Jung S, Kim H, Moon H, Lee J. (1999) "Chromosome Abnormalities in a Referred Population for Suspected Chromosomal Aberrations" J. Korean Med Sci, 14, pp.373-6
9. Castillo S., Fuentes A., Paulos A., et al.(2014) "Estudio cromosómico en abortos espontáneos". Revista chilena obstetricia ginecología; 79(1): 40 – 46
10. Balkan M., Akbas H., Isi H., Oral D., Turkyilmaz A., Kalkanli S., et al. (2010). "Cytogenetic analysis of 4216 patients referred for suspected chromosomal abnormalities in Southeast Turkey". Genet. Mol. Res, 9, 2, pp 1094-1103.
11. Salazar UA, Álamos BC, Arriagada AM, Selman CE.(2011) "Estudio citogenético en 677 casos de aborto espontáneo". Rev ANACEM:5:74-7.
12. Gallego MS.(2011)"Rol de la citogenética en pediatría".Arch Argent Pediatr ;109:339-46.
13. Li X.(2011) "Sex chromosomes and sex chromosome abnormalities".Clin Lab Med;31:463-79.
14. Castillo V., Uranga R., Zafra de la Rosa G. (2012) "Genética Clínica". México. Editorial El Manual Moderno"
15. Mierla D, Stoian V, (2012) "Chromosomal polymorphisms involved in reproductive failure in the romanian population", BJMG, 15, 2, pp.23-28.
16. Mierla D, Malageanu M, Tulin R, Albu D, (2015) "Prevalence of chromosomal abnormalities in infertile couples in romania", BJMG, 18,1, pp.23-30.
17. Peng D, Leilei L, Hang G, Weifeng H, Shubo X, Ruizhi L, (2015), "Correlation between chromosomal polymorphisms and male sperm quality in population of Jilin Province", Natl Med J China, 95, 36, pp. 2905-2909
18. Caglayan A, Ozyazgan I, Demiryilmaz F, Dundar M, (2010) "Cytogenetic Results of Patients with Infertility in Middle Anatolia, Turkey: Do Heterochromatin Polymorphisms Affect Fertility?" J Reprod Infertil, 11, 3, pp.179-81
19. Martínez ML, MacDonald A, Aceña I, Bermejo E, (2011), "Análisis de alteraciones cromosómicas estructurales y su distribución por cromosomas en la serie de recién nacidos con defectos congénitos del EC EMC", Bol EC EMC Rev Dismor Epidemiol, 4,1, pp.66-82
20. Aguinaga M, Llano I, Baez R. (2005), "Análisis y resultados clinicocitogenéticos de fetos y recién nacidos con alteraciones cromosómicas durante un año en el Instituto Nacional de Perinatología" Perinatol Reprod. Hum, 19, 2, pp.94-105
21. Paz C., Santillán S., Sánchez M., Córdova A., Gutierrez S., Serena P., et al. "Registro colaborativo nacional de alteraciones y variantes cromosómicas humanas". Biomedica,17,pp 29-35.
22. Aboussair N., Jaouad I., Dequaqui SC., Sbiti A., Elkerch F., Yahya B., Natiq A., Sefiani A. (2012). "Cytogenetic analysis of 5572 patients referred for suspected chromosomal abnormalities in Morocco". Genet Test Mol Biomarkers,16,6, junio, pp 569-73.
23. Aiassa D., Gorla N. (2010). "Prevalencia de las anomalías cromosómicas en pacientes referidos para diagnóstico citogenético en la ciudad de Rio Cuarto". Experiencia médica, 28 ,1, pp 5-16.
24. Blanco I., Mitjans M., Miñoso S., Socarrás A.(2013)."Alteraciones cromosómicas diagnosticadas en sangre periférica". Rev. Ciencias Médicas, 17, 6, pp 130-139.
25. Aiassa D., Gorla N. (2010). "Prevalencia de las anomalías cromosómicas en pacientes referidos para diagnóstico citogenético en la ciudad de Rio Cuarto". Experiencia médica, 28 ,1, pp 5-16.
26. Blanco I., Mitjans M., Miñoso S., Socarrás A.(2013)."Alteraciones cromosómicas diagnosticadas en sangre periférica". Rev. Ciencias Médicas, 17, 6, pp 130-139.