

Gonosomopatías detectadas en el Laboratorio de Citogenética de Camagüey

Gonosomopathies detected in the Cytogenetic laboratory of Camagüey

Lic. Nelson H. Martín Cuesta ^I; MsC. Héctor I. Pimentel Benítez ^I; Dr. Arturo Conde Ramírez ^{II}

I Centro Provincial de Genética Médica de Camagüey. Camagüey, Cuba

II Hospital Pediátrico Universitario Eduardo Agramonte Piña. Camagüey, Cuba

RESUMEN

Fundamento: el estudio citogenético en linfocitos de sangre periférica es un medio diagnóstico muy solicitado por diferentes especialidades médicas, es utilizado ampliamente para diagnosticar diferentes cromosomopatías entre las cuales revisten un gran interés las relacionadas con las características sexuales del paciente.

Objetivo: exponer los resultados de diecisiete años de trabajo (1989-2006) del Laboratorio de Citogenética de Camagüey, sobre las gonosomopatías de los cromosomas sexuales diagnosticadas.

Método: se realizó un análisis descriptivo de los datos del libro "Entrada y Salida de Muestras para Estudios Citogenéticas" del Laboratorio Provincial de Camagüey, entre los años 1989 y 2006, se revisaron los casos remitidos en dicho período con un diagnóstico presuntivo de gonosomopatía, los cuales fueron procesados y organizados en tablas por distribución de frecuencias.

Resultados: se hallaron 95 casos que mostraron diferentes desórdenes del desarrollo sexual, clasificados en los síndromes Turner, Klinefelter, Insensibilidad Androgénica, Feminización Testicular Incompleta, Tetraploidía del Cromosoma X, Digenesia Gonadal Mixta y Hermafroditismo.

Conclusiones: los que más afectan a la población son los síndromes Turner y Klinefelter, lo cual concuerda con lo que se reporta en la literatura.

DeSC: CROMOSOMAS SEXUALES; ANÁLISIS CITOGÉNICO; SÍNDROME DE TURNER; SÍNDROME DE RESISTENCIA ANDRIGÉNICA

ABSTRACT

Background: the cytogenetic study in lymphocytes of peripheral blood is a diagnostic medium very requested by different medical specialties, it is used thoroughly to diagnose different chromosomopathies which have a great interest those related with patient's sexual characteristics.

Objective: to expose the results of seventeen years of work of the Cytogenetic Laboratory of Camagüey, on gonosomopathies of the diagnosed sexual chromosomes.

Method: a descriptive analysis of data of the entrance and egress register of samples for cytogenetic studies of the Provincial laboratory of Camagüey was performed, between the years 1989 and 2006, the remitted cases were reviewed in this period with a presumptive diagnosis of gonosomopathy, which were processed and organized in tables by frequency distribution.

Results: ninety-five cases that showed different disorders of sexual development were found, classified in the Klinefelter and Turner's syndromes, androgenic insensibility, incomplete testicular feminization, tetraploidy of X chromosome, mixed gonadal digenesis and hermaphroditism.

Conclusions: those that most affect population are the Turner and Klinefelter's syndromes, which agree with what is reported in the literature.

DeSC: SEX CHROMOSOMES; CITOGENETIC ANALYSIS; TURNER SYNDROME; ANDROGEN INSENSITIVITY SYNDROME

INTRODUCCIÓN

El estudio citogenético en linfocitos de sangre periférica es solicitado por los servicios de Neonatología, Pediatría, Endocrinología, Ginecología y los especialistas de Genética Médica propiamente.

Sujetos de este estudio corresponden a recién nacidos, lactantes, preescolares y escolares con diagnósticos de síndrome de Down, múltiples malformaciones congénitas, síndrome dismórfico, ambigüedad genital, genopatía en estudio, retraso del desarrollo psicomotor, retraso mental, trastorno de aprendizaje, baja talla, trastornos del desarrollo puberal, amenorrea primaria e hipogonadismo.

El diagnóstico de anomalías cromosómicas asociadas con las características sexuales se enmarcan en un entorno social y clínico, por lo que es vital tomar esto en cuenta en el momento de brindar el asesoramiento genético. Son numerosas las cromosomopatías que provocan desórdenes en el desarrollo sexual del ser humano y que influyen en su fenotipo, las cuales pueden ser reconocidas o no, antes de la pubertad, pues se reflejan como defectos aislados o forman parte de síndromes más generalizados, entre los que no prevalece la recurrencia familiar.¹⁻³

Es evidente la gran utilidad de contar con este examen como apoyo a la clínica y principalmente como un aporte importante en el consejo genético, siendo el estudio citogenético fundamental al momento de aclarar el origen de la alteración del paciente.

En la medida que se hacen accesibles las diferentes técnicas citogenéticas,⁴ acuden más pacientes en busca de atención médica especializada.

Se consideró un objetivo exponer los resultados de 17 años de trabajo (1989-2006) del Laboratorio de Citogenética de Camagüey, sobre las gonosomopatías de los cromosomas sexuales diagnosticadas, cuyo resultado refleja un diagnóstico relacionado con estos desórdenes, lo cual proporciona una información de valor para los especialistas que indican estos estudios y muestra el impacto que producen en la población de la provincia.

MÉTODOS

Se realizó un análisis descriptivo de los datos del libro Entrada y salida de muestras para estudios citogenéticos del Laboratorio Provincial de Camagüey, entre los años 1989 y 2006. Se revisaron todos los casos remitidos en dicho período con un diagnóstico presuntivo de gonosomopatía.

Los datos que se procesaron fueron los diagnósticos en que aparecieron las cromosomopatías que generan desórdenes en el desarrollo sexual y su fórmula cromosómica.

El universo se constituyó por 288 pacientes, cuya indicación hacía sospechar una gonosomopatía. La muestra no probabilística la conformaron 95 pacientes, que

resultaron positivos al mostrar en su cariotipo hallazgos relacionados con los cromosomas sexuales.

El análisis cromosómico se realizó en metafases obtenidas del cultivo de linfocitos y bandas G como describen Verna y Babu 5 en muestras de sangre periférica a partir de 1ml de sangre total del paciente. Se cultivó en medio RPMI-1640 (Gibco-BRL) con el 10 % de suero fetal bovino (Gibco-BRL), y se utilizó la fitohemaglutinina (PHA) 0,04 mg/ml (Gibco-BRL) como agente mitogénico. Se incubaron durante 72h a 37 oC. Media hora antes se detuvo la división celular con colcemid (0,05mg/mL) para obtener las células en metafase. Se realizó tratamiento hipotónico con cloruro de potasio (0,074) por 30min a 37 oC.

La fijación se realizó con metanol-ácido acético (3:1). Después de tres fijaciones se extendió el material celular en láminas portaobjetos previamente humedecidas; se dejaron durante tres días a 37 oC para su deshidratación y se procedió al bandedo cromosómico con tratamiento previo de las láminas con la enzima tripsina a una concentración de 1:250 (Gibco) para la digestión del cromosoma. Por último, se tiñeron con colorante Giemsa al 10 %.

En cada caso se contaron 25 metafases. En presencia de mosaicismo, el número se incrementó a 50 como mínimo, informándose por el International System for Human Cytogenetic Nomenclature ISMCN (1995).⁵

Los datos obtenidos se organizaron en tablas para su análisis y discusión.

RESULTADOS

De los 288 casos remitidos, en 95 se encontraron gonosomopatías, 90 numéricas, entre ellas 39 mosaicos o sea dos líneas cromosómicas en un mismo paciente y cinco inversiones de sexo. Las aberraciones numéricas con sus mosaicos respectivos representan el 54,1 y el 41, 5 % de los casos diagnosticados y las inversiones del sexo un 4, 2 %. (Tabla 1)

Tabla 1. Frecuencia de Gonosomopatías

Diagnóstico	Cantidad	%
Numéricas	51	54,3
Numéricas mosaicos	39	41,5
Inversiones de sexo	5	4,2
Total	95	100

El Síndrome Turner 45X, es el más frecuente con 37 pacientes de este Síndrome y 28 mosaicos, 27 con cariotipo 45X/46XX, y una variante poco común del mismo de fórmula cromosómica 45X/46XY, le sigue en orden el Síndrome Klinefelter con 13 de fórmula cromosómica 47XXY y diez mosaicos, nueve 47XXY/46XY y una variante del Klinefelter, cuya fórmula cromosómica es de 48XXXXY.

Una paciente con un mosaico de tres líneas celulares y tetraploidía del cromosoma X cuyo cariotipo fue 46XX/47XXX/48XXXX.

En el caso de los pacientes con más de una X en su dotación genética se observó retraso mental.

Un paciente de fenotipo masculino con fórmula cromosómica de mosaico 46XY/46XX y otro con cariotipo 46XX.

Tres pacientes con cariotipo 46XY de fenotipo femenino, dos para estudiar su infertilidad y la tercera se masculinizó en la pubertad y acudió a consulta. (Tabla 2)

Tabla 2. Diagnóstico de Gonosomopatías

Tipo de gonosomopatías	Diagnóstico	Total
Numéricas	Síndrome de Turner	37
	Síndrome de Klinefelter	13
	Síndrome Turner Mosaico	27
	Síndrome Klinefelter Mosaico	10
	Variante de Síndrome Turner	1
	Variante de Síndrome Klinefelter	1
	Síndrome Tetraploidía del X Mosaico	1
Inversiones del sexo	Síndrome de Insensibilidad Androgénica	2
	Feminización Testicular Incompleta	1
	Digenesia Gonadal Mixta	1
	Hermafroditismo	1
Total de casos		95

DISCUSIÓN

La positividad de 95 pacientes de un total de 288 estudiados constituye un porcentaje de 32,5 y las que más afectan a la población son las aberraciones numéricas del Síndrome Turner y Klinefelter coincidiendo con lo que se reporta en la bibliografía, ^{1, 3} con sus respectivos casos de mosaicismo cromosómico y variantes poco comunes, en segundo lugar los casos en que era necesario obtener

la información sobre el sexo cromosómico que son menos frecuentes pero forman parte de esta muestra.⁶

En el caso del Turner, que es el que con mayor frecuencia se manifiesta,^{6,7} se halló un mosaico 45X/46XY, con genitales ambiguos, esta situación se produce por una inactivación del cromosoma y en la línea celular normal, lo cual se corresponde con casos anteriormente reportados como una variante poco común de este síndrome.^{8,9}

Existe la posibilidad que dentro del resto de las pacientes con cariotipo aparentemente normal, pero que mostraban algunos estigmas, se hayan producido deleciones de un cromosoma X o mosaicismos, que den lugar a que sea indicado el estudio y que sin embargo, no hayan sido detectados en el primer caso por el poder de resolución del Laboratorio y en el segundo por una baja frecuencia de la línea aberrada. Una de las pacientes portadora de un mosaicismo turneriano, acudió a consulta debido a la pérdida de un embarazo al presentar un feto malformado con higroma quístico del cuello lo cual es una de las consecuencias que puede provocar esta cromosomopatía, fue el único caso con este historial, de los mosaicos estudiados.⁹

Los pacientes diagnosticados como Klinefelter, que siguen en orden de frecuencia, son 23 en total, de diferentes edades, sin embargo, no se corresponde con lo que se reporta en la literatura que hasta un 20 % de los hombres infértiles son por esta causa y que se encuentra en uno por cada 800 nacimientos de varones, es posible que en la población se encuentren otras personas con esta cromosomopatía pero que no acuden a consulta.^{10,11}

El caso del paciente con fórmula cromosómica 48XXXY, que presenta retraso mental, sinostosis radioulnar y otras anomalías óseas, es considerado como una variante del Klinefelter, se llevó a consulta ya mayor de edad y todas las características se ajustan a lo reportado anteriormente.¹³⁻¹⁵

El mosaico 46XX/47XXX/48XXXX entre las cromosomopatías halladas posee un amplio espectro de variabilidad en su fenotipo 16 de las pacientes estudiadas fue la única que presentó retraso mental, el cual no se manifiesta con un mayor grado por ser portadora de tres líneas celulares, entre ellas una normal, la que se observó en mayor por ciento.

El hallazgo de dos casos de fenotipo femenino, con amenorrea e infertilidad y cariotipo 46XY indica la presencia del Síndrome de Insensibilidad Androgénica,^{1,7,16} estas pacientes por regla general acuden a consulta por amenorrea primaria y el resultado da una pauta al especialista de la conducta a seguir.

Las características observadas en la paciente masculinizada en la pubertad y cariotipo 46XY, sugieren la presencia del Síndrome de Feminización Testicular Incompleta, tal y como se describe en la literatura.^{4, 16, 17}

Por último, de los pacientes con fenotipo masculino, un mosaico 46XY/46XX se considera digenesia gonadal mixta y el caso con resultado de 46XX, una variante de hermafroditismo, estos pacientes acudieron a la consulta por infertilidad.^{2, 16, 17}

Como aspecto de interés a valorar se debe consignar la coincidencia de nuestros resultados con los de Quesada, et al,⁷ donde la muestra es mucho mayor (656), la positividad es de 32, 7 % y las gonosomopatías diagnosticadas, se comportan de manera semejante a los resultados del Laboratorio de Camagüey, así como Kim SS³ y Estay F¹⁸ en Korea y Chile respectivamente.

Se puede afirmar que la positividad de un 32, 5 %, de los casos estudiados, justifica plenamente la importancia de divulgar estos resultados, y es conveniente que gracias a la extensión de la Genética Comunitaria a toda nuestra sociedad, sean incluidos estos casos en los estudios de la población, para detectar la presencia de los desórdenes en el desarrollo sexual lo más tempranamente posible.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jabbar S. Frequency of primary amenorrhea due to chromosomal aberration. *J Coll Physicians Surg Pak* 2004;14(6):329-32.
2. Jaubert F, Nihoul-Fekete C, Lortat-Jacob S, Josso N, Fellous M. Hermaphroditism pathology. *Rom J Morphol Embryol* 2004;45:41-51.
3. Kim SS, Jung SC, Kim HJ, Moon HR, Lee JS. Chromosome abnormalities in a referred population for suspected chromosomal aberrations: a report of 4117 cases. *J Korean Med Sci* 1999;14(4):373-6.
4. Mckusick VA. Mendelian inheritance in man. Catalogs of autosomal dominant, autosomal recessive and X linked phenotypes. London: Johns Hopkins University; 2005.
5. Verna RS, Babu E. Human Chromosomes. Principles and techniques. 2da ed. New York: Mosby; 1995.
6. Mitelman F, Karger B. International System for Human Cytogenetic Nomenclature. *Lancet* 1995;23(1):2341-52.
7. Quesada D, Bello AP, González F, Cabrera R. Frecuencia de aberraciones cromosómicas en sujetos con gonosomopatías. Experiencia en 19 años de trabajo. *Rev Cubana Endocrinol* 2004;15(2):34-44.
8. Bondy CA. Turner Síndrome. *Horm Res* 2008;71(1):23-34.

9. Orejas E, Gaztelu L, Estévez MS, Cos-Gayón MA, Blanco M, Castellanos R. Low stature in males with normal phenotype and 45,X/46,XY mosaicism. *An Pediatr(Barc)* 2008;68(2):140-2.
10. Howarth ES, Draper ES, Budd JL, Konje JC, Clarke M, Kurinczuk JJ. Population-based study of the outcome following the prenatal diagnosis of cystic hygroma. *Prenat Diagn* 2005;25(4):286-91.
11. Morris JK, Alberman E, Scott C, Jacobs P. Is the prevalence of Klinefelter syndrome increasing?. *European J Hum Gen* 2008;16:163-170.
12. Orstavik KH. Genetic causes of male infertility. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2008;128(3):324-6.
13. Farhan Q, Geetha T. Case Report:49, XXXXY Syndrome and Revision. *Ophthal Physiol Opt* 2007;27:500-50.
14. Chong G, Martín C. Síndrome 48 XXXY. Presentación de un caso. *Rev Arch Méd Camaguey* 2010;14(1):45-52.
15. Artiñola GS, Borrego M. Síndrome 48 XXX. Estudio de una niña desde el nacimiento hasta la edad de seis años. *Rev Española Pediatr* 1994;44(6):599-602.
16. Hughes IA. Disorders of sex development: a new definition and classification. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008;22(1):119-34.
17. Nordenström A, Nordenskjöld A, Frisén L, Wedell A, Ritzén M. Boy or girl- don't ever guess! Diagnosis and treatment of sex differentiation disorders. *Lakartidningen* 2008;105(9):629-33.
18. Andrés Estay F, Roxana Parra I, Hugo Benítez C. Alteraciones Cromosómicas en linfocitos de sangre periférica. Research Report. *Rev Chilena de Pediatr* 2007;78(4):363-8.

Recibido: 10 de diciembre de 2008

Aprobado: 6 de octubre de 2010

Lic. Nelson H. Martín Cuesta. Licenciado en Ciencias Biológicas. Profesor Instructor. Centro Provincial de Genética Médica de Camagüey. Camagüey, Cuba *E-mail:* mcnelson@finlay.cmw.sld.cu