

Frecuencias de reordenamientos cromosómicos estructurales acorde a las indicaciones para estudios citogenéticos prenatales y postnatales.

Structural chromosomal reordering frequencies following the recommendations for prenatal and postnatal cytogenetic studies

Olga Luisa Quiñones Maza,^I Jorge Quintana Aguilar,^{II} Luis Alberto Méndez Rosado,^{III} Anduriña Barrios Mesa,^{IV} Ursulina Suárez Mayedo,^V Minerva García,^V Marilyn del Sol.^V

Resumen

Las aberraciones cromosómicas estructurales son de gran importancia por el riesgo que presentan los portadores de tener descendencia con reordenamientos desbalanceados; sin embargo, no han sido suficientemente estudiadas. Se describe la frecuencia de las aberraciones estructurales acorde al motivo de indicación por el cual fue remitido el caso al laboratorio. Se utilizó la información contenida en los registros de los laboratorios de Citogenética de los Centros de Genética Médica Nacional y Provincial de Ciudad de La Habana; los datos se recogieron manualmente en una base de datos en Excel. En 23.403 diagnósticos citogenéticos realizados (72,4% de estudios prenatales y 27,6% de estudios postnatales) se identificaron 249 aberraciones cromosómicas estructurales para una frecuencia del 1,1%. La mayoría se presentó en los estudios postnatales (59,4%). Las mayores frecuencias de aberraciones estructurales se detectaron en los casos con el motivo de indicación familiares de portadores (48,6%) y padre portador de reordenamiento cromosómico estructural (40,0%); mientras que la indicación trastornos reproductivos (0,8%), fue menor a las reportadas por la literatura. Las indicaciones de estudios citogenéticos prenatales de padre portador de reordenamiento cromosómico estructural y de hallazgos ultrasonográficos con malformaciones congénitas asociadas a cromosomopatía tuvieron las mayores frecuencias de detección de anomalías cromosómicas estructurales desbalanceadas.

Palabras clave: Reordenamientos cromosómicos estructurales, estudios citogenéticos prenatales y postnatales.

Abstract

Structural chromosomal aberrations are of great importance due to the risk for carriers to have offspring with unbalanced reordering and nevertheless, they have not been studied in depth. In this paper the frequency of structural aberrations is described following the indication of why the case was sent to the laboratory. The source of information was the data from the registers from Cytogenetics Laboratories of the National Medical Genetics Center and the corresponding provincial one in Havana City and data were acquired manually from an Excel database. From the 23.403 cytogenetic diagnoses carried out (72,4% for prenatal studies and 27,6% for postnatal studies) 249 aberrations were identified for a frequency value equal to 1,1%, the majority of them diagnosed in postnatal studies (59,4%). The largest frequencies of structural aberrations were detected in the cases of carriers relatives (48,6%) and father carrier of structural chromosomal reordering (40,0%); while in the case of reproductive disorders (0,8%), they were less than the values reported in the literature. The indications of prenatal cytogenetic studies for the case of a father, carrier of structural chromosomal reordering and the case of ultrasonographic findings with congenital malformations associated to chromosomopathy showed the highest frequencies of structural unbalanced chromosomal anomalies.

Keywords: Structural chromosomal reordering, prenatal and postnatal cytogenetic studies.

^I Máster en Ciencia en Genética Médica. Investigadora Agregado. Centro Provincial de Genética Médica. Ciudad de La Habana, Cuba. Email: olgaq@infomed.sld.cu

^{II} Especialista de 2do. Grado en Genética Clínica. Profesor Auxiliar. Servicio de Genética Médica. Municipio Playa. Ciudad de La Habana, Cuba.

^{III} Doctor en Ciencias de la Salud. Investigador auxiliar. Profesor Asistente. Centro Nacional de Genética Médica. Ciudad de La Habana, Cuba.

^{IV} Máster en Ciencias en Genética Médica. Investigadora Agregado. Centro Nacional de Genética Médica. Ciudad de La Habana, Cuba.

^V Técnicos en laboratorio. Centro Nacional de Genética Médica. Ciudad de La Habana, Cuba.

Introducción

Las anomalías cromosómicas están presentes en al menos el 10% de todos los espermatozoides y en el 25% de los oocitos maduros. Entre el 15% y el 20% de todos los embarazos no llega a término, porque concluyen en abortos espontáneos; de estos, el 50% presenta una alteración cromosómica. La incidencia de anomalías cromosómicas en embriones morfológicamente normales se sitúa alrededor del 20%. Estas observaciones indican que son causa de la mayoría de las pérdidas de las concepciones humanas.¹

Los reordenamientos cromosómicos estructurales tienen una frecuencia en recién nacidos de 2,4/1000, y dentro de ellos, las de mayor incidencia son las translocaciones recíprocas.²

En la población general, existe una incidencia de desbalances cromosómicos, incluyendo los reordenamientos estructurales, de 10 en 10.000 nacimientos. En los casos de reordenamientos equilibrados, la incidencia es de 30 por 10.000 nacimientos.^{1,3}

Dada la importancia que reviste el conocimiento de las aberraciones cromosómicas y de su repercusión clínica, se crea en los inicios de la década de 1980 el Programa Nacional de Diagnóstico, Manejo y Prevención de Enfermedades Genéticas y Defectos Congénitos en Cuba. Este incluye el subprograma relacionado con las Enfermedades Cromosómicas, que acumula más de 25 años de trabajo en el diagnóstico de anomalías cromosómicas, en estudios prenatales y postnatales en la población de riesgo definida para estas enfermedades.⁴ Varios estudios científicos y publicaciones,⁵⁻⁷ en este campo han sido realizados, sin embargo las aberraciones estructurales no han sido tratadas con amplitud.

Este trabajo presenta los hallazgos de alteraciones cromosómicas estructurales en la población de riesgo para dichas enfermedades. Se analizaron 23 403 diagnósticos prenatales y postnatales realizados durante 25 años de labor en Ciudad de La Habana, con el objetivo de determinar las frecuencias de anormalidades cromosómicas estructurales relacionadas con

los motivos de indicación en los diferentes tipos de estudios citogenéticos.

Métodos

Se realizó un análisis retrospectivo de los reordenamientos cromosómicos estructurales en el diagnóstico citogenético. Se utilizó la información disponible en los registros de los laboratorios de Citogenética del Centro Nacional de Genética Médica (CNGM) y del Centro Provincial de Genética de Ciudad de La Habana (CPGM) en el período comprendido entre enero de 1984 y diciembre de 2008. La información fue almacenada en una base de datos creada en Excel. Del primer laboratorio se recogieron los datos hasta junio del 2006, y del segundo, a partir de julio de 2006 hasta diciembre del 2008.

El procesamiento de las muestras, tanto de líquido amniótico para los estudios prenatales, como de sangre periférica para los estudios postnatales, fue realizado de acuerdo a los requerimientos establecidos y procedimientos estandarizados para cada tipo de muestra en los referidos laboratorios.

Se consideraron todos los casos en los que se obtuvo un diagnóstico citogenético. Se excluyeron las variantes cromosómicas normales como las inversiones de los cromosomas 9, Y y los polimorfismos de la heterocromatina de los cromosomas 1 y 16.

Resultados

Durante los 25 años estudiados (1984-2008) se realizó un total de 23403 diagnósticos cromosómicos (Tabla 1). Se identificaron 249 alteraciones cromosómicas estructurales.

Los portadores de los reordenamientos detectados se encontraron más frecuentemente en los estudios postnatales (59,4%), lo que está relacionado con las indicaciones y la mayor especificidad que se tuvo al evaluar los casos con fenotipos sugerentes de cromosomopatías o antecedentes familiares patológicos (Tabla 1).

Tabla 1. Distribución de los casos diagnosticados según las alteraciones cromosómicas estructurales y los tipos de estudios.

Tipos de estudios citogenéticos/ reordenamientos estructurales	Casos diagnosticados		Portadores reordenamientos estructurales		% Portadores diagnosticados
	No.	%	No.	%	
Prenatal	16 949	72,4	101	40,6	0,6
Postnatal	6 454	27,6	148	59,4	2,3
Total	23 403	100,0	249	100,0	1,1

Fuente: Registro de estudios cromosómicos de los laboratorios de Citogenética de los centros Nacional de Genética Médica y Provincial de Genética Médica de Ciudad de La Habana.

La frecuencia general de portadores de reordenamientos cromosómicos estructurales en la población de riesgo estudiada fue de 1,1%, lo que determinó una ocurrencia de 1 en 94.

Al comparar las frecuencias totales de portadores según los diferentes tipos de estudios, se observó que, en los estudios prenatales la frecuencia fue de 0,6%; esto representó una ocurrencia de 1 en 168 pacientes diagnosticados. Por otra parte, la frecuencia para los análisis postnatales fue del 2,3%, lo que representó una incidencia de 1 en 44 pacientes estudiados.

En la Tabla 2 se muestra la relación entre los motivos

de indicación prenatales y la detección de portadores de reordenamientos cromosómicos estructurales. Al analizar las frecuencias de los motivos de indicación se observó que el de avanzada edad gestacional (AEM) fue el más estudiado para un 75,8%, seguida de la de *Antecedentes familiares* con un 12,6%; mientras que la indicación de *Padre portador de un reordenamiento cromosómico estructural* fue menos frecuente, con un 0,4%.

La frecuencia total de portadores de reordenamientos estructurales para el estudio prenatal fue del 0,6%.

Tabla 2. Reordenamientos cromosómicos estructurales según los motivos de indicaciones para estudios prenatales.

Indicaciones/reordenamientos cromosómicos estructurales	Casos diagnosticados		Portadores reordenamientos estructurales		% Portadores diagnosticados
	No.	%	No.	%	
Avanzada edad materna (AEM)	12 850	75,8	55	54,5	0,4
RIESGO GENÉTICO					
Antecedentes familiares patológicos	2 142	12,6	11	10,9	0,5
Hallazgos ultrasonográficos	452	2,7	8	7,9	1,8
Padre portador de un reordenamiento estructural	60	0,4	24	23,8	40,0
Otras	1 425	8,4	3	2,9	0,2
Total	16 949	100,0	101	100,0	0,6

Fuente: Registro de estudios cromosómicos de los laboratorios de Citogenética de los centros Nacional de Genética Médica y Provincial de Genética Médica de Ciudad de La Habana.

Se analizó la frecuencia de detección según los motivos de indicaciones y se demostró que la mayor positividad fue observada en la de *Padre portador* con el 40,0%, seguida de la de *Hallazgos ultrasonográficos prenatales* con el 1,8%. Sin embargo, en las indicaciones más frecuentemente estudiadas como la de AEM y la de *Antecedentes familiares*, los reordenamientos estructurales sólo representaron el 0,4% y 0,5% respectivamente.

La indicación de *Padre portador* mostró que del 40,0% de nuevos portadores detectados prenatalmente, 1 de cada 6 fueron desbalanceados (Tabla 3) para una frecuencia de 16,7%, lo que representó una incidencia de 1 portador desbalanceado cromosómicamente por cada 15 portadores estudiados prenatalmente. Esta es

la mayor incidencia de desbalances cromosómicos en el estudio.

Tabla 3. Anomalías estructurales desbalanceadas en la indicación de *Padre portador*

Reordenamientos desbalanceados	
Tranlocaciones recíprocas	No.
+der (3), t(3;8)(p21;p23.3)	1
+ der(9),t(9;10)(p24;q22)	1
Traslocaciones Robertsonianas	No.
+der(14;21)(q10;q10),+21	2
Total	4

En el motivo de estudio *Hallazgos ultrasonográficos prenatales* (Tabla 4), el 100% de las alteraciones estructurales identificadas fueron cromosómicamente desbalanceadas. Esta fue la segunda mayor cifra de incidencia de detección de desbalances en el estudio, con 1 portador estructural desbalanceado por cada 57 estudios prenatales indicados.

Las embarazadas, en las cuales se detectaron las alteraciones cromosómicas, tenían edades menores a los 37 años, en un rango que osciló entre 27 a 36 años; estos síndromes malformativos fueron identificados en el 87,5% (7 de cada 8) a partir de 1999, en los últimos 11 años.

Tabla 4. Anomalías cromosómicas estructurales detectados en la indicación *Hallazgos ultrasonográficos prenatales*.

Reordenamiento estructural desbalanceado / portadores	Edad materna	Año diagnóstico	No. portadores
- del(5)(p14)	31	2003	1
- del(8)(p23.3)	36	1991	1
- r(13)(p11q34)	32	2008	1
- t(9;11)(p?;q?), +der(9)t(9;11)	27	2002	1
- der(13;13)(q10;q10),+13	33	1999	2
- der(13;14)(q10;q10),+13	34	2000	1
- der(14;21)(q10;q10),+21	31	2004	1
- der(14;21)(q10;q10),+21	34	1999	1
Total			8

En los estudios postnatales (Tabla 5), del total de alteraciones cromosómicas estructurales encontradas, el 36,5% fue detectado en pacientes estudiados con el motivo de indicación de *Familiares de portadores de reordenamientos estructurales*,

seguido por el de *Diagnóstico prenatal citogenético* para un 25,7%. En la indicación *Otras* se detectó el menor número de anomalías estructurales, lo que representa un 0,7%.

Tabla 5. Reordenamientos cromosómicos estructurales según los motivos de indicaciones para estudios postnatales.

Indicaciones/ reordenamientos cromosómicos estructurales	Casos diagnosticados		Portadores reordenamientos estructurales		% Portadores/ diagnosticados
	No.	%	No.	%	
Trastornos reproductivos	3820	59,2	32	21,6	0,8
Hijo previo malformado	785	12,2	4	2,7	0,5
Antecedentes familiares de cromosomopatías	771	11,9	6	4,1	0,8
Diagnóstico prenatal citogenético	361	5,6	38	25,7	10,5
Confirmación o exclusión	146	2,3	3	2,0	2,1
Familiares de portadores de reordenamientos estructurales	111	1,7	54	36,5	48,6
Anormalidad sexual o del desarrollo	46	0,7	3	2,0	6,5
Discapacidad mental o retardo del desarrollo	31	0,5	7	4,7	22,6
Otras	383	5,9	1	0,7	0,3
Total	6 454	100,0	148	100,0	2,3

Fuente: Registros de estudios cromosómicos de los laboratorios de Citogenética de los centros Nacional de Genética Médica y Provincial de Genética Médica de Ciudad de La Habana.

La frecuencia total de portadores de reordenamientos estructurales para el estudio postnatal fue de 2,3%. El mayor número de portadores diagnosticados con aberraciones estructurales en relación a los motivos de los estudios citogenéticos se observó en el de *Familiares de portadores de reordenamientos estructurales* con el 48,6%, seguido de los estudios por *Discapacidad mental o retardo del desarrollo* con el 22,6%. Sin embargo, en las indicaciones más frecuentemente estudiadas como la de *Trastornos reproductivos* e *Hijo previo malformado*, los reordenamientos estructurales sólo representaron el 0,8% y el 0,5% respectivamente.

Discusión

En la literatura consultada se puede apreciar que es infrecuente la comparación de estudios pre y postnatales dentro de un mismo artículo. Generalmente, las publicaciones se refieren de forma individual a uno u otro estudio. De igual modo sucede con referencia a los distintos tipos de tejidos para obtener el cariotipo, por ejemplo: médula ósea, linfocitos de sangre periférica y cultivo de piel, entre otros. Sin embargo, un trabajo publicado por Velásquez y colaboradores, que recopila a 4 358 pacientes en 15 años, hace referencia a sólo un 6,1% de estudios prenatales por líquido amniótico y mayoritariamente análisis mediante cultivos de sangre periférica (46,7%).^{8,9}

En Cuba el comportamiento es diferente debido a que la política de salud está dirigida a la aplicación de un programa de prevención de enfermedades genéticas a nivel de la población para la detección precoz de anomalías cromosómicas, que se basa fundamentalmente en los estudios prenatales no restringidos a la avanzada edad materna (≥ 37 años).⁴⁻⁸

Los valores de frecuencia de portadores en los diagnósticos postnatales (59,4%) concuerdan con las cifras obtenidas por el estudio de Caron L y Prieto-Carrasquero M, que reportan valores entre 40,0 % y 65,0%,^{10,11} mientras que, los diagnósticos prenatales (Tabla 1) no coinciden por ser menores (40,6%) en frecuencia a los reportados en la literatura consultada, donde se reportan en un rango entre 65% y 74,5%.¹⁰⁻¹²

Los estudios cromosómicos postnatales constituyen la fuente principal de detección de portadores de reordenamientos estructurales.

Las frecuencias totales de portadores según los diferentes tipos de estudios, en los análisis prenatales (0,6%), coinciden con lo reportado por la literatura consultada, que plantea que los valores de frecuencia oscilan entre 0,28% y 1,3%.^{5,6,13-15} El rango es pequeño debido a que el propósito fundamental de estos, es la detección de anomalías numéricas, las que son más

frecuentes. Los resultados en estudios postnatales (2,3%) concuerdan con los valores reportados, que fluctúan entre 2,1% y 17,0%.^{9,12} En estos el rango es mayor debido a la especificidad de las indicaciones. Los resultados de los estudios postnatales estuvieron cercanos a los más bajos valores de frecuencia reportadas.

La frecuencia general de portadores de reordenamientos cromosómicos estructurales en la población de riesgo estudiada representa de 6 a 53 veces, más que la observada en la población general, donde la frecuencia de varios reordenamientos, varía entre 1/625 y 1/5000, como reporta Milunsky A.¹⁶

Las frecuencias de los motivos de indicaciones para estudios prenatales (Tabla 2), concuerdan con lo reportado por la literatura consultada, donde la frecuencia de indicación para la *AEM* (75,8%), se halla entre 39,0% y 87,0%.^{5,6,10,14} Igual comportamiento tuvo el motivo de indicación de *Antecedentes familiares* (10,9%), que se describe con frecuencias entre 7,7% y 12,8%.^{10,17,18} No sucede lo mismo para la indicación de *Padre portador*, que resultó ligeramente menor (0,4%) a las más bajas descritas en varios trabajos publicados. Por ejemplo, en estudios realizados por Milunsky se plantea que la frecuencia de este motivo de estudio generalmente tiene proporciones por debajo al 5%; sin embargo, otras literaturas consultadas reportan frecuencias más bajas entre 0,52% y 1,2%.^{5,6,10,16-18}

Al comparar la frecuencia de detección según los motivos de indicaciones, se observó que el porcentaje de reordenamientos cromosómicos en la indicación de *Padre portador* coincide con el 40,0% reportado por varios autores.^{5,6,18} Es evidente que este motivo de indicación fue el de mayor porcentaje de positividad de reordenamientos estructurales, aunque fue el estudio que se indicó con menor frecuencia.

Este valor confirma la importancia y necesidad de detectar un mayor número de portadores a través de la extensión del estudio a la familia de los mismos para posteriormente ofrecerles asesoramiento genético y diagnóstico prenatal.

El porcentaje de portadores diagnosticados con aberraciones estructurales en relación con la indicación *Hallazgos ultrasonográficos* fue la segunda con menor número de casos remitidos al laboratorio (2,7%) y aportó un porcentaje más alto que el resto de las indicaciones en estudios prenatales (1,8%). La frecuencia en el estudio fue mayor al 0,63% reportado por Gaudry P.¹⁹

Son pocos los reportes encontrados en cuanto a las alteraciones cromosómicas estructurales en esta indicación, porque la mayoría de los autores publican frecuencias relacionadas con la detección de anomalías

numéricas, que son las más frecuentes.^{19,20}

Otros resultados interesantes de esta indicación, se observaron al analizar las edades de las embarazadas (27-36 años) en las cuales se detectaron las anomalías desbalanceadas. Las alteraciones cromosómicas fueron identificadas en mujeres cuyas edades no estuvieron comprendidas en las de riesgo para ser estudiadas por el programa. Por otra parte, se observó que en el 87,5% de los casos (7/8), la detección de los desbalances cromosómicos se realizó a partir del año 1999. Esto evidenció un mejoramiento del equipamiento para realizar las ecografías, unido a un incremento en la experiencia de los profesionales de la especialidad; así como un acercamiento de los servicios ultrasonográficos a la atención primaria de salud como parte de las estrategias de la genética comunitaria, con la implementación de pesquijajes del primer y segundo trimestre a toda la población de embarazadas.

Los hallazgos ultrasonográficos encontrados en estos portadores desbalanceados de alteraciones estructurales fueron identificados debido a que están involucrados cromosomas autosómicos completos, típico en las translocaciones Robertsonianas, los cuales se comportaron clínicamente como lo hacen las aberraciones numéricas más comunes, lo cual pudiera explicar la frecuencia elevada encontrada en este grupo de riesgo.

La frecuencia de portadores de anomalías estructurales para la indicación de *AEM* (0,4%), coincidió con el rango de 0,4% a 0,5%, reportado por la literatura consultada.^{15,18} En el estudio realizado por Forabosco y cols se sugiere que la incidencia de estas anomalías estructurales no está influenciada significativamente por la edad materna.²¹

La indicación *Trastornos reproductivos* (59,2%) fue el estudio más frecuente en el presente trabajo, lo que concuerda con la literatura consultada, aunque se obtuvieron valores mayores a los reportados, que oscilan entre 20,0% y 46,6%.^{9,11} Esto sugiere que la indicación del estudio citogenético en estos casos no ha tenido la especificidad necesaria, y se deben descartar previamente otras causas más frecuentes como las ginecológicas y endocrinas.

Por otra parte, en la indicación de *Hijo previo malformado*, las cifras obtenidas coinciden con las descritas

en los artículos revisados, en rangos de frecuencias entre 9,2% y 16,6%.^{9,11} En la indicación de *Discapacidad mental o retardo del desarrollo* la frecuencia fue menor a las referidas por otros autores, que reportan valores entre 9,6% y 66,6%.^{9,11,22}

Al comparar los resultados de las frecuencias de los reordenamientos cromosómicos por indicación, se observó que en la indicación *Familiares de portadores*, a pesar de constituir el 1,7% del total, representó el 48,6% de los portadores diagnosticados, lo que coincide con lo reportado por varios autores.^{9,11,22} Esto significó que aproximadamente por cada 2 familiares de portadores estudiados, se detectó a un nuevo individuo con reordenamientos cromosómicos estructurales dentro de la misma familia.

La frecuencia de portadores de anomalías estructurales para la indicación de *Trastornos reproductivos* (0,8%), fue menor que las reportadas por varios autores que plantean cifras entre 1,7% y 11,5%.^{9,17,23} Los pacientes agrupados en esta variable fueron fundamentalmente los casos con pérdidas fetales recurrentes (85,5%).

El rendimiento de un laboratorio de citogenética, medido en términos de porcentajes de detección de anomalías cromosómicas, con respecto al total de estudios realizados, varía de acuerdo al tipo de paciente estudiado y a los criterios de selección para ser investigados. Como queda demostrado en el estudio, es necesario analizar siempre la correcta aplicación de los criterios de selección para estas investigaciones y optimizar, así, recursos humanos y materiales.³

El diagnóstico citogenético no está exento del análisis de la utilización del método clínico tan necesario en nuestros días, en contra del exceso de exámenes complementarios y pruebas diagnósticas invasivas o no.

Agradecimientos:

A todos los trabajadores de los laboratorios de Citogenética de todas las etapas, de los Centros Nacional de Genética y Provincial de Genética de Ciudad de La Habana, que con gran desempeño y dedicación contribuyeron con los diagnósticos cromosómicos. A los especialistas de Genética Clínica y Másteres en Asesoramiento Genético en Ciudad de La Habana.

Referencias Bibliográficas

- 1- Emery and Rimoin's. Principles and Practice of Medical Genetics. Fourth edition. Churchill Livingstone; 2002
- 2- Modern Genetic Analysis: <http://www.whfreeman.com/newcatalog> Revisado Julio-Agosto 2010.
- 3- Moreno García FJ, Fernández Martínez E, Barreiro Miranda. Repercusión clínica de las anomalías cromosómicas. An Pediat (Barc). 2004; 61:236-41.
- 4- Heredero L. Comprehensive national genetic program in a developing country: Cuba. Birth Defects Origin Art Ser. 1992;28(3):52-7.

- 5- Menéndez F, Casaña H, Quintana J, Quiñones O, Méndez LA, Nazabal I and et.al. Cytogenetic Prenatal Diagnosis in Havana, Cuba. *Am J Hum Genet.* 1987;41:3 (Suplement).
- 6- Quintana AJ, Quiñones MO, Méndez RL, Lavista MG, Gómez GM, Dieppa PN. Resultados del diagnóstico Prenatal Citogenético en las provincias occidentales de Cuba, 1984-1998. *Rev Cub Gen Hum.* 1999; 1(3):2-8.
- 7- Méndez Rosado LA, Hernández Pérez G, Palencia Céspedes D, Quiñones Maza O, Barrios Martínez A, Suárez Mayedo U. Mosaicismo de aberraciones estructurales, incidencia y repercusión prenatal. *Rev Cub Gen Comunit.* 2007;1 (1):34-6.
- 8- ISCN: An international system for human cytogenetic nomenclature; Mitelman F(ed): Basel: S Karger; 1995.
- 9- Be C, Velásquez P, Youlton R. Laboratorio de Citogenética: experiencia de 15 años. *Rev Med Chile.* 2001; 10 (1):317-22.
- 10- Caron L, Tihy F, Dallaire L. Frequencies of chromosomal abnormalities at amniocentesis: over 20 years of cytogenetic analyses in one laboratory. *Am J Med Genet.* 1999 Jan; 82(2):149-54.
- 11- Prieto-Carrasquero M, Rojas-Atencio A, González S, Pineda-Del Villar L, Soto M, Quintero M. Clinical experience with balanced reciprocal translocation. *Genet Couns.* 1995;6(4):349-54.
- 12- Hook EB, Schreinemachers DM, Wiley AM, Cross PK. Inherited structural cytogenetic abnormalities detected incidentally in fetus diagnosed prenatally: frequency, parental age associations, sex-ratio trends, and comparison with rates of mutants. *Am J Hum Genet.* 1984 March;36(2):422-43.
- 13- Peng HH, Chao AS, Wang TH, Chang SD. Prenatally diagnosed balanced chromosome rearrangements: eight years experience. *J Reprod. Med* 2006 Sep;51(9):699-703.
- 14- Karaoguz MY, Bal F, Yakut T, Ercelen NO, Ergun MA, Gokcen AB, and et.al. Cytogenetic results of amniocentesis materials: incidence of abnormal karyotypes in the Turkish collaborative study. *Genet Couns.* 2006; 17(2):219-30.
- 15- Han SH, An JW, Jeong GY, Yoon HR, Lee A, Yang YH, and et.al. Clinical and cytogenetic finding on 31, 615 mid-trimester amniocentesis. *Korea J Lab Med.* 2008 Oct; 28(5):378-85.
- 16- Milunsky A. Genetics disorders and the fetus: diagnosis, prevention and treatment. 4th edition. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1998.
- 17- Castro-Volio I, Ortiz-Morales F. Cariotipos fetales mediante amniocentesis y cordocentesis en Costa Rica. *Perinatal Reprod Hum.* 2004 Julio-Sept;16(3):187-98.
- 18- Pimentel HI, García AB, Martín NC, Alonso YB, Torres MP, Suárez LM. Diagnóstico Prenatal Citogenético en Camagüey. Resultados de 20 años. *Rev Cubana Genet Comunit.* 2008; 2(3):34-38.
- 19- Gaudry P, Lebbar A, Choiset A, Girards S, Lewin F, Tsatsaris V, and et.al. Is rapid aneuploidy screening used alone acceptable in prenatal diagnosis? An evaluation of the possible role of ultrasound examination. *Fetal Diagn Ther.* 2009 Jun;25(2):285-90.
- 20- Tamsel S, Ozbeks Demirpolat. Ultrasound evaluation of fetal chromosome disorders. *Diag Interv Radiol.* 2007;13(2):97-100.
- 21- Forabosco A, Percesepe A, and Santucci S. Incidence of non-age dependent chromosomal abnormalities: a population-based study on 88 965. *Eur J Hum Genet.* 2009 Jul;17(7):897-903.
- 22- Bache I, Hjorth M, Bugge M, Holstebro S, Hilden J, Schimidt L and et.al. Systematic re-examination of carriers of balanced reciprocal translocations: a strategy to search for candidate regions for common and complex diseases. *Eur J Hum Genet.* 2006;14: 410-17.
- 23- Quiñones O, Menéndez S, Hechevarría D, Sánchez M. Estudio citogenético en parejas con abortos espontáneos y pérdidas fetales a repetición. *Rev Cubana Obstet Ginecol.* 1991;17(2):120-6.