

## Las aneuploidías cromosómicas sexuales en la provincia Camagüey. Experiencia en 25 años de diagnóstico postnatal.

### Sexual chromosomal aneuploidies in the Camagüey province: 25 years experience of postnatal diagnosis.

*Osvaldo Pérez Estévez,<sup>I</sup> Edelsy Consuegra Montes de Oca,<sup>II</sup> Héctor Pimentel Benítez,<sup>III</sup> Nelson Martín Cuesta,<sup>IV</sup> Rosaralis Arrieta García.<sup>V</sup>*

#### Resumen

Entre las anomalías cromosómicas más comunes se encuentran las aneuploidías de cromosomas sexuales, en la actualidad el cariotipo en sangre periférica es la primera línea de estudio para la detección de estos problemas de salud. El objetivo de este trabajo fue describir los resultados del diagnóstico postnatal citogenético de aberraciones cromosómicas sexuales realizado en la provincia Camagüey durante 25 años de trabajo. Se realizó un estudio descriptivo transversal a partir de los resultados de los cariotipos en sangre periférica, las fórmulas cromosómicas obtenidas, el motivo de indicación de los mismos y la edad del diagnóstico. El universo incluyó a trescientos cincuenta pacientes que presentaron alguna alteración en su constitución cromosómica y la muestra se conformó con 108 pacientes que resultaron positivos para aberraciones cromosómicas sexuales. Los datos obtenidos fueron procesados, analizados y mostrados en gráficas y tablas. De las cromosomopatías descritas, el síndrome Turner y sus variedades fue el más representado, seguido por el síndrome Klinefelter; las indicaciones más frecuentes fueron hechas por signos clínicos de las mencionadas entidades y los diagnósticos fueron realizados fundamentalmente entre los 11 y 20 años de edad. En los últimos 4 años las aberraciones cromosómicas sexuales han disminuido su incidencia, no obstante, estas deben ser sospechadas en edades tempranas de la vida para poder mejorar la atención médica y con ella la calidad de vida de los pacientes afectados.

**Palabras clave:** Aneuploidías cromosómicas sexuales, diagnóstico postnatal.

#### Abstract

Aneuploidies of sex chromosomes are among the most common chromosomal anomalies and at present the peripheral blood karyotype is the first line of study for the detection of these health disorders. The objective of this work was to describe the results of the postnatal cytogenetic diagnosis of sexual chromosomal aberrations performed in the Camagüey province during 25 years of continuous work. A transversal descriptive study was performed beginning with peripheral blood karyotypes, the chromosomal formulas were determined, and the motives for the indication and diagnosis age were also considered. The universe included three hundred fifty patients presenting some alteration in their chromosomal constitution, while the sample was composed of 108 patients that turned out to be positive for sexual chromosomal aberrations. Resultant data were processed, analyzed and displayed in graphs and tables. Of the chromosomopathies already described, Turner's syndrome and its varieties was the more represented, followed by Klinefelter's syndrome; the most frequent indications were due to clinical signs of the mentioned entities and diagnoses were fundamentally carried out for patients between 11 and 20 years old. During the last 4 years sexual chromosomal aberrations have decreased their impact; nevertheless they must be suspected in early life stages in order to improve medical care and the quality of life of affected patients.

**Keywords:** Sexual chromosomal aneuploidies, postnatal diagnosis.

<sup>I</sup> Especialista de Primer Grado en Genética Clínica. Profesor Asistente. Centro Provincial de Genética Médica. Camagüey. Cuba. E-mail: [osvaldoestevez@infomed.sld.cu](mailto:osvaldoestevez@infomed.sld.cu).

<sup>II</sup> Máster en Ciencias en Asesoramiento Genético. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Profesor Instructor. Centro Municipal de Desarrollo de la Genética. Camagüey. Cuba.

<sup>III</sup> Máster en Ciencias en Genética Médica. Investigador Auxiliar. Profesor Auxiliar. Centro Provincial de Genética Médica. Camagüey. Cuba.

<sup>IV</sup> Citogenetista. Profesor Asistente. Centro Provincial de Genética Médica. Camagüey. Cuba.

<sup>V</sup> Especialista de Primer Grado en Genética Clínica. Máster en Ciencias en Atención al niño con discapacidad. Profesor Asistente. Investigador Agregado. Centro Provincial de Genética Médica. Camagüey. Cuba.

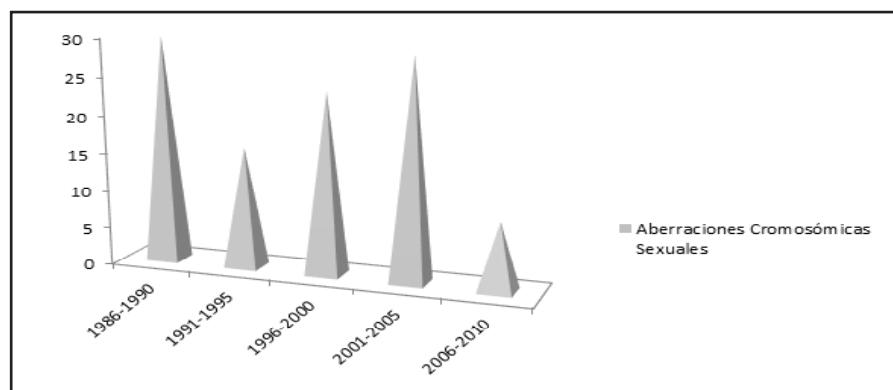
## Introducción

Las aberraciones cromosómicas son alteraciones constitucionales o adquiridas que pueden afectar el número de cromosomas de una especie o la estructura de los mismos. Están implicadas en la aparición de muchas enfermedades genéticas, siendo además una causa importante de retraso mental y de pérdidas gestacionales.<sup>1</sup> Se observan en el 0,5 % de los recién nacidos, en el 50 a 60 % de los abortos espontáneos del primer trimestre y el 20 % del segundo trimestre.<sup>2</sup> Las más frecuentes al nacimiento son las anomalías cromosómicas sexuales, para las que se estima una incidencia de 1 en 300-400 embarazos.<sup>3</sup>

Los individuos con anomalías cromosómicas sexuales tienen un riesgo incrementado de desarrollar problemas durante la etapa de maduración sexual y es en esta etapa en la que se realiza la mayoría de los diagnósticos, provocando sufrimiento personal y disfunción de la dinámica familiar.<sup>4</sup>

En la actualidad, a pesar de contar con herramientas diagnósticas moleculares, el cariotipo en sangre periférica sigue siendo la primera línea de estudio para detectar problemas cromosómicos. Este trabajo expone los resultados del diagnóstico postnatal citogenético en la provincia Camagüey, entre los años 1986-2010, con el objetivo de tener un acercamiento a la epidemiología de las aberraciones cromosómicas sexuales en la provincia, destinado fundamentalmente a conocer cuáles son las alteraciones cromosómicas sexuales que se presentan con mayor frecuencia, el motivo por el cual los pacientes son remitidos a la consulta de genética y las edades en las que se realiza el diagnóstico.

**Figura 1.** Aberraciones cromosómicas sexuales diagnosticadas según quinquenio. Provincia Camagüey. Periodo 1986-2010.



La tabla 1 presenta las aberraciones cromosómicas sexuales halladas en este estudio. El síndrome Turner resultó ser el más frecuente ( $n=76$ ) con sus variantes 45, X y el mosaicismo 45, X/46, XX que

## Métodos

Se realizó un estudio descriptivo transversal, teniendo en cuenta los resultados del diagnóstico postnatal citogenético de las aberraciones cromosómicas sexuales, realizado en Camagüey durante 25 años de trabajo. El diagnóstico se realizó en el Laboratorio de Citogenética del Centro Provincial de Genética Médica de Camagüey a partir de aproximadamente 5 mL de sangre heparinizada. En cada caso, se cultivaron 3 frascos como mínimo, se realizó bandeo cromosómico GTG de rutina y se analizaron como mínimo 20 metafases por caso. El universo de estudio estuvo constituido por 350 pacientes que presentaron alguna alteración en su constitución cromosómica y finalmente la muestra quedó conformada por 108 pacientes, con aberraciones cromosómicas sexuales. Se confeccionaron tablas y gráficos para la comprensión y presentación de los resultados. Se utilizaron estadígrafos descriptivos de porcentajes y promedios.

## Resultados

En el periodo que se describe se analizaron 350 casos con anomalías cromosómicas, de ellos 242 (69,14 %) presentaron una aberración autosómica y en 108 pacientes (30,86 %) se diagnosticaron aberraciones de los cromosomas sexuales.

En los periodos de 1986-1990 y 2001-2005 se diagnosticaron 30 y 29 anomalías para un 27,8 % y 26,9 % respectivamente. En el periodo 2006 - 2010 se confirmaron 9 casos para un 8,3 % (Figura 1).

representaron el 37,04 y el 32,41 % respectivamente. El síndrome Klinefelter constituyó el 26,85 %; de ellos 15 pacientes presentaban el cariotipo 47, XXY (13,89 %) y 13 fueron mosaico para este síndrome.

**Tabla 1.** Aberraciones cromosómicas sexuales diagnosticadas. Provincia Camagüey. Periodo 1986-2010.

Diagnóstico cromosómico	Número de casos	Porcentaje (%)
Síndrome Turner	76	70,37
Variantes		
45,X	40	37,04
45,X/46,XX	35	32,41
46,X i (X)(q10)/45,X	1	0,92
Síndrome Klinefelter	29	26,85
Variantes		
47,XXY	15	13,89
47,XXY/46XY	13	12,04
49,XXXXY	1	0,92
Otras variantes	3	2,76
48,XXXX/47,XXX/46,XX	1	0,92
+46,XY/46,XX	1	0,92
45,X/46,XY	1	0,92
Total	108	100

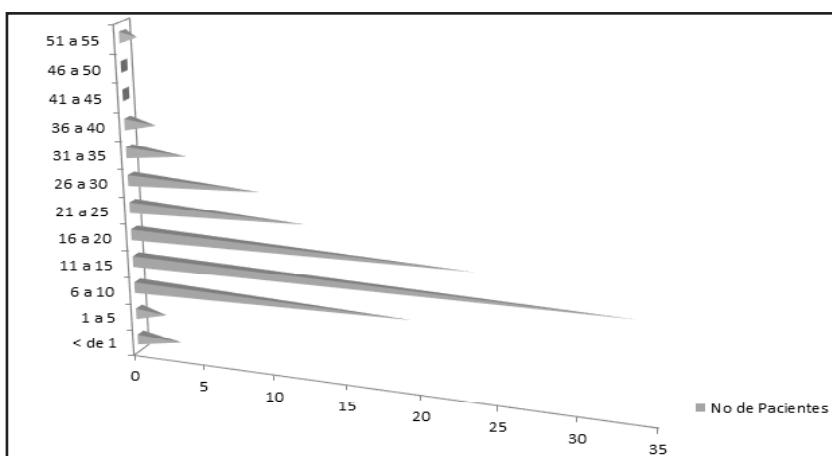
La tabla 2 muestra los principales motivos de indicación para el estudio cromosómico postnatal. La confirmación de síndromes genéticos, tales como el síndrome Turner o el de Klinefelter constituyeron los más frecuentes del total de indicaciones ( $n=46$  y  $n=18$  respectivamente). El retardo en el desarrollo sexual ocupó el segundo lugar en frecuencia para ambos sexos, el retraso mental constituyó un motivo

de indicación de baja frecuencia.

Finalmente, al analizar las edades en las cuales se realizó el diagnóstico con mayor frecuencia, se encontró un pico en las edades de 6 a 25 años, donde fue diagnosticado el 80,55 % de los casos ( $n=87$ ); incidieron en mayor medida los casos con edades comprendidas entre 11 y 15 años, seguida de los de 16 a 20 años. (Figura 2)

**Tabla 2.** Motivos de indicaciones de cariotipos. Provincia Camagüey. Periodo 1986-2010.

Sexo Femenino	Motivo de indicación					
	Nº	%	Masculino	Nº	%	Total
Signos clínicos S. Turner	46	59,0	Signos clínicos S. Klinefelter	18	60,0	
Retardo de desarrollo sexual	16	20,5	Retardo de desarrollo sexual	6	20,0	
Baja talla	15	19,2	Infertilidad	4	13,3	
Retraso mental ligero	1	1,3	Alta talla	2	6,7	
<b>Total</b>	<b>78</b>	<b>100</b>	<b>Total</b>	<b>30</b>	<b>100</b>	

**Figura 2.** Edad de diagnóstico de las aberraciones cromosómicas sexuales. Provincia Camagüey. Periodo 1986-2010.

## Discusión

Dentro del grupo de las enfermedades genéticas, las aberraciones cromosómicas tienen un papel relevante al presentarse aproximadamente en uno de cada 200 recién nacidos vivos, así como en el 5 al 10 % de las muertes perinatales, y ser responsables del 50 % de los abortos espontáneos tempranos.<sup>2,5,6</sup> Este trabajo refleja el comportamiento del diagnóstico de pacientes con gonosomopatías durante 25 años en la provincia Camagüey. La disminución de la incidencia de este tipo de aberración cromosómica en el último período, es un resultado que coincide con lo reportado por otros autores.<sup>7,8</sup> No obstante, no concuerdan con lo expresado por Riccaboni en el año 2008, el cual estudió el comportamiento de la infertilidad en Italia y reporta una alta incidencia de cromosomopatías de tipo sexual.<sup>9</sup> La disminución en la detección de enfermedades cromosómicas en etapa postnatal durante el último periodo de estudio, en la provincia, podría explicarse por la repercusión del Programa de diagnóstico prenatal citogenético, que ha tenido un realce a partir del año 2004, incrementando considerablemente el número de casos diagnosticados y consecuentemente la detección de muchas gonosomopatías en etapa prenatal.

Las fórmulas cromosómicas más comúnmente encontradas en el estudio fueron el síndrome Turner y sus variantes etiológicas, seguido del síndrome Klinefelter, situación que tiene coincidencia con lo planteado por Cortés-Gutiérrez en un trabajo realizado en México DF, donde el síndrome Turner fue el de mayor frecuencia entre las aberraciones sexuales.<sup>10</sup> Sin embargo, la mayoría de la literatura revisada plantea que el síndrome Turner es una anomalía de los cromosomas sexuales que afecta aproximadamente a una de cada 2 500 niñas y el síndrome Klinefelter aparece en uno de cada 600 a 800 niños.<sup>6,11-13</sup>

Los motivos de indicación de cariotipo fueron fundamentalmente los de signos clínicos de estos dos síndromes; en los casos diagnosticados, la mayoría presentaba más de una característica clínica de cada una de estas enfermedades, coincidiendo con la bibliografía revisada.<sup>13-15</sup> El retardo del desarrollo sexual fue el segundo motivo de indicación más frecuente, coincidente con lo reportado por Quesada y colaboradores, que plantea como criterio de exclusión de los síndromes, la carencia de esta característica clínica.<sup>5</sup>

Las niñas con síndrome Turner, por lo general, son estériles y no experimentan los cambios normales de

la pubertad a menos que se las trate con hormonas sexuales. Las niñas afectadas por este síndrome son de baja estatura, aunque el tratamiento con hormonas de crecimiento y sexuales puede ayudarles a aumentar su estatura. Algunas tienen otros problemas de salud, incluidos defectos de tipo cardíaco.

En el estudio, el retraso mental ligero no constituyó un signo clínico importante como forma de presentación de la enfermedad, coincidiendo con la literatura revisada que plantea que las pacientes afectadas por síndrome Turner, en su mayoría poseen inteligencia normal, aunque algunas tienen dificultades para las matemáticas y los conceptos espaciales.<sup>15</sup>

Los varones con síndrome Klinefelter suelen ser altos con una inteligencia normal, aunque son comunes las incapacidades de aprendizaje. En general, tienen problemas con el juicio y el control de los impulsos. De adultos, producen una cantidad inferior a la normal de la hormona masculina conocida como testosterona y no son fértiles.<sup>16-18</sup>

En el síndrome Klinefelter la alta talla fue signo clínico de menor motivo de indicación, ya que esta característica fenotípica única no constituye un signo importante en el diagnóstico de la enfermedad, concordando con Pandiyan y Goumy que afirman que además de la alta talla, los pacientes con la enfermedad presentan poco desarrollo de los caracteres sexuales masculinos, en cambio hay un leve desarrollo de algunos caracteres sexuales femeninos, debido a la baja producción de testosterona.<sup>16-18</sup>

Las anomalías relacionadas con los cromosomas X e Y pueden afectar el desarrollo sexual y producir infertilidad, anomalías en el crecimiento y, en algunos casos, problemas de conducta y aprendizaje. No obstante, la mayoría de las personas afectadas llevan una vida relativamente normal por lo que su diagnóstico se hace muy difícil y en ocasiones de manera tardía. El mayor número de diagnóstico obtenido en las edades de 11 a 15 años en nuestro estudio puede explicarse atendiendo a que en esta etapa de la pubertad ocurre el desarrollo pondoestatural y sexual, y pueden ser identificados sus retardos de modo más fácil.<sup>14,15</sup>

Las estrategias para la detección del riesgo genético a nivel poblacional confines preventivos, implementadas en el país desde el nivel de atención primaria de salud sobre la base del impetuoso desarrollo que la Genética Comunitaria ha alcanzado en el mismo, es a nuestro juicio la principal causa del incremento de la eficacia del diagnóstico cromosómico postnatal que se evidencia en los resultados.

## Referencias bibliográficas

1. Hernando C. Caracterización de anomalías cromosómicas en diagnóstico prenatal y postnatal mediante técnicas de citogenética molecular. [Tesis Doctoral]: España; 2005.
2. Gadner RJM, Sutherland GR, Shaffer LG. Basic Concepts. In: Chromosome abnormalities and genetic counseling. 4th ed. New York. Oxford University Press, Inc.; 2012.
3. Robinson A, Bender BG, Linden MG. Prenatal diagnosis of sex chromosome abnormalities. In: Milunsky A (ed) 1. Genetic disorders and the fetus, 3d ed. Johns Hopkins University Press; 1998:pp 211-239.
4. Lantigua A. Citogenética y Aberraciones Cromosómicas En Introducción a la Genética Médica. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2004. p65-103
5. Quesada M. Frecuencia de aberraciones cromosómicas en sujetos con gonosomopatías. Experiencia en 19 años de trabajo. Rev Cubana Endocrinol. 2004;15(2).
6. Stochholm K, Juul S, Juel K, Naeraa RW, Gravholt CH. Prevalence, incidence, diagnostic delay, and mortality in Turner syndrome. Clin Endocrinol Metab. 2006 Oct;91(10):3897-902.
7. Amory J, Anawalt B, Paulsen C, Brenner W. Klinefelter's Syndrome. Lancet. 2000; 356:333-35.
8. Clementini E, Palka C, Lezzi I, Stuppia L. Prevalence of chromosomal abnormalities in 2 078 infertile couples referred for assisted reproductive techniques. Hum Reprod. 2005;20(2): 437-42.
9. Riccaboni A, Lalatta F, Caliari H, Bonett S. Genetic screening in 2 710 infertile candidate couples for assisted reproductive techniques: results of application of Italian guidelines for the appropriate use of genetic test. Fert Steril. 2008; 89(4):800-8.
10. Cortés-Gutiérrez E I, Cerda-Flores R M, Dávila-Rodríguez M I, Hernández-Herrera R, Vargas-Villarreal J, Leal-Garza CH. Chromosomal abnormalities and polymorphisms in Mexicans men. Archives of Andrology. 2010;50:261-65.
11. Héctor Ignacio Pimentel Benítez, Aniorland García Borrego, Nelson Martín Cuesta, Yanelis Alonso Barba, Milagros Torres Palacios, Ursulina Suárez Mayedo. Diagnóstico prenatal citogenético en Camagüey. Resultados de 20 años. Rev Cubana Genet Comunit. 2008; 2(3): 34-38.
12. Parikh F, Madon P, Athalaye A, Naik N. Analysis of Male Factor Infertility. Int J of Hum Genet. 2009; Suppl.1:13.
13. Guttenbach M, Engel W, Schmid M. Analysis of structural and numerical chromosome abnormalities in sperm of normal men and carriers of constitutional chromosome aberrations. A Review. Hum Genet. 2007; 100:1-21.
14. Gekas J, Meens R, Gondry J, Mathieu M, Thepot F. Value of karyotyping women patients of couples referred for sterility. Gynecol Obstet Fertil. 2007; 31:66-69.
15. Bhasin M. Human Populations Cytogenetic: a Review. Int J Hum Genet. 2005; 5:83-152.
16. Bounduelle M, Van Assche E, Joris H. Prenatal testing in ICSI pregnancies: incidence of chromosomal anomalies in 1 586 karyotypes and relation to sperm parameters. Hum Reprod. 2008; 17:2600-14.
17. Pandiyan N, Jequier M. Mitotic chromosomal anomalies among 1 210 infertile men. Hum Reprod. 2006; 11(12):2604-8.
18. Krausz C, Giachini C. Genetic risk factors in male infertility. Arch Androl J Reprod Syst. 2007; 53:125-33.