

Aneuploidías y alteraciones estructurales en pacientes con enfermedades genéticas relacionadas con el cromosoma X.

Aneuploidies and structural alterations in patients with X-chromosome-related genetic diseases.

Anduriña Barrios Martínez,^I Luis A Méndez Rosado,^{II} Enny Morales Rodríguez,^{III} Nereida González García,^{IV} Marilyn del Sol González,^V Yanairis Medina Reyes,^{VI} Ursulina Suárez Mayedo.^{VII}

Resumen

Las anomalías cromosómicas sexuales son las más frecuentes al nacimiento, se estima que tienen una incidencia de 1 en 300-400 embarazos. Individuos con aberraciones cromosómicas sexuales presentan un amplio espectro en el fenotipo dependiendo del tamaño de la región del cromosoma que está involucrada en la aberración, los genes localizados en el punto de ruptura y alrededor del mismo. Este trabajo tiene como objetivo describir el hallazgo citogenético en pacientes con enfermedades genéticas asociadas a los cromosomas sexuales. Se realizaron 300 estudios cromosómicos en el Laboratorio de Citogenética del Centro Nacional de Genética Médica utilizando la microtécnica de cultivo de linfocitos con suero exógeno y bandas GTG, según técnicas estandarizadas en el laboratorio. Del total de casos estudiados, 81 (27 %) involucraron los cromosomas sexuales; de estos, 56 (18,6 %) pacientes tenían aberraciones numéricas y 25 (8,33 %) aberraciones estructurales. La aneuploidía 45,X en línea pura constituyó el 15 %, y en mosaico un 3,6 %. Las delecciones constituyeron la anomalía estructural más frecuente del cromosoma X.

Palabras clave: Aneuploidías, alteraciones estructurales, cromosoma X, enfermedades genéticas.

Abstract

Sexual chromosomal anomalies are the most frequent ones at birth, having an estimated incidence of 1 in 300 to 400 pregnancies. Individuals with sexual chromosomal alterations present a wide phenotype range depending on the chromosome region size involved in the aberration as well as the genes localized at and around the breaking point. This paper aims to describe the cytogenetic finding in patients with genetic diseases associated to sex chromosomes. Three hundred chromosomal studies were carried out in the Cytogenetics Laboratory of the National Center of Medical Genetics by using the exogenous serum and GTG bands lymphocyte culture microtechnique, by means of standardized laboratory techniques. From the studied cases in 81 (27 %) of them, sex chromosomes were involved; 56 (18,6 %) corresponded to patients with numerical aberrations, while 25 (8,33 %) were structural aberrations. The pure 45,X aneuploidy constituted 15 % while 3,6 % were mosaic ones, with deletions constituting the X chromosome most frequent structural anomaly.

Keywords: Aneuploidies, structural alterations, X-chromosome, genetic disease.

^I Máster en Ciencias en Genética Médica. Investigador Agregado. Centro Nacional de Genética Médica. La Habana. Cuba. E-mail: abarrios@cngen.sld.cu.

^{II} Doctor en Ciencias de la Salud. Investigador Titular. Profesor Asistente. Centro Nacional de Genética Médica. La Habana. Cuba.

^{III} Máster en Ciencias en Genética Médica. Investigador Auxiliar. Centro Nacional de Genética Médica. La Habana. Cuba.

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

^V Licenciada en Tecnología Salud. Centro Nacional de Genética Médica. La Habana. Cuba.

^{VI} Aspirante a Investigador. Centro Nacional de Genética Médica. La Habana. Cuba.

^{VII} Técnico en Microbiología. Centro Nacional de Genética Médica. La Habana. Cuba.

Introducción

Los individuos con anomalías cromosómicas sexuales tienen un riesgo incrementado de desarrollar problemas durante la etapa de maduración sexual, sin embargo muchos de ellos se encuentran en rangos normales de desarrollo, y el retraso mental no está siempre presente en estas afecciones cromosómicas.^{1,2}

Los pacientes con aberraciones cromosómicas que involucran al cromosoma X presentan un amplio espectro en el fenotipo, dependiendo del tamaño de la región del cromosoma X que está involucrada en la aberración, los genes localizados en el punto de ruptura y alrededor del mismo y el número de cromosomas X en células con la X inactivada.³

El síndrome Turner es un desorden común que ha sido asociado con un cariotipo 45,X; pero diferentes anomalías cromosómicas han sido identificadas en individuos con este síndrome, muchas de las cuales involucran mosaicismo.³ Estos pacientes tienen un alto riesgo de tener defectos congénitos y trastornos endocrinos y autoinmunes.

Como resultado de la selección en la inactivación del cromosoma X en mujeres, el cromosoma X con alteraciones visibles usualmente es el que se inactiva en todas las células somáticas. Se han reportado casos de mujeres fenotípicamente normales con delecciones distales del brazo largo del cromosoma X a nivel Xq22 y desarrollo espontáneo de la pubertad, incluyendo menarquía.⁴

Diferentes anomalías estructurales o morfológicas del cromosoma X pueden estar relacionadas con diferentes alteraciones fenotípicas. Pacientes con un isocromosoma de brazos largos de este cromosoma en su mayoría presentan características del síndrome Turner; sin embargo, individuos con delección del brazo corto de este mismo cromosoma pueden presentar disgenesia gonadal aunque algunos pacientes con pequeñas delecciones terminales presentan solamente baja talla.⁵

Los síntomas clínicos que acompañan las pequeñas delecciones distales en Xq (Xq26---qter) pueden provocar desde amenorreas secundarias, menopausia prematura hasta amenorrea primaria. Pacientes con delecciones del brazo largo, u ocasionalmente con isocromosoma de brazos cortos del X, muestran disgenesia gonadal pero no baja talla u otras características somáticas.^{6,7}

En este trabajo se exponen los resultados del estudio citogenético realizado a pacientes cubanos con enfermedades genéticas asociadas al cromosoma X, según motivo de indicación.

Métodos

Motivos de indicación para el estudio citogenético

Los pacientes estudiados fueron remitidos de las consultas de Genética Clínica de la Red Nacional de Genética por los siguientes motivos: a) baja talla y/o amenorrea primaria; b) presencia de genitales ambiguos; c) abortos espontáneos

Estudio Citogenético

Se utilizó la microtécnica de cultivo de linfocitos sin suero exógeno y bandas GTG, según técnicas estandarizadas en el laboratorio. Se observaron 15 metafases al microscopio óptico y se tomaron imágenes de al menos 5 cariotipos.

La descripción de los cariotipos se realizó siguiendo las instrucciones descritas por el ISCN (*International System for Human Cytogenetic Nomenclature, 2013*).⁸

Resultados

Se estudiaron 300 pacientes, el 67,5 % de los mismos fue remitido por fenotipo Turner, el 21,25 % por baja talla, el 6,25 % por amenorrea primaria, el 3,25 % por abortos espontáneos y el 1,75 % por genitales ambiguos.

Del total de casos estudiados, 81 (27%) involucraron los cromosomas sexuales; de estos, 56 (18,6 %) pacientes tenían aberraciones numéricas y 25 (8,33 %) aberraciones estructurales (Tabla 1).

Tabla 1. Anomalías citogenéticas.

Cariotipo	No. de casos	Porcentaje (%)
		No. de casos/300 individuos
45,X	45	
45,X/47,XXX/46,XX	1	
45,X/46,XY	2	
45,X/46,XX	3	
45,X /46,X,r(X)	1	18,6
45,X/46,Xi(X)(q10)	4	
SubTotal Anomalías Numéricas	56	
46,Xi(X)(q10)	8	
46,X,delX(q12.0)	2	
46,X,delX(q12qter)	1	
46,X,delX(q13)	1	
46,X,delX(q13q26)	1	
46,X,delX(q21qter)	1	
46,X,delX(q22q23)	1	
46,X,delX(q23qter)	4	8,33
46,X,delX(pter)	3	
46,X,delX(p11pter)	1	
46,X,delX(p11.4pter)	1	
46,X,delX(p22.1pter)	1	
SubTotal Anomalías Estructurales	25	
Total	81	27

Las aneuploidías 45,X en línea pura constituyeron el 15 %, en mosaico un 3,6 %. De este último, en solo un caso se encontró asociado al cromosoma X en anillo.

Las anomalías estructurales correspondientes a isocromosomas representaron el 2,6 % y las delecciones el 5,66 %, de ellas, en seis pacientes (2 %) la aberración involucra al brazo corto y en once (3,6 %) al brazo largo del cromosoma X.

Discusión

Un estudio similar al que se presenta, realizado por Vega, 2008, de 118 aberraciones detectadas, 77 presentaron alteraciones del X para un 65,3 %; la monosomía del X en línea pura resultó ser la más frecuente,⁹ y a diferencia de nuestro estudio, no encontraron delecciones de este cromosoma.

Las alteraciones en uno de los cromosomas sexuales pueden dar lugar a expresiones fenotípicas diversas. Así por ejemplo, se reporta que alteraciones estructurales del cromosoma X como el isocromosoma del brazo largo, el isocromosoma del brazo corto, el cromosoma X en anillo, la delección del brazo corto, la delección del brazo largo, el cromosoma X isodicéntrico y las translocaciones del cromosoma X, pueden producir disgenesia gonadal y amenorrea.¹⁰

Pacientes con iXq presentan baja talla y poca o ninguna función gonadal, pero en ellas son poco frecuentes el cuello de esfinge, el linfedema congénito y la coartación de la aorta y por el contrario, se observa con mayor frecuencia tiroiditis de Hashimoto, tolerancia a la glucosa alterada, diabetes mellitus y enfermedad inflamatoria intestinal.¹¹

Las delecciones en el cromosoma X resultan generalmente en la presencia de una o muchas características del síndrome Turner pero estas no pueden ser atribuidas a una delección específica. En gran medida esto se puede explicar debido al fenómeno de inactivación del X como un mecanismo de compensación de dosis, lo que provoca que al existir un desbalance numérico de dicho cromosoma

los efectos sean mitigados, aunque no eliminados totalmente, por inactivación del X supernumerario o por la no inactivación del único X remanente.¹²

Es también conocido que la ausencia del brazo corto del cromosoma X, especialmente de las bandas Xcen - Xp11, causa el síndrome Turner clásico; por otra parte, delecciones en el brazo corto y largo del cromosoma X están relacionadas con disgenesia gonadal, en el 65 % y el 93 % de los casos con estas alteraciones cromosómicas respectivamente. La presencia de cromosomas X isodicéntricos, tanto en el brazo largo como en el corto (idic Xp, idic Xq), causan amenorrea primaria o secundaria.¹³

Se ha descrito una familia en la cual cuatro mujeres presentan una delección parcial del brazo largo del cromosoma X y padecen irregularidades menstruales. Tres de estas pacientes tuvieron falla ovárica entre los 24 y 37 años de edad. Los cariotipos de las mismas sugieren delección de la región terminal Xq; sin embargo, al realizar el estudio por técnicas de citogenética molecular se demostró que en realidad la sección delecionada es una parte intersticial del Xq. Estos hallazgos indican la participación de esta región en la función ovárica.¹⁴

Otros estudios también relacionan delecciones en Xq heredadas con menopausia prematura.^{15,16} La presencia de casos familiares sugiere que debe realizarse una investigación citogenética en mujeres jóvenes que sufren oligoamenorrea, especialmente cuando sus madres han experimentado menopausia prematura.¹⁵

Si bien en este trabajo no se presentan todas las manifestaciones fenotípicas de los individuos estudiados en relación con las alteraciones numéricas o estructurales del cromosoma X, por no disponer los autores de estos datos clínicos, los resultados del estudio citogenético contribuyeron al asesoramiento genético de estos pacientes, además permiten diseñar estrategias para los estudios de reproducción asistida en los individuos que lo requieran, así como en las investigaciones citogenómicas.

Referencias bibliográficas

1. Salamanca F. Genética Humana. En: Citogenética e Infertilidad. 1ra. ed. México: Editorial Médica Panamericana; 1990. p. 198-189.
2. Emery A E, Rimoin D. Principles and practice of Medical Genetics. 4th ed. New York: Churchill livingstone; 2002. pp. 224-230.
3. Hu X, Zhu B, Lin H, et al. Study on the relationship between cytogenetics and phenotypic effect of Turner's syndrome. J Tongji Med Univ. 1996;16:245-246.
4. Madariaga M. & Rivera H.: Familial inv (X) (p22q22) ovarian dysgenesis in two sisters with the Xq and fertility in one male carrier. Clin. Genet. 1997; 5(2): 180-183.

Aneuploidías y alteraciones estructurales en pacientes con enfermedades genéticas relacionadas con el cromosoma X.

5. Witchel S., Wenger & Hoffman E.: Molecular and cytogenetic studies of X inactivation in a patient with 46, X del Xq22. *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* 1997;10:78-79.
6. Strachan T. Read AP. Genética Molecular Humana. Edición Omega, SA: Barcelona;1999.
7. Mueller RF, Young ID, Emery's Genética Médica. 10ma edición en Español de Emery's. Elements of medical Genetics. Marban; 2001.
8. International System for Human Cytogenetic Nomenclature(ISCN). Mitelman F; 2013.
9. Vega VC, et al. Aberraciones del cromosoma del X en ausencia de Y. *Panorama Cuba y Salud.* 2008;3(1):18-23.
10. Therman E. Human Chromosome. Structure, Behavior, Effects. New York: Springer_Verlag;1996.
11. Gardner RJM and Sutherland GR. Chromosome abnormalities and genetic counselling New York: Oxford University Press, Inc.; 2004.
12. Thompson JS, Thompson MW. Genética Médica. 4ta edición. Barcelona: Salvat ;1996.
13. Witchel S., Wenger & Hoffman E.: Molecular and cytogenetic studies of X inactivation in a patient with 46, X del Xq22. *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* 10:78,1997.
14. Coutton C, Satre V, Arnoult C, Ray P. [Genetics of male infertility: the newplayers]. *Med Sci (Paris).* 2012 May;28(5):497-502.
15. Lehmann KJ, Kovac JR, Xu J, Fischer MA. Isodicentric Yq mosaicism presenting as infertility and maturation arrest without altered SRY and AZF regions. *J Assist Reprod Genet.* 2012 Sep;29(9):939-42.