

Identificación de alteraciones cromosómicas en pacientes con esquizofrenia en la población cubana / Identification of chromosomal aberrations in Cuban patients with schizophrenia

M.Sc. Enny Morales Rodríguez,I Dra.C. Beatriz Marcheco Teruel,II Dra. Zoe Robaina Jiménez,III Dr. Michel Soriano Torres,IV M.Sc. Luis Alberto Méndez RosadoV y Dr.C. Marilyn del Sol González. VI

I Máster en Genética Médica. Investigadora Auxiliar. Centro Nacional de Genética Médica de Cuba.

II Dra. en Medicina. Dr.C. Médicas. Especialista de 2do Grado en Genética Clínica. Profesora e Investigadora Titular.

III Dra. en Medicina. Especialista de 2do Grado en Genética Clínica. Profesora Asistente.

IV Lic. Microbiología. MSc. Bioinformática. Investigador Agregado.

V Lic. Biología. MSc. en Genética Médica. Dr.C. De la Salud. Investigador Titular.

VI Lic. en Tecnología de la Salud. Especialista del Laboratorio de Citogenética.

RESUMEN

Introducción: la esquizofrenia es un trastorno mental que afecta a la población mundial, con una prevalencia del 1% y con heredabilidad hasta del 80%. Las investigaciones citogenéticas y moleculares, han identificado un gran número de aberraciones cromosómicas en pacientes con esquizofrenia que involucran tanto cromosomas autosómicos como sexuales.

Objetivo: identificar las aberraciones y polimorfismos con posible asociación con la esquizofrenia en individuos de la población cubana, estimar la frecuencia de aberraciones cromosómicas en individuos con esquizofrenia e identificar los cromosomas más involucrados en los individuos estudiados.

Métodos: se realizó un estudio de descriptivo y de casos. La muestra estuvo constituida por 82 pacientes esquizofrénicos. Se utilizó la técnica de cultivo de linfocitos en alta resolución.

Resultados: se identificaron aberraciones estructurales, numéricas, mosaicos y polimorfismos.

Conclusiones: la inversión pericéntrica, el aumento de la región heterocromática del cromosoma 9 y la aneuploidía del cromosoma X, fueron las alteraciones cromosómicas más frecuentes observadas en el curso de la investigación. Apreciamos que por elevada frecuencia de las alteraciones identificadas, deberá investigarse su implicación como un posible locus de susceptibilidad para la esquizofrenia, que podrían estar localizado en uno de los puntos de ruptura de dichos cromosomas.

Palabras clave: Aberraciones cromosómicas, esquizofrenia

ABSTRACT

Introduction: schizophrenia is a mental disorder affecting world population, with a prevalence of 1% and inheritability to 80%. Cytogenetics and molecular investigations have identified a great number of chromosomal aberrations in patients with schizophrenia that equally involve as many autosomic as sexual chromosomes.

Objective: to identify aberrations and polymorphisms with possibly associated to schizophrenia in individuals within Cuban population, to obtain the frequency of chromosomal aberrations in individuals with schizophrenia, and to identify the most involved chromosomes in the studied individuals.

Methods: a cross and descriptive case study was carried out. The study universe was conformed by patients with schizophrenia. Lymphocytes cultivation technique in high resolution was used. Results: structural and numerical aberrations, mosaics and polymorphisms were identified.

Conclusions: the pericentric inversion, the increase of the 9-chromosome heterochromatic region, and the X chromosome aneuploidy, were the more frequent chromosomal alterations observed in the course of research. Due to their high frequency in this population of affected individuals, we believe that chromosomal alterations implication should be investigated as a possible susceptibility locus to schizophrenia, which could be located in one of the breaking points of the aforementioned chromosomes.

Key words: schizophrenia, chromosomal aberrations, cytogenetic analysis

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades mentales son consideradas como complejas por lo desconocida que es su patogenia y por los distintos factores genéticos y ambientales implicados en su desarrollo. Estas enfermedades no siguen un patrón de herencia mendeliano, al no depender de la presencia de un único gen mutado. En la literatura son consideradas de origen multifactorial y conocidas como enfermedades comunes. En ellas se incluyen la esquizofrenia, la diabetes, la hipertensión arterial y algunos tipos de cáncer.

La heredabilidad se ha calculado en aproximadamente el 80 %.

Aunque la esquizofrenia está considerada como una enfermedad y parece claro que se trata de un trastorno cerebral, por el momento no hay una forma objetiva de diagnosticarla. Se diagnostica por sus efectos y por el comportamiento del paciente. No existen pruebas de laboratorio, ni exámenes de imágenes que ayuden a establecer el diagnóstico como no sea para descartar otras patologías.

Estudios citogenéticos y moleculares han permitido conocer un gran número de alteraciones cromosómicas en pacientes con esquizofrenia que involucran tanto cromosomas autosómicos como sexuales. La identificación de estas alteraciones puede constituir una herramienta útil en la localización de genes asociados al origen de dicha enfermedad. A pesar de los hallazgos citogenéticos recogidos en la literatura para este trastorno mental no hay ningún estudio que reporte de forma clara la frecuencia de anomalías cromosómicas.

En Cuba no existe ningún reporte de estudio citogenético de las enfermedades mentales, por lo que uno de los principales retos de la investigación estuvo en-caminado a obtener conocimientos sobre los factores implicados en el desarrollo de la esquizofrenia, además de contribuir a una mejor caracterización del origen de la enfermedad en nuestra población.

Los objetivos de esta investigación estuvieron dirigidos a identificar las alteraciones citogenéticas y polimorfismos con posible asociación con la esquizofrenia en individuos de la población cubana, estimar la frecuencia de alteraciones cromosómicas en individuos con esquizofrenia e identificar los cromosomas más involucrados en los individuos estudiados.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo y de serie de casos. El universo de estudio estuvo conformado por pacientes esquizofrénicos, diagnosticados según criterios propuestos en el **Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales** (DSM-IV) emitido por la Asociación Americana de Psiquiatría y la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10) emitido por la OMS para Trastornos Mentales. No se incluyeron en el estudio aquellos pacientes que no cumplieron los criterios propuestos en los manuales antes mencionados.^{1,2}

Se cumplieron los procedimientos éticos establecidos en una investigación científica. Se aplicó un instrumento para la recogida de datos adecuados a las características de la investigación. Todos los tutores legales de los individuos que formaron parte de la investigación brindaron su consentimiento para participar en la misma. Se respetaron en todo momento los principios de autonomía, beneficencia y justicia así como la confidencialidad de los datos.

La muestra de estudio fue conformada por 82 pacientes esquizofrénicos de diferentes hospitales psiquiátricos y clínicos quirúrgicos con servicio de psiquiatría del país. De los 82 pacientes estudiados, 11 correspondieron a una familia donde existía una historia familiar de trastornos mentales y en la que 6 de sus miembros fueron diagnosticados como pacientes esquizofrénicos.

Por el tipo de estudio y por la necesidad de obtener cromosomas más extensos fue necesario utilizar el **cultivo de alta resolución**, para ello se utilizó la técnica de cultivo de linfocitos en alta resolución estandarizada en el Laboratorio del Centro Nacional de Genética Médica de Cuba.

Obtención y análisis de los resultados para el diagnóstico.

Se observaron 20 metafases al microscopio óptico (Olympus BX-51), en caso de identificar algún tipo de alteración se analizaron 10 metafases adicionales.

Para establecer el mosaicismo se tuvo en cuenta el 15 % de células estudiadas (5 o más células en 30), a un nivel de resolución mayor de 500 bandas.

La descripción de los cariotipos se realizó siguiendo las instrucciones descritas por ISCN (Internacional *Standing Committee on Human Cytogenetic Nomenclature* 2005).³

Análisis estadísticos e interpretación de los resultados

Se cuantificaron los resultados y la interpretación de los mismos se realizó utilizando las técnicas de estadística descriptiva.

RESULTADOS

De un total de 82 individuos con esquizofrenia, 34 correspondieron a individuos con sexo femenino para un 41.46 % y 48 a sexo masculino representando el 58.53 %.

De los pacientes estudiados 65 presentaron cariotipo normal representando un 79.27 %.

Se identificaron 17 individuos esquizofrénicos con alteraciones cromosómicas (numéricas, estructurales, mosaicos y polimorfismos del cromosoma 9) lo que representó un 20.73 %, 11 individuos del sexo femenino para un 13.41 % y seis del sexo masculino para un 7.32 %.

En 5 individuos (6.09 %), se detectaron alteraciones estructurales (incluye mosaicos), una duplicación dup 5 p?, dos adiciones: 14add p? y 21add q?

El primer mosaico con dos líneas celulares: una línea con 45,X y una segunda línea con una duplicación en el brazo corto del cromosoma 10 expresando un cariotipo 45,X [5] / 46, XX, dup(10)(p?) [30].

El segundo mosaico con tres líneas celulares: una translocación del cromosoma 5 con el cromosoma 9, otra línea con una inversión pericéntrica del cromosoma 9 y una línea con cariotipo femenino normal: 46,XX,t(5,9)[5]/ 46,XX,inv(9)(p11;q12) [5] / 46,XX[30].

Nueve individuos presentaron polimorfismos del cromosoma 9 específicamente, cuatro inversiones pericéntricas de la zona heterocromática inv(9)(p11;q12), cuatro con una elongación de la región heterocromática (9qh+) y se tuvo en cuenta el individuo que presentó un cariotipo en mosaico donde unas de las líneas celulares correspondió a una inversión pericéntrica de este cromosoma, representado un 10.97 %.

En la tabla se presenta la frecuencia de la inversión y la elongación de la región heterocromática del cromosoma 9 por sexos. No se puede afirmar aún que existan diferencias en cuanto a sexo en la aparición de estas alteraciones, por no ser el número de la muestra lo suficientemente grande para arribar a estas conclusiones. No obstante, hasta el momento se demuestra que la inversión tiene mayor incidencia en las mujeres, coincidiendo con lo reportado por los demás autores.

Tabla. Frecuencia de la inversión y elongación de la región heterocromática del cromosoma 9 por sexo.

Cromosoma 9	Cariotipo femenino 46,XX n=34		Cariotipo masculino 46,XY n=48		Total n=82	
	F	%	F	%	F	%
Inversión	4	4.88	1	1.21	5	6.09
Elongación de la región heterocromática	1	1.22	3	3.65	4	4.87

F=frecuencia

En cuatro individuos (4.87 %), se identificaron aberraciones numéricas en mosaico, un individuo de sexo femenino con trisomía 14 y tres individuos de sexo femenino con aneuploidía del cromosoma X en mosaico.

DISCUSIÓN

Los resultados de está investigación coinciden con los estudios realizados por otros autores, en cuanto a la frecuencia de alteraciones cromosómicas y polimorfismos del cromosoma 9 en individuos con esquizofrenia.

Lee (1999) en estudio realizado en una población japonesa a 250 individuos esquizofrénico reporta 38.75 % de alteraciones cromosómicas.⁴

Toyota y cols (2000) en diagnóstico cromosómico realizado a 134 individuos esquizofrénicos observaron un 22.6 % de aberraciones estructurales 4.2 % de aberraciones numéricas y 25 % de mosaicos.⁵

Nanko y cols (2003) detectaron una frecuencia de 13.1 % de aberraciones cromosómicas en una población taiwanesa de individuos esquizofrénicos.⁶

La frecuencia de alteraciones cromosómicas fue mayor en individuos del sexo femenino (13.41 %) que en individuos del sexo masculino (7.39 %), coincidiendo con lo reportado en la literatura.

Los trabajos de Toyota (1999) describen una mayor frecuencia de alteraciones cromosómicas en mujeres y los estudios de Axelsson y Wahlström en el 2008 reportaron una mayor frecuencia de alteraciones en varones.^{7,8}

Yurov YB y cols, 2008, observaron un mayor número de alteraciones en sexo femenino, aunque esta diferencia no fue significativa por el número de muestras analizadas.⁹

La identificación de alteraciones cromosómicas en individuos afectados, en publicaciones internacionales entre los años 1994 y 2009, evidencian que los cromosomas principalmente involucrados en dichas alteraciones son en orden de mayor

a menor frecuencia: 18, 9, 11, 1, X, 22, 21,5, 2, 6, 7, 13, 4, 8, 14, Y, 15, 10, 3, 12 y 17.

Los cromosomas identificados por los autores con relación a la enfermedad en los individuos estudiados coinciden con los reportados en la literatura, en orden de mayor a menor frecuencia son: **9, X, 5, 14, 21.**

Por las características de las alteraciones encontradas describiremos brevemente los hallazgos fundamentales.

Cromosoma 9

Coincidiendo con lo reportado por la literatura el polimorfismo del cromosoma 9 resultó el más frecuente en nuestro trabajo ($9/82 = 10.97\%$), en inversiones pericéntricas ($5/82 = 6.09\%$) y en elongación de la región heterocromática ($4/82 = 4.8\%$).

Kunugi y cols en un primer estudio realizado en una población japonesa a 116 individuos esquizofrénicos, reportan cuatro individuos portadores de una inversión pericéntrica del cromosoma 9 para un 3.4 %; en un segundo estudio a 134 individuos, reportan seis individuos esquizofrénicos portadores de la inversión para un 4.47 %. Esta investigación evidenció que el 4% de las personas con esquizofrenia en dicha población, portaban una inversión del cromosoma 9 y su incidencia con la enfermedad fue significativamente alta respecto a la población en general, ya que en esta última la ocurrencia de la inversión fue de 1.7 %.¹⁰

Axelsson y Wahlström reportaron un incremento de la inversión del cromosoma 9 (9.7%) en pacientes masculinos con esquizofrenia paranoide.¹¹

La región pericéntrica del cromosoma 9 estuvo involucrada en un 5.2 % (7/134) en los estudios de Demirhan y cols. En dos de ellos, la alteración fue inv(9)(q11;q13), mientras que dos individuos tenían delecciones: del (9)(q11;q13) y del (9)(q13) y los otros tres presentaron el polimorfismo 9qh+.¹²

Levinson y cols desarrollaron un estudio genómico para ligamiento con esquizofrenia y obtuvieron un resultado positivo para el marcador D9S257.¹³

Según los estudios de Nanko y col, Kunugi y cols, Toyota y cols, la prevalencia de la inversión pericéntrica del cromosoma 9, para hombres y mujeres, fue un promedio de 32.6 % con edades entre 17 y 86 años y 43.8 %, en edades entre 19 y 74 años, demostrando una mayor incidencia en las mujeres.^{5, 6-10}

Es de señalar que relacionado con el cromosoma 9, identificamos un caso de un individuo con tres líneas celulares, donde además de tener una inversión, presentaba una translocación t(5,9), en cinco células. En la revisión de la literatura no encontramos ningún reporte de esta translocación asociada a la esquizofrenia.

Kunugi y cols, Liu y cols, Ko TM y col, y Bassett y col. en estudios similares reportaron casos que presentaron delecciones terminales del cromosoma 9.^{10,20,21}

El cromosoma 9 en nuestro estudio ha tenido notable importancia, ya que el mismo estuvo involucrado en translocaciones y polimorfismos, por lo que apreciamos que por la elevada frecuencia de alteraciones observadas en esta población de individuos enfermos, deberá investigarse su implicación como posible locus de susceptibilidad para la esquizofrenia, que podría estar localizado en uno de los puntos de ruptura de dicho cromosoma.

Cromosoma 5

Primer caso:

Individuo del sexo femenino, de 49 años edad, con antecedentes patológicos familiares y síntomas típicos de esquizofrenia (alucinaciones, paranoia, pérdida de la motivación etc.), cuyos síntomas persistieron por más de seis meses. Se realizó el diagnóstico psiquiátrico a los 32 años, historia de admisión psiquiátrica por más de quince años. No hubo reporte de consumo de drogas, ni alcohol. Tratamiento con neurolépticos (2mg de haloperidol, 100 mg clorpromazina diaria). En el examen clínico genético no se observó signos de dismorfia facial, ni de dismorfias en extremidades. En el estudio cromosómico presentó un mosaico con tres líneas celulares **46,XX,t (5,9)[5] / 46,XX,inv(9)(p11;q12)[5] / 46,XX[30]**. Este caso lo comentamos anteriormente por estar involucrado también el cromosoma 9 en las alteraciones referidas.

Segundo caso:

Individuo del sexo masculino de 41 años de edad, sin antecedentes patológicos familiares, presentó los primeros síntomas de la enfermedad a los 21 años. El diagnóstico se realizó a los 28 años, no consume alcohol, ni drogas. Mantiene tratamiento con neurolépticos (5mg amitriptilina, 5mg diazepam, 2mg haloperidol). Ha mantenido historia de admisión psiquiátrica por más de diez años. En el examen clínico genético no se observaron signos de dismorfia facial, ni de dismorfias en extremidades. El estudio cromosómico mostró una duplicación del brazo corto del cromosoma 5 expresando un cariotipo 46,XY, dup (5)(p13.1;p13.3).

Bassett y cols, en 1999 reportaron un individuo con esquizofrenia paranoide que en estudio cromosómico presentó un cariotipo con una translocación (5;14)(p14;q32.3).²¹

Ben S. Pickard y col, en una población europea de 100 individuos esquizofrénicos, encontraron una inserción intersticial del cromosoma 5 dentro del cromosoma 2 y una translocación t(5;6)(p13;q15).¹⁵

Asociado a este cromosoma, Bassett y cols. en el 2003 realizaron un estudio en una familia con antecedentes

psiquiátricos de trastornos mentales e identificaron dos individuos de sexo masculino con esquizofrenia paranoide, que en el resultado del estudio citogenético presentaron un cariotipo con un material extra en el brazo largo del cromosoma 1, los demás cromosomas se presentaban normal. En estudios de citogenética molecular se demostró que el material extra correspondía a segmentos del brazo corto del cromosoma 5, por lo que evidenciaba una trisomía parcial del cromosoma 5.¹⁴⁻²¹

Por otra parte, Smith y cols, reportaron dos individuos **esquizofrénicos** con aberraciones estructurales del cromosoma 5, uno con una inversión del cromosoma 5 inv(5)(p13;q13) y el otro con del(5)(q22;q23.3).¹⁶

Esta investigación confirma el gran interés e importancia de este cromosoma como candidato a futuros estudios, al verse involucrado en una translocación y una duplicación en el brazo corto de cromosoma 5.

Cromosoma 14.

Primer caso:

Individuo de sexo femenino, de 32 años de edad, sin antecedentes patológicos familiares, historia de admisión psiquiátrica desde el diagnóstico a los 28 años, tratamiento con neurolépticos. No existe evidencia de consumo de droga, ni alcohol. En el examen clínico genético no se observaron signos de dismorfia facial, ni de dismorfias en extremidades. El estudio cromosómico presentó un cariotipo 46,XX, add 14 (p?).

Segundo caso:

Individuo de sexo femenino de 56 años de edad, con antecedentes patológicos de trastornos mentales y síntomas de esquizofrenia desde los 20 años.

El diagnóstico psiquiátrico se confirmó a los 28 años. Historia de admisión psiquiátrica por más de 15 años. Tratamiento con neurolépticos (2mg de haloperidol, 5mg de nitrazepan). En el examen clínico genético no se observaron signos de dismorfia facial, ni de dismorfias en las extremidades. El estudio cromosómico mostró un mosaico con dos líneas celulares: **47, XX,+14 [5] / 46,XX [30]**

Este cromosoma ha estado implicado principalmente en translocaciones robertsonianas entre los cromosomas 13 y 21 respectivamente. También ha estado involucrado en translocaciones recíprocas con el cromosoma 18.

Toyota y cols. reportan la translocación robertsoniana 45,XY, der(14;21)(q10;q10) en un individuo con esquizofrenia paranoide y dos hermanos con trastornos psiquiátricos con una translocación recíproca entre el cromosoma 13 y el 14.⁵

Owen, 2000 reporta un individuo de sexo masculino con síndrome esquizoide portador de una inversión pericéntrica del cromosoma 14. En el estudio de la familia se detecta una tía y una prima portadoras de la inversión y también con diagnóstico de trastornos mentales.⁷⁻¹¹

Cromosoma 21.

Relacionado con el cromosoma 21 presentamos un individuo de sexo masculino de 18 años de edad, con síntomas y signos de la enfermedad desde la infancia. El diagnóstico psiquiátrico se realizó a los 16 años, con historia de admisión psiquiátrica desde el inicio de la enfermedad y tratamiento con neurolépticos. En el examen clínico genético se observaron signos dismórficos: alta talla, manos y pies grandes, dedos largos sin llegar a la aracnodactilia y varios remolinos en la implantación del cuero cabelludo, presentaba un patrón dermatoglífico infrecuente que por las características del paciente fue imposible realizar los dermatoglifos. El estudio cromosómico mostró un cariotipo con una aberración del tipo estructural en el brazo largo del cromosoma 21 **46, XY, add (21)(q?)**.

Varios son los reportes que relacionan el cromosoma 21 con la esquizofrenia. Se ha identificado tanto en aberraciones numéricas como en mosaicos, en este caso Lee y cols encontraron una trisomía y dos mosaicos en individuos diagnosticados como esquizofrénicos.¹⁸

La translocación: t(18;21) (p11.1;p11.1) ha sido reportada en un caso por Smith y cols.¹⁶

Toyota y cols, reportan un hombre de 50 años con diagnóstico de esquizofrenia, portador de una translocación robertsoniana con el cromosoma 14 der(14;21)(q10;q10).⁵

A pesar de no haberse encontrado reportes en la literatura de adiciones en los cromosomas 14 y 21 asociados con esquizofrenia, pudieran ser cromosomas de interés para conocer la posible asociación cromosómica con la enfermedad.

Aneuploidía del Cromosoma X

En la familia en estudio, de 11 miembros estudiados seis estaban diagnosticados como pacientes esquizofrénicos. De los estudiados ocho correspondieron a al sexo femenino y tres al sexo masculino.

Se identificaron 3 hermanas con una aneuploidía del cromosoma X en mosaico **45,X [5] /46,XX [30]**, una de ella además presentaba una duplicación en el brazo corto del cromosoma 10 **45,X [5] / 46,XX,dup(10)(p?) [30]**.

El cromosoma X está reportado en la literatura entre los que se estudian para la búsqueda de locus de susceptibilidad para los trastornos mentales.

Kunugi y Lee en un estudio realizado en una población japonesa describieron 5 casos con una aneuploidía del cromosoma X.¹⁰⁻¹⁸

De igual forma, Toyota y cols, Prior y cols, encontraron pacientes con el mismo cariotipo en mosaico 45,X/46,XX. En la

revisión de la literatura estos últimos autores muestran también 11 casos de mosaicismo 45,X/46,XX en 462 mujeres con esquizofrenia, de igual manera, notaron que los mosaicismos del cromosoma X eran más frecuentes en las mujeres con esquizofrenia. Nanko et al., encontraron dos casos de mosaico del cromosoma X en 134 pacientes esquizofrénicos.⁵⁻⁶ DeLisi y cols, examinaron pacientes esquizofrénicos y revisaron múltiples estudios, encontrando que 4 de 77 mujeres con esquizofrenia presentaban el mosaicismo.¹⁹

Los resultados del este equipo de trabajo se asemejan a lo reportado por los demás investigadores y coinciden con la posible asociación del cromosoma X con la esquizofrenia.

En resumen la inversión pericéntrica, el aumento de la región heterocromática del cromosoma 9 y la aneuploidía del cromosoma X fueron las alteraciones citogenéticas más frecuentes.

El polimorfismo del cromosoma 9 aunque consideradas variantes cromosómicas normales, nuestras observaciones orientan a una posible asociación de dicho cromosoma y la esquizofrenia, sugiriendo que puede existir locus de susceptibilidad para la enfermedad, pudiendo estar localizado en uno de los puntos de ruptura de este cromosoma.

Estos estudios además contribuirán a una mejor caracterización del origen de la enfermedad en nuestra población, lo que a su vez resulta necesario y útil para el asesoramiento genético de individuos y familias en riesgo, su educación, la promoción de salud y la prevención de su aparición o del deterioro que, a consecuencia de ella, aparecen en los enfermos y en quienes los rodean.

Se concluye que la quinta parte de los individuos estudiados mostraron alteraciones en el estudio citogenética, lo que pudo estar relacionado con el origen de la enfermedad.

La frecuencia de aberraciones estructurales fue mayor que las aberraciones numéricas, coincidiendo con lo reportado en la literatura consultada.

La inversión pericéntrica, el aumento de la región heterocromática del cromosoma 9 y la aneuploidía del cromosoma X fueron los hallazgos más frecuentes en este estudio.

Los cromosomas 9, X, 5, 14, 21 constituyen cromosomas de interés para futuros estudio de la esquizofrenia, lo que coincide con lo reportado en la literatura.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. First Michael B. **Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales**. 4ta ed. Editorial MASSON; 2009.
2. O.M.S.: CIE-10. Trastornos Mentales y del Comportamiento. Décima Revisión de Descripciones Clínicas y pautas para el diagnóstico. Organización Mundial de la Salud, Ginebra, 1992.
3. Shaffer LG, Tommerup N. ISCN 2005: An International System for Human Cytogenetic Nomenclature (2005): Recommendations of the International Standing Committee on Human Cytogenetic Nomenclature. Karger Publishers; 2005.
4. Lee KB, Kunugi H, Nanko S. Cytogenetic findings in 250 schizophrenics: evidence confirming an excess of the X chromosome aneuploidies and pericentric inversion of chromosome 9. *Schizophr Res* 1999; 40(1):7-43.
5. Toyota T, Shimizu H, Yamada K, Yoshitsugu K, Meerabux J, Hattori E, et al. Karyotype analysis of 161 unrelated schizophrenics: no increased rates of X chromosome mosaicism or inv(9), using ethnically matched and agestratified controls. *Schizophr Res* 2000; 52(3):9-171.
6. Nanko S. Schizophrenia-like psychosis in a 46,XX male. *Folia Psychiatty Neurol Jpn* 1999; 35(4):43-46.
7. Owen MJ, O'Donovan M, Gotesman I. *Psychiatric Genetics and Genomics*. Oxford University Press 2006: 247-266.
8. Harrison PJ, Owen MJ. Genes for schizophrenia? Recent findings and their pathophysiological implications. *Lancet* 2005; 361(9355): 9-417.
9. Yurov YB, Iourov IY, Vorsanova SG, Demidova IA, Kravetz VS, Beresheva AK, et al. The Schizophrenia brain exhibits low-level aneuploidy involving chromosome 1. *Schizophr Res* 2008; 98(1-3):47-139.
10. Kunugi H, Lee KB, Nanko S. Cytogenetic findings in 250 schizophrenics: evidence confirming an excess of the X chromosome aneuploidies and pericentric inversion of chromosome 9. *Schizophr Res* 2000; 40(1):7-43.
11. Owen MJ, Craddock N, O'Donovan MC. Schizophrenia: genes at last? *Trends in Genetics* 2007; 21(9): 25-518.

12. Axelsson R, Wahistrom J. Chromosome aberrations in patients with paranoid psychosis. *Hereditas* 2008; 100(1):29-31.
13. Demirhan O, Tastemir D. Chromosome aberrations in schizophrenia population. *Schizophr Res* 2003; 65(1):1-7.
14. Harrison PJ, Owen MJ. Genes for schizophrenia? Recent findings and their pathophysiological implications. *Lancet* 2003; 361(9355): 49-417.
15. Levinson DF, Mahtani MM, Nancarrow DJ, Brown DM, Kruglyak L, Kirby A, et al. Genome scan of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2008; 155(6):550-741.
16. Ben S. Pickard, Pat Malloy, Mark Hampson. Molecular cytogenetic characterisation of chromosome abnormalities found in two patients co-morbid for schizophrenia and mild learning disability (mental retardation). *Schizophrenia Bulletin* 2008; 12(4).
17. Liu Y-C, Lee M-L, Chen C-P, Lee C-C, Lin S-J, Chao M-C, et al. Inversion and enlargement of the heterochromatin region of chromosome no. 9 among Taiwanese. *Tzu Chin Med J* 2002; 9(3):67-159.
18. DeLisi LE, Smith AB, Peterson P, Wieland J, Moriarty T,. Chromosome 18 translocation (18;21) (p11 .1;p11 .1) asociated with psychosis in one family. *Am J Med Genet* 2006; 67(6):3-560.
19. Yamada K. Population studies of inv(9) chromosomes in 4,300 Japanese: incidence, sex difference and clinical significance. *Jpn J Hum Genet* 1999; 37(4):293-301.
20. Ko TM, Hsieh FJ, Chang LS, Pan MF, Lee TY. Pericentric inversions of chromosome 9 in Taiwanese fetuses. *J Formos Med Assoc* 1999; 91(4):44-473.
21. Bassett AS, Chow EW, Weksberg R. Chromosomal abnormalities and schizophrenia. *Am J Med Genet* 2007; 97(1):45-51.
- 22.

Recibido: 24 de noviembre de 2012.

Aceptado: 11 de febrero de 2013.

Enny Morales Rodríguez. Máster en Genética Médica. Investigadora Auxiliar. Centro Nacional de Genética Médica de Cuba.
Correo electrónico: ennymorales@cngen.sld.cu