

**Individuos esquizofrénicos con gonosomopatía del cromosoma X/ Individual with schizophrenia and sexual chromosomes aberrations**

MSc. Enny Morales Rodríguez, I Dra. Zoe Robaina Jimenéz, II MSc. Michel Soriano Torres, III MSc. Yudelkis Benítez Cordero, IV Lic. Marilyn Del Sol, V Lic. Lilia Marín Padrón, VI I Lic. Biología. MSc. Genética Médica. Investigadora Auxiliar. Centro Nacional de Genética Médica, La Habana, Cuba.  
II Dra. en Medicina. Especialista de 1 y 2 Grado en Genética Clínica. Profesor Asistente. Centro Nacional de Genética Médica. La Habana, Cuba.  
III Lic. Microbiología. MSc. Bioinformática. Investigador Agregado. Centro Nacional de Genética Médica. La Habana, Cuba.  
IV Dra. en Medicina. MSc. En Atención al niño. Especialista de 1 Grado en Genética Clínica. Profesor Instructor. Centro Nacional de Genética Médica. La Habana, Cuba.  
V Lic. Tecnología de la Salud. Especialista de laboratorio de Citogenética. Centro Nacional de Genética Médica. La Habana, Cuba.  
VI Lic. Tecnología de la Salud. Especialista. Laboratorio clínico. Centro Nacional de Genética Médica. La Habana, Cuba.

**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. El propósito de este trabajo está dirigido a presentar una familia donde existe una historia importante de trastornos mentales, y donde tres de sus miembros presentaron alteraciones cromosómicas.

**Descripción y discusión:** se realizó un estudio descriptivo y de casos. La muestra estuvo constituida por 11 individuos pertenecientes a una familia con historia de trastornos mentales donde 8 de sus miembros estaban diagnosticados como pacientes con esquizofrenia. Se utilizó la técnica de cultivo de linfocitos en alta resolución para la obtención de los cromosomas. Se identificaron aberraciones estructurales, y aneuploidía del cromosoma X en mosaicos.

**Conclusiones:** La alteración cromosómica más frecuente observada en el curso de esta

investigación fue la aneuploidía del cromosoma X en mosaico, apreciamos que por la elevada frecuencia de esta aberración, deberá investigarse su implicación como un posible locus de susceptibilidad para la esquizofrenia.

**Palabras clave:** aberraciones cromosómicas, esquizofrenia, análisis citogenético

## ABSTRAC

**Introducción:** 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 both autosomic and sexual chromosomes. The purpose of this investigation was to identify aberrations with possible associated to schizophrenia. **Discussion:** A descriptive and case study was carried out. The sample was conformed by one family composed by 11 members with records of mental illness. High-resolution cytogenetic techniques were used. We report on a family with three affected members, structural and numerical aberrations were identified.

**Conclusion:** The X chromosome aneuploidy in mosaic was the more frequent chromosomal alteration observed in the course of research. Due to their high frequency in this population we believe that regions implicated in chromosomal alterations should be further investigated as possible susceptibility locus to schizophrenia.

**Key words:** schizophrenia, Chromosomal aberrations, Cytogenetic analysis

## INTRODUCCIÓN

### DESCRIPCIÓN Y DISCUSIÓN DE LOS CASOS

La **aneuploidía** es una anomalía numérica que afecta a uno o varios cromosomas, pero no a todo el genoma. Se origina por la no disyunción de una o varias parejas de cromosomas homólogos durante la meiosis.<sup>1</sup>

Los organismos aneuploides presentan, generalmente, anomalías fenotípicas características y son poco viables. Los casos más frecuentes de aneuploidía son aquellos en los que aparece un cromosoma sin homólogo (**monosomía**) y los que presentan un cromosoma extra en una pareja cromosómica (**trisomía**) (también se conocen casos de individuos tetrasómicos, doble trisómicos y nulisómicos).<sup>1</sup>

Las anomalías de los cromosomas sexuales tienen una menor repercusión fenotípica que la de los restantes autosomas. Las alteraciones más frecuentes de los cromosomas sexuales son el

síndrome de Turner (45, X), el síndrome de Klinefelter (47, XXY), el síndrome de la triple X (47, XXX) y el síndrome de la doble Y (47, XYY). Además de estas alteraciones numéricas, los cromosomas sexuales pueden experimentar, como los autosomas, alteraciones morfológicas (translocaciones entre dos cromosomas sexuales o translocaciones entre un cromosoma sexual y un autosoma).<sup>1,2</sup>

Para que el individuo sobreviva es esencial que haya una copia al menos del cromosoma X, en caso contrario, el embrión no puede sobrevivir. La adición de copias suplementarias de cromosomas sexuales produce alteraciones del desarrollo y da lugar a problemas somáticos y mentales.<sup>1,2</sup> A medida que aumenta el número de cromosomas sexuales, aumentan los trastornos, pudiendo deberse a la **falla** en el proceso de **disyunción** de los cromosomas durante la segunda **división** meiótica de la **gametogénesis** o a algún **error** en la **distribución** de los cromosomas durante la **división celular del** huevo fecundado.

Son numerosas las gonosomopatías que influyen en el fenotipo del paciente, y que pueden reflejarse como defectos aislados o formando parte de síndromes más generalizados.<sup>1,2</sup>

La esquizofrenia es un trastorno mental crónico incapacitante que se asocia con un elevado impacto en el sistema de salud, afecta aproximadamente al 1 % de la población y su etiopatogenia aún es desconocida.<sup>3,4</sup>

El mecanismo de transmisión es complejo y no mendeliano, la forma más común de transmisión parece involucrar múltiples *locus* de susceptibilidad, aunque el número y participación de cada uno de ellos aún es desconocida.<sup>5</sup>

Un abordaje alternativo para conocer la base genética del trastorno es el estudio de anomalías cromosómicas, la experiencia con otras enfermedades complejas -alzhéimer - indica que este abordaje probablemente sea el de mayor beneficio para comprender la base genética y los mecanismos fisiopatológicos.<sup>4,5</sup>

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.<sup>5</sup>

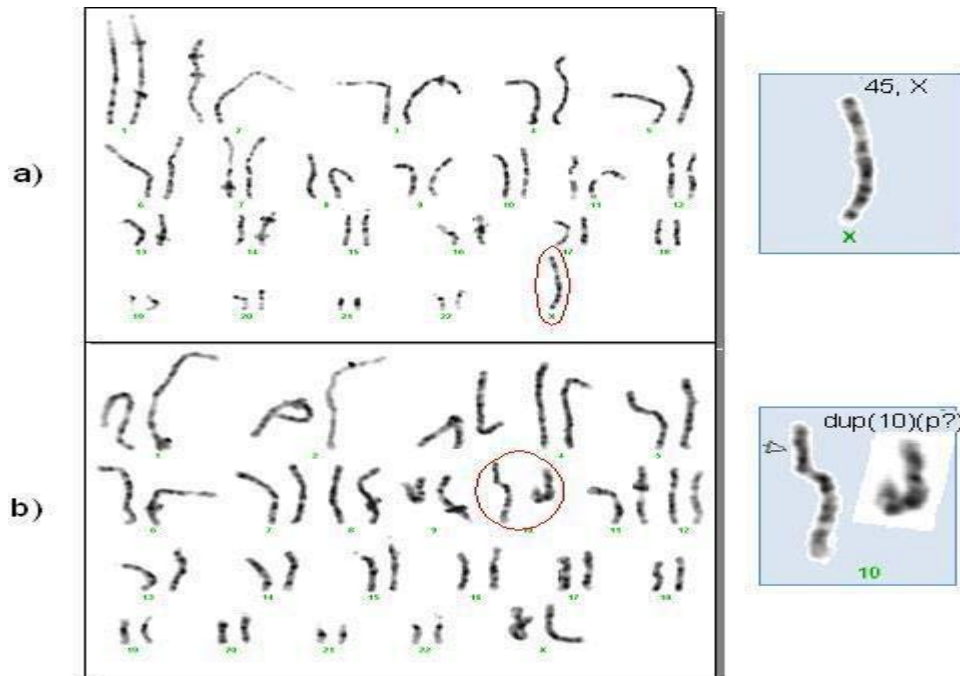
En Cuba no existe ningún reporte de estudio citogenético de las enfermedades mentales, por lo que uno de los principales retos de la investigación estuvo encaminado a obtener conocimientos sobre los factores implicados en el desarrollo de la esquizofrenia, además de contribuir a una mejor caracterización del origen de la enfermedad en nuestra población. El objetivo de este trabajo está dirigido a presentar una familia donde existe una historia importante de trastornos mentales, y donde tres de sus miembros presentaron alteraciones cromosómicas.

## DESCRIPCIÓN

## Y

## DISCUSIÓN

Se realizó un estudio descriptivo y de serie casos, en una familia de 11 miembros con historia importante de trastornos mentales, ocho de ellos diagnosticados como pacientes esquizofrénicos, según criterios del **Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales** en su edición cuatro (DSM-IV) emitido por la Asociación Americana de Psiquiatría y la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10) emitido por la OMS para Trastornos Mentales. Todos los miembros de la familia brindaron su consentimiento para participar en el estudio. Se respetaron en todo momento los principios de autonomía, y justicia, así como la confidencialidad de los datos.<sup>6,7</sup> Para la obtención de cromosomas se utilizó la técnica de cultivo de linfocitos en alta resolución estandarizada en el Laboratorio del Centro Nacional de Genética Médica de Cuba. 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).<sup>8</sup> De los once miembros de la familia estudiados ocho correspondieron a individuos del sexo femenino y tres a individuos del sexo masculino. Ocho presentaron cariotipo normal y tres individuos del sexo femenino presentaron aneuploidías del cromosoma X en mosaico, cuyo cariotipo fue **45,X[5] / 46,XX [30]**, una de ellas presentó una duplicación en el brazo corto del cromosoma 10 expresando un cariotipo **45,X, dup(10)(p?) [5] / 46, XX, dup(10)(p?) [30]**. (Figura 1).



**Figura 1:** Cariotipo en mosaico mostrando dos líneas celulares, a) Línea con una monosomía del cromosoma X. b) Línea con cariotipo femenino con una duplicación en el brazo corto del cromosoma 10.

El cariotipo observado en las tres hermanas es característico de individuos con síndrome de Turner. En el examen clínico genético no se observaron rasgos fenotípicos que orientaran alteraciones asociadas a dicho síndrome, el que posee un fenotipo complejo cuyos signos incluyen: patrón dismórfico característico, no desarrollo de los caracteres secundarios y una amplia variedad de anomalías anatómicas y fisiológicas, no detectadas en este estudio. Un fenómeno bien documentado en la citogenética es la pérdida de un cromosoma X relacionado con la edad, especialmente en las mujeres donde se asocia al mecanismo de división prematura del centrómero (OMIM #272790). Es por esto que los actuales protocolos de emisión de resultados citogenéticos proponen dar una breve explicación de que la aparición de una célula en el análisis con monosomía del X puede ocurrir en personas sanas (Fitzgerald y cols, 1975; Fitzgerald y McEwan, 1977; Ligon, 2011), lo cual no es el caso de las hermanas cuyas edades son: 37, 42 y 59 años, para estas el número de células con monosomía del cromosoma X fue mayor al esperado en personas sanas.<sup>9</sup> Con respecto a la duplicación del cromosoma 10, no se encontró ningún reporte que evidencie este hallazgo en individuos esquizofrénicos, no obstante se reportan deleciones en el brazo corto de dicho cromosomas en pacientes con síndromes esquizoafectivos.<sup>10</sup>

Kunugi y Lee en un estudio realizado en una población japonesa describieron 5 casos con una aneuploidía del cromosoma X.<sup>11</sup>

Nanko et al., encontraron dos casos de mosaico del cromosoma X en 134 pacientes esquizofrénicos.<sup>12</sup>

Se ha demostrado que existe una proporción significativa donde se asocia la esquizofrenia con aneuploidías del cromosoma X, y en casos más raros con autosomas. Así, por ejemplo, DeLisi y cols. encontraron un caso de esquizofrenia y un caso de trastorno esquizoafectivo con cariotipo 47,XXX.<sup>13</sup>

Yamada y cols. examinaron pacientes esquizofrénicos y revisaron múltiples estudios, de lo cual encontraron que 4 de 77 mujeres con esquizofrenia presentaban el mosaicismo 45,X/46,XX y en una menor incidencia los cariotipos 47,XXX y 47,XXY.<sup>14</sup>

De igual forma, Kunugi y cols, Kumra y cols. y Nicolson y cols. encontraron pacientes con el mismo cariotipo en mosaico 45,X/46,XX. En la revisión de literatura de estos últimos autores sugieren también 11 casos de mosaicismo 45,X/46,XX en 6.482 mujeres con esquizofrenia.<sup>15,16</sup>

La experiencia de este equipo de investigación se asemeja a lo reportado por los demás investigadores y coinciden con la posible asociación del cromosoma X con la esquizofrenia, sirviendo además de base a investigaciones que se ponen en marcha, y cuyo valor añadido es "incorporar la investigación en torno a la enfermedad mental con más incidencia a nivel mundial".

## CONCLUSIONES

Estos estudios contribuirán a una mejor caracterización del origen de la enfermedad en nuestra población.

El cromosoma X constituye un cromosoma de interés para futuros estudio considerándose entre los que candidatos para la búsqueda de locus de susceptibilidad para los trastornos mentales.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 3rd ed. Washington,DC. American Psychiatric Press, 1980.
2. Crocq MA, Crocq L. From shell shock and war neuroses to posttraumatic stress disorder: a history of psychotraumatology. Dialogues in Clinical Neuroscience 2000;2:47-55 .
3. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder 4 ta ed. Tex rev Washington, DC copyright 2000.
4. Presa, M. Iglesias, C. Gámez A y cols. El síndrome de estrés postraumático en niños y adolescentes. Trabajo presentado en 7º congreso virtual de Psiquiatría, febrero 2006.

5. Davidson JRT, Hughes D, Blazer DG. Traumatic experiences in psychiatric patients. J Trauma Stress 1990; 3:459-475.
6. Davidson JRT, Book SW, Colket J T, Tupler LA, Roth R, David D, et al., Assessment of a new self-rating scale for post-traumatic stress disorder. Psychol Med 1997; 27: 153-160.
7. Pieschacón MF. Estado del arte del trastorno de estrés postraumático. Suma Psicológica 2006; 13 (1):67-84.
8. Calzada AR, Oliveros YCD, Acosta YI. Trastorno por estrés agudo. Presentación de un caso. Cuad Med Forense 2012;18(1):27-31.
9. Adamec R. Transmitter systems involved in neural plasticity under-lying increased anxiety and defense implications for understanding anxiety following traumatic stress. Neurosci Biobehav Rev 1997;21:755–6.
10. Friedman MJ. Neurobiological sensitization models of posttraumatic stress disorder: their possible relevance to multiple chemical sensitivity syndromes. Toxicol Ind Health 1994; 10:449–62.
11. Grillon C, Southwick SM, Charney DS. The psychobiological basis of posttraumatic stress disorder. Mol Psychiat 1996; 1:278–97.
12. Douglas RM, Goddard GV. Long-term potentiation of the perforant path-granule cell synapse in the rat hippocampus. Brain Res 1975; 86:205–15.
13. van der Kolk BA, The psychobiology of PTSD. J Clin Psychiat 1997; 58(suppl 9):16–24.
14. Stewart JT, Bartucci RJ. Posttraumatic stress disorder and partial complex seizures. Am J Psychiatry 1986; 143:113–4.
15. Lipper S, Davidson JRT, Grady TA, et al. Preliminary study of carbamazepine in Posttraumatic Stress Disorder. Psychosomatics 1986; 27:849–54.
16. Pérez EG. Manual De Psiquiatría Forense. Ed ONBC. 2006.206-217

Recibido: 01 de junio de 2012.

Aceptado: 04 de febrero de 2013

Ana Calzada Reyes. Instituto de Medicina Legal. La Habana, Cuba. Correo electrónico: [anacalz@infomed.sld.cu](mailto:anacalz@infomed.sld.cu)