

Alteraciones cromosómicas encontradas en niños con malformaciones congénitas atendidos en el Hospital General de Culiacán

RAFAEL PRECIADO-ROMERO¹, ALEJANDRO ÁVILA-VILLANUEVA^{1,2}, ENRIQUE SÁINZ-GONZÁLEZ^{3,4}, ALFREDO JESÚS CORREA-SÁNCHEZ¹, SERGIO AMADO FÉLIX-GARCÍA^{1,2}, ANTOLÍN MONZÓN-RUELAS¹, ANA ELPIDIA RODRÍGUEZ-CÁRDENAS¹, JUAN CARLOS ROSAS-CAMACHO, IGNACIO BARRERA SALCIDO, JESÚS SALVADOR VELARDE-FÉLIX^{2,3}, JOSÉ GUADALUPE DAUTT-LEYVA^{1,2}, VERÓNICA JUDITH PICOS-CÁRDENAS^{2,3}

1.- Servicio de Pediatría del Hospital General de Culiacán. 2.- Facultad de Medicina.
3.-Facultad de Ciencias Químico-Biológicas de la Universidad Autónoma de Sinaloa.
4.- Centro de Medicina Genómica, Hospital General de Culiacán.

RESUMEN

Se presentan los resultados de 24 pacientes pediátricos diagnosticados clínicamente por presentar malformaciones congénitas (MC) durante un año. La presencia de alteraciones cromosómicas (AC) fue detectada en el Laboratorio de Citogenética del Hospital General de Culiacán a través de la realización del cariotipo a partir de cultivos de linfocitos de sangre periférica estimulados con fitohemaglutinina y analizados con bandas GTG. Las AC fueron reportadas de acuerdo a la Nomenclatura Internacional actual.

La presencia de AC de tipo numérico se encontraron más frecuentemente en 21/24- casos (87.5%). La trisomía 21 regular fue la alteración más frecuente (63%), seguida por la trisomía 18 (17%), la trisomía 13 (4%) y la monosomía X (4%). Mientras que, la pérdida cromosómica parcial fue la única causa de las AC de tipo estructural, presentándose una del(5)(p13), una del(13)(q33.2) y otra del(X)(p11.3). La detección de una t(14;21) dió origen a un paciente con síndrome Down. Además pudo detectarse un caso familiar con dos niños con trisomía 21 regular nacidos de una madre triple X.

Por lo tanto, consideramos que la realización del cariotipo en pacientes con MC nos permite la detección de AC cuya importancia radica en la determinación de la etiopatogenia de la enfermedad, la predicción de la recurrencia en algunos casos y, de esta forma, otorgar una mejor calidad de vida para el paciente y su familia por medio del consejo genético adecuado.

INTRODUCCIÓN

Las malformaciones congénitas (MC), de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS), se definen como toda anomalía del desarrollo morfológico, estructural, funcional o molecular que esté en un niño recién nacido (RN), ya sea de forma externa o interna, familiar o esporádica, hereditaria o no, única o múltiple, que resulta de una embriogénesis defectuosa [1-4]. Su frecuencia en forma externa es de aproximadamente un 2% en RN vivos, elevándose un 0.5% cuando se incluyen defectos internos. De igual manera, esta cifra se aumenta a un 3.5% si se consideran a todos los RN; sin embargo, se estima que la frecuencia de las MC externas en RN muertos se aproxima al 12% [5,6].

Procesos patogénicos pueden dar lugar a la presencia de un defecto primario en el producto, el que a su vez, condiciona la aparición de MC interrelacionadas o con se-

cuencias. Por lo tanto, las alteraciones morfológicas que se presentan en la clasificación según la patogenia, pueden ser fundamentalmente de tres tipos [7,8]: a) Malformación, alteración de los tejidos, provocada por un proceso de desarrollo intrínsecamente anormal; b) Deformación, alteración en la forma o posición de un órgano o región anatómica del embrión o feto que se desarrolló en forma normal, pero que fue alterada por fuerzas mecánicas extrínsecas o intrínsecas; y c) Disrupción o desorganización, falta de continuidad anatómica de uno o varios tejidos específicos.

Dependiendo del tipo y gravedad de la MC, los problemas relacionados en los niños afectados son las secuelas físicas y emocionales que ocasionan los diferentes tipos de discapacidad, un elevado costo de tratamiento y no siempre una recuperación anatómica y funcional completa [7,8].

Las anomalías cromosómicas (AC) son una de las

principales causas de MC mayores, con una prevalencia global entre un 2.1 y el 9.2 por cada mil RN [9,10], afectando, al menos, al 7.5% de todas las concepciones; sin embargo, la mayoría de los productos son abortados espontáneamente [11]. De la misma manera, las AC se han encontrado en el 6% de los mortinatos y en el 0.6% de los RN vivos [12-14]. Estas anomalías se presentan como alteraciones que ocasionan una ganancia o pérdida de una parte o del total de uno o varios cromosomas. Por lo tanto, pueden afectar al número y/o a la estructura cromosómica ocasionando efectos fenotípicos, los cuales se presentan como consecuencia del desequilibrio producido por las alteraciones en las dosis génicas y sus funciones reguladoras [15]. De allí que, la presencia de un síndrome malformativo o dismórfico sea una de las principales indicaciones para la realización del cariotipo [15].

La mayoría de las AC se presentan *de novo*, debido a esto la recurrencia de éstas en una misma familia son bajas. Sin embargo, algunos datos que pudieran ser tomados en consideración como signos de recurrencia son la presencia de dos o más individuos con las mismas características fenotípicas o síndrome en una misma familia y/o parejas con infertilidad (en el 8% de los casos) [13].

En la mayoría de los países de América Latina, las AC no reciben la atención adecuada de los gobiernos, ya que los principales problemas de salud responsables de la morbi-mortalidad de los niños son principalmente de origen socioeconómico y medioambiental. En México, pocos estudios que analizan las AC en pacientes con MC han sido reportados; sin embargo, se sabe que cada vez son más las instituciones que realizan el cariotipo en este tipo de pacientes. En Sinaloa, ningún estudio sobre las AC en pacientes pediátricos con MC ha sido realizado, por lo tanto, éste es el primer trabajo que reporta las alteraciones cromosómicas que se presentaron en el Hospital General de Culiacán.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó cariotipo a todos los pacientes pediátricos diagnosticados clínicamente con MC que fueron atendidos en el Hospital General de Culiacán de los Servicios de Salud de Sinaloa durante diciembre de 2005 a noviembre de 2006, previo cuestionario realizado y firma de consentimiento informado. El análisis citogenético se realizó en cultivos de linfocitos de sangre periférica heparinizada, estimulados con fitohemaglutinina e incubados por 72 hr [17]. El análisis cromosómico se realizó por bandejo G con tripsina y Giemsa (GTG) [18], donde se estudiaron rutinariamente al menos 15 células. En los casos donde se encontraron translocaciones o cariotipos inusuales, se analizaron los cromosomas de ambos padres. Para la descripción del cariotipo se usó la Nomenclatura de Citogenética (ISCN) [19]. Se encontró la presencia de AC en 24 pacientes con MC.

RESULTADOS

De los 24 pacientes con MC, 14 corresponden al sexo femenino (F) y 10 al masculino (M) (cuadro 1). Las AC de tipo numérico fueron las más frecuentes en un total de 21 casos (87.5%), de las cuales la trisomía 21 regular fue la más frecuente (63%), seguida por la trisomía 18 (17%) y la monosomía X (4%) (cuadro 1). Un caso de trisomía 21 debido a una $t(14;21)(q10;q10)$ fue encontrado (4%) (cuadro 1). Por otro lado, las AC de tipo estructural se encontraron en el 12.5% de los casos, siendo las pérdidas cromosómicas parciales de 5p13 (4%), 13q33.2 (4%) y Xp11.3 (4%) (cuadro 1) las únicas AC de este tipo las que se presentaron.

La presencia de dos hermanos M con síndrome Down en una misma familia llevó a la realización del cariotipo a los padres de los niños, encontrándose una trisomía X en la madre.

DISCUSIÓN

El hecho de que aproximadamente el 20% de las muertes que ocurren en el primer año de la vida se presentan en niños con MC, justifica que estas enfermedades sean consideradas un problema de salud pública [1]. Su frecuencia suele variar de un hospital a otro, aún en un mismo país [1,4]; por lo que las AC son una de las principales causas de MC mayores en RN [11]. De esta forma afectan cuando menos, al 7.5% de todas las concepciones de las cuales la mayoría de los productos se abortan espontáneamente [11].

En nuestro estudio se encontraron AC en 24 pacientes con MC, 14 F y 10 M (cuadro 1). La frecuencia de las AC de tipo numérico y su distribución fue similar a los resultados encontrados en otros estudios [1,4], cuya presencia se observó en 21 de los 24 casos con MC, correspondiendo así, a un 87.5%. De las AC numéricas, la trisomía del cromosoma 21 regular, fue la alteración más frecuente correspondiendo a un 62.5% (15/24) de los casos, seguida por la trisomía 18 en el 12.5% (3/24), la trisomía 13, 4.1% (1/24) y por la monosomía del X en un 4.1% (1/24) (cuadro 1). Por otro lado, las AC de tipo estructural se encontraron en 3 pacientes y correspondieron solamente a pérdidas cromosómicas parciales: del(5)(p13), del(13)(q33.2) y del(X)(p11.3) (cuadro 1).

En general, la detección de las AC correspondieron con el fenotipo de acuerdo al diagnóstico clínico. Cabe señalar que ciertas AC numéricas y de tipo estructural muestran un fenotipo similar cuando el cromosoma involucrado es el mismo. De aquí que la trisomía 21 presente en uno de los casos (4.1%) fue producto de una $t(14;21)(q10;q10)$ muestra las mismas características clínicas de síndrome Down que los 15 pacientes encontrados con trisomía 21 regular. Cabe señalar que la translocación presente en este paciente fue tomado como una AC de tipo numérico, ya que ocasionó la trisomía 21 y a que muy posiblemente la AC estructural se encuentre en alguno de los padres constituyen-

do, el portador de esta alteración. Sin embargo, el estudio cromosómico familiar del paciente con la t(14;21) hasta el momento no ha sido posible.

Por otro lado, las características clínicas del síndrome Turner estuvieron presentes en la paciente con pérdida parcial de Xp (figura 3), sin embargo, en este caso el fenotipo se encuentra disminuido debido a que la AC es solamente de una porción y no del cromosoma entero como es el caso del síndrome Turner por la monosomía del cromosoma X. El síndrome Down estuvo presente en 16 pacientes (66.7%), con un predominio del género F (66%). En el estudio realizado por Centeno *et al.* [15], ellos encontraron una frecuencia del 77% con predominio del sexo M en el 56% de los casos. Podría suponerse que existen diferencias entre ambos estudios, sin embargo, ninguna prueba estadística fue realizada para comparar ambos resultados. Además, algunas similitudes pueden ser observadas tales como el hecho de que la trisomía 21 regular fue la AC más frecuente y que la t(14;21) estuvo presente solamente en un paciente. Las diferencias en las frecuencias entre nuestro trabajo y otros [1,4,12-16] pudieran estar influenciadas por diferencias en el tamaño de la muestra y la forma de selección de los pacientes para la realización del cariotipo.

La presencia de AC en dos miembros de una misma familia o de algunos rearrreglos cromosómicos como lo son la t(14;21) pueden ser tomados como datos claves para la realización del cariotipo en los padres, ya que alguno de ellos pudiera ser el portador de una AC que no se manifiesta fenotípicamente debido a que la dosis génica se encuentra balanceada, pero al reproducirse ocasiona la recurrencia de ciertas enfermedades o síndromes cromosómicos. En nuestro estudio, la presencia del síndrome Down debido a

la trisomía 21 regular en los dos hijos en una misma familia estuvo presente. Al realizarle el estudio cromosómico a los padres de los niños se encontró que el cariotipo de la madre fue 47,XXX (figura 4), conocido como el síndrome de la “Super Hembra” [20,21]. Al analizar cuidadosamente a la mujer se observó que ella presentaba problemas en el lenguaje y retraso en las habilidades sociales y de aprendizaje [20,21]; debido a que las características clínicas no se encuentran muy marcadas y a que poseen una estatura normal, portadoras de este síndrome podrían pasar desapercibidas [20] tal como en el presente caso. La presencia de crisis epilépticas han sido descritos [20,21] pudiendo ser una característica diagnóstica para estas mujeres. Con respecto a la literatura [20-22], este podría ser el primer caso donde se presentan dos hijos con síndrome Down nacidos de una mujer triple X.

CONCLUSIONES

Este trabajo muestra la importancia de la realización de un examen clínico exhaustivo en el RN, el conocimiento de los antecedentes heredo-familiares y perinatales y, por lo tanto, la importancia del cariotipo en estos pacientes como punto clave para encontrar una posible causa de la presencia de las MC. Así también, el poder determinar el tipo de AC presente en el paciente nos permite detectar a padres portadores, ayudándonos así a predecir la posible recurrencia de hijos con MC en una misma familia. Además, el estudio cromosómico nos puede ayudar a proporcionar un mejor pronóstico de enfermedades adquiridas de acuerdo al tipo de malformación o síndrome presente en el paciente y, a su vez, otorgar una mejor calidad de vida para él y su familia por medio de un consejo genético adecuado.

Cuadro 1. Fenotipo de las alteraciones cromosómicas presentes en los 24 pacientes con malformaciones congénitas. Se presenta el número de casos y sexo donde F=Femenino y M=Masculino. En todos los casos, las malformaciones congénitas correspondieron al fenotipo de acuerdo al tipo de alteración cromosómica que se presentó.

FENOTIPO	NÚMERO DE CASOS (SEXO)	ALTERACIÓN CROMOSÓMICA
Síndrome Down	15 (5M:10F) 1 (M)	+21 1 t(14;21)(q10;q10)
Síndrome de Edwards	3 (2M:1F)	+18
Síndrome de Patau	1 (F)	+13
Síndrome de Turner	1 (F) 1 (F)	-X del(X)(p11.3)
Síndrome Cri Du Chat	1 (M)	del(5)(p13)
Monosomía parcial	1 (M)	del(13)(q33.2)
TOTAL	24 (10M:14F)	

Bibliografía

1. Ortiz AMR, Flores FG, Cardiel MLE, Lunas RC. Frecuencia de malformaciones congénitas en el área de neonatología del Hospital General de México. *Rev Mex Ped* 2003;70:128-131.
2. Huffstadt AJC. Malformaciones congénitas. Vol. 4. Ed. Manual Moderno 1981:134-137.
3. Moore KI. Embriología clínica. 4ª Ed. Interamericana 1989:152-183.
4. Vega VA, Vizzuett MR. Frecuencia de malformaciones congénitas en un hospital general de tercer nivel. *Rev Mex Ped* 2005;72:70-73.
5. Kallen B. Congenital malformation in endpoints studied in the epidemiology of reproduction in Chapter 2. *Epidemiology of Human Reproduction*. Ed. CRC Press, 1988:24-35.
6. Mulchinick O, Lisker R, Babinski V. Programa Mexicano de "Registro y Vigilancia Epidemiológica de Malformaciones Congénitas Externas". *Salud Pub Mex* 1988;30:88-100.
7. Pérez Aytés A. Bases para la identificación clínica en dismorfología (XIX Congreso Nacional de Pediatría. Alicante, Septiembre 1995) *An Esp Pediatr* 1995;Supl 70:138-42.
8. Delgado A. Grandes Síndromes en Pediatría in Volumen 7. *Patología Prenatal*. Bilbao 1998.
9. Buckton KE, O'Riordan ML, Ratcliffe S, Slight J, Mitchell M, McBeath S. AG-band study of chromosomes in liveborn infants. *Ann Hum Genet* 1980;43:227-239.
10. Jacobs PA, Melville M, Ratcliffe S, Keay AJ, Syme J. A cytogenetic survey of 11680 newborn infants. *Ann Hum Genet* 1974;37:359-376.
11. Conon JM, Ferguson-Smith MA. *Essential Medical Genetics*. 3ª. edn. Blackwell Scientific Publications 1991:289-291.
12. McFadden DE, Friedman JM. Chromosome abnormalities in human beings. *Mut Research* 1997;396:129-140.
13. Santos CB, Boy RT, Santos JM, Silva MPS, Pimentel MMG. Chromosomal investigations in patients with mental retardation and/or congenital malformations. *Genet Mol Biol* 2000;23:703-707.
14. Romana SP, Gerard B. Indications de l'analyse des chromosomes et de l'ADN pour le diagnostic des maladies génétiques. *Rev Prat* 1997;47:1241-1252.
15. Centeno Malfaz F, Beltrán Pérez AI, Ruiz Labarga C, Centeno Robles T, Macías Pardo J, Martín Bermejo M. Cromosopatías recién nacidos malformados. *An Esp Pediatr* 2001;54:582-587.
16. Cantú JM; Las anomalías cromosómicas. *Bol Med IMMS* 1973;15:213-220.
17. Moorhead PS, Nowell PC, Mellman WJ, Battips DM, Hungerford D. Chromosome preparations of leucocytes cultured from human peripheral blood. *Exp Cell Res* 1960;20:613-616.
18. Caspersson T, Zech L, Johansson C. Differential Banding of alkylant fluorochromes in human chromosomes. *Exp cell Res* 1970;60:315-319.
19. Mitelman F. *ISCN 1995. An international system for human cytogenetic nomenclature*. Ed. Karger, USA 1995:1-85.
20. Martínez-Frías ML, Rodríguez L, López F. Diagnóstico citogenético con resultado 47,XXX. *Propositus* 2000;11:1-2.
21. Sybert VP. Phenotypic effects of mosaicism for a 47,XXX cell line in Turner syndrome. *J Med Genet* 2002;2:280-291.
22. Singer J, Sacheva S, Smith GF, Hsia DY. Triple X female and a Down syndrome offspring. *J Med Genet* 1972;9:238-239.

Enviar sobretiros a Dra. Verónica Judith Picos Cárdenas

Laboratorio de Citogenética del Centro de Medicina Genómica, Hospital General Culiacán "Bernardo J. Gastélum".
Juan Aldama s/n esq. con Edo. de Nayarit. CP. 80230. Col. Rosales, Culiacán, Sinaloa, México.
E-mail: veronica06735@hotmail.com