

Centro Nacional de Genética Médica ISCM-H

DEFECTOS CROMOSÓMICOS Y FALLAS REPRODUCTIVAS. UN ESTUDIO EN 452 PACIENTES

*Lic. Viviana Vega Conejo,¹ Lic. Carlos I. Viñas Portilla,² Dra. Aracely Lantigua Cruz³
y Lic. Elena del Monte Sotolongo⁴*

RESUMEN: En el presente trabajo se analizaron los resultados de estudios cromosómicos realizados a 452 pacientes, remitidos al laboratorio de Citogenética del Centro Nacional de Genética Médica por fallas reproductivas, los cuales se clasificaron en 7 grupos de acuerdo con el criterio de indicación. Para la obtención del cariotipo se utilizó la técnica de cultivo de linfocitos. Fueron detectadas 13 aberraciones cromosómicas para una frecuencia de 2,9 %. De éstas, 5 casos con mosaicos del X (1,11 %), 4 casos con translocaciones Robertsonianas (0,88 %), 2 casos con translocaciones balanceadas (0,44 %) y 2 casos con mosaicos de marcadores no identificados (0,44 %). Se discuten los resultados en relación con los criterios de indicación de estos estudios y los reportes de la literatura.

Descriptores DeCS: ABORTO HABITUAL/genética; INFERTILIDAD/genética; ANOMALIAS CROMOSOMICA; ABERRACIONES CROMOSOMICAS; TRANSLOCACION (GENETICA).

Se sabe que como mínimo del 12 a 15 % de todas las concepciones identificadas terminan en aborto espontáneo. Los estudios de la cifra de pérdida preclínica del embarazo sugieren una incidencia aún mayor, que va de 22 a 33 %.¹⁻³

Las fallas reproductivas constituyen un importante capítulo de estudio de la Genética Médica. Incluidas en los defectos genéticos, que explican una parte de ellas,

se encuentran ocupando las frecuencias más altas las anomalías cromosómicas como causa de infertilidad y de pérdidas de embarazos, que incluyen óbito fetal y abortos espontáneos; estos últimos son alrededor del 50 %.⁴

Diversos investigadores coinciden en que las parejas que presentan abortos espontáneos recurrentes, niños previos con malformaciones múltiples y/o muertes fetales,

¹ Licenciada de Biología. Aspirante a Investigador.

² Licenciado en Biología. Máster en Genética Médica.

³ Doctora en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Genética Clínica. Profesora Titular. Jefa del Departamento de Genética Clínica.

⁴ Licenciada en Biología. Especialista B para el control de análisis bioquímico.

tienen una alta frecuencia de reordenamientos cromosómicos balanceados.⁵⁻⁸

En el presente trabajo nos proponemos relacionar las frecuencias y tipos de defectos cromosómicos con el motivo de indicación de su falla reproductiva, encontrados en 452 pacientes remitidos a nuestro servicio para estudio citogenético en el período 1988-1992.

Métodos

Se analizaron los resultados citogenéticos de 452 pacientes, remitidos por los Especialistas de Genética de ciudad de La Habana, Habana y Pinar del Río, 169 fueron parejas y 114 individuos y se clasificaron en 7 grupos atendiendo al motivo de indicación:

- Un aborto espontáneo.
- Dos o más abortos espontáneos.
- Abortos espontáneos y óbitos fetales.

- Abortos espontáneos y feto multimalformado.
- Óbitos fetales.
- Feto multimalformado.
- Infertilidad.

En todos los casos se realizó el análisis de 11 metafases GTG para la detección de aberraciones cromosómicas (ac) en líneas únicas y 30 o más en casos de mosaicismos, previo cultivo de linfocitos utilizando microtécnica sin suero exógeno y a un nivel de resolución de 500 - 800 bandas.

Resultados

En las tablas 1 y 2 se exponen las frecuencias y hallazgos cromosómicos encontrados de acuerdo con los grupos establecidos.

Para un total de 452 pacientes fueron detectadas 13 ac, correspondiente a 2,9 %. Como se observa en la tabla 1, las frecuencias de ac en las parejas y en los individuos fueron similares (4,73 y 4,38 %, respectivamente).

TABLA 1. Frecuencia de aberraciones cromosómicas detectadas en parejas e individuos con problemas reproductivos

Grupos	Parejas			Individuos			Totales		
	No. de parejas	No. de aberrac.	% de aberrac.	No. de individuos	No. de aberrac.	% de aberrac.	No. de individuos	No. de aberrac.	% de aberrac.
I	6	1	16,6	6	0	0	18	1	5,55
II	117	6	5,13	69	4	5,12	303	10	3,30
III	4	0	0	8	0	0	16	0	0
IV	4	0	0	3	0	0	11	0	0
V	14	0	0	8	0	0	36	0	0
VI	18	0	0	10	0	0	46	0	0
VII	6	1	16	10	1	10	22	2	9,09
Total	169	8	4,73	114	5	4,38	452	13	2,90

El grupo II resultó ser el más numeroso; en él se obtuvo una frecuencia de ac inferior a la de los grupos I y VII en las parejas y al VII en los individuos.

En los grupos III, IV, V y VI no se reporta ningún hallazgo cromosómico. Resulta notable que para el criterio de indicación de infertilidad (grupo VII) se obtuvo la mayor frecuencia (9,09 %) de alteraciones cromosómicas, seguido por los grupos I y II (5,55 y 3,30 %, respectivamente).

Dentro de las 8 ac detectadas en las parejas, hubo una notable diferencia con relación al sexo, pues 7 fueron encontradas en hembras y 1 en varones.

Como se observa en la tabla 2, las ac más frecuentes fueron los mosaicos del X (5 casos - 1,11 %), les siguen las translocaciones Robertsonianas (4 casos - 0,88 %) y finalmente las translocaciones balanceadas y los mosaicos de marcadores no identificados (2 casos - 0,44 % cada uno). Dentro de las variantes normales se obtuvieron 8 casos con inversión del 9 para una frecuencia de 1,77 %.

TABLA 2. Aberraciones cromosómicas encontradas

Grupos	Aberraciones cromosómicas
I	45,XX,t(13;14)
II	46,XX,t(2q;7q) 46,XY,t(11q;22q) 45,XX,t(13q;15q) 45,XY,t(13q;21q) 45,XY,t(14q;22q) 45,X/46,XX (3 casos) 46,XX/47,XX,+ marc. 46,XX/47,XY,+ marc.
VII	45,X/46,XX 45,X/46,XX/49,XXXXX

Como vemos, 10 de los hallazgos cromosómicos se corresponden con el grupo II; 2 con el grupo VII y 1 con el grupo I.

En el grupo VII identificamos 2 casos de mosaicismos del X.

Dentro de los hallazgos cromosómicos detectados, el cromosoma 13 resultó ser el más involucrado, seguido por el cromosoma X.

Discusión

Orozco et al. en 1 347 pacientes estudiados por fallas reproductivas, reportaron una frecuencia de ac de 2,2 %. Por otra parte, en un estudio realizado en nuestro país por Quiñones et al. en 562 parejas con antecedentes de abortos espontáneos y pérdidas fetales recurrentes, se observó una frecuencia de ac de 3,02 %.

La frecuencia encontrada en nuestro estudio coincide con lo reportado en la literatura médica.^{9,10}

Es lógico que la frecuencia de ac en las parejas y en los individuos con historia de falla reproductiva sea similar, porque la indicación del estudio en los individuos debe haberse polarizado hacia el miembro de la pareja con mayor criterio para la realización del cariotipo.

En el grupo II se esperaba una frecuencia más alta de ac, esto está en relación con la rigurosidad de la indicación del estudio cromosómico, sin descartar previamente otras causas de abortos espontáneos como factores endocrinos ginecológicos e inmunológicos fundamentalmente.

En el grupo I de las parejas se observa una frecuencia elevada. En nuestro estudio constituyó un grupo pequeño, por lo que la alta frecuencia obtenida está dada porque la indicación del criotipo con un aborto se apoyó en criterios de antecedentes familiares.

A pesar de que en el grupo VII sólo fueron estudiados 16 pacientes, se obtuvieron los porcentajes mayores de ac (9,09 %),

lo cual corrobora lo planteado en la literatura médica.¹¹

En los grupos III, IV, V y VI, los cuales presentan fuertes criterios para la indicación de estudios cromosómicos, no fueron encontradas alteraciones cromosómicas, lo cual no coincide con lo reportado por otros autores, esto puede estar relacionado con la cantidad de pacientes estudiados en nuestros grupos que no nos permite la obtención de resultados esperados. Por otra parte, habría que descartar mediante otro tipo de estudio la presencia de mosaicismos gonadales, ya que en material abortivo son muy frecuentes las alteraciones cromosómicas.^{4,9,12}

La diferencia existente en la cantidad de ac entre hembras y varones coincide con lo reportado en la literatura médica y puede ser explicado por un efecto de selección gamética preconcepcional en varones portadores de rearrreglos balanceados.^{15,16}

La presencia de 5 casos con mosaicos del X como la ac más frecuente encontrada en nuestro estudio, confirma que ésta constituye la causa más frecuente de fallas reproductivas, dada fundamentalmente por la presencia de determinados grados de disgenesias gonadales e hipoplasias genitales.¹³

Husslein et al. reportan una frecuencia de translocaciones balanceadas de 3,6 %, por otra parte, *Quiñones* reporta 2 % en estudios similares. En nuestro estudio se obtuvo 1,32 %.^{9,14}

En nuestro trabajo el porcentaje obtenido de la variante normal inversión del 9,

resulta alto en relación con lo reportado por *Husslein* et al. que obtuvieron 0,7 %, esto puede estar en relación con el tamaño muestral. Otros autores plantean frecuencias más altas (3 %) en reportes de abortos espontáneos. Estudios más profundos de éstas son necesarios para definir la relación causal que existe entre variante y las fallas reproductivas.^{8,14}

La mayor cantidad de hallazgos cromosómicos fue encontrada en el grupo II, lo que confirma que 2 o más abortos espontáneos aportan criterios suficientes para indicación de estudios cromosómicos.

Existe una elevada incidencia de ac sexuales en parejas con infertilidad, donde se plantean mosaicismos del X como la segunda causa citogenética en este tipo de falla reproductiva. Lo antes expuesto se corrobora en nuestro estudio con el hallazgo de 2 casos con este tipo de mosaicismo.^{11,13}

De forma general, en nuestro trabajo la frecuencia total de ac se comporta similar a otros estudios, lo que no es así con las translocaciones, para las cuales se obtuvieron frecuencias inferiores a lo reportado, lo cual está compensado por la alta frecuencia de los mosaicos del X detectados.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a la Licenciada *Nereyda González* y a la Técnica de Laboratorio *Estrella Delgado* por su colaboración en la realización de los estudios cromosómicos.

SUMMARY: The results of the chromosomal studies conducted among 452 patients who were referred to the Cytogenetics Laboratory of the National Center of Medical Genetics due to reproductive failures are analyzed in this paper. These individuals were classified into 7 groups according to the indication. The lymphocyte culture technique was used to obtain the karyotype. 13 chromosome aberrations were found for a frequency of 2.9 %. There were 5 cases with mosaics of the X chromosome (1.11 %), 4 with Robertsonian translocations (0.88 %), 2 with balanced

translocations (0.44 %), and 2 with mosaics of nonidentified markers (0.44 %). Results are discussed in connection with the criteria used for indicating these studies and with literature reports.

Subject headings: ABORTION, HABITUAL/genetics; INFERTILITY/genetics; CHROMOSOME ABNORMALITIES; CHROMOSOME ABERRATIONS; TRANSLOCATION (GENETICS).

Referencias bibliográficas

1. Simpson JL. Genetic causes of spontaneous abortion. *Contemporary Obstetrics and Gynecology*. 1990;35:25-40.
2. Miller JF, Williamson E, Glue J. Fetal loss after implantation: A prospective study. *Lancet* 1980;2:554-6.
3. Wilcox AJ, Weinberg CR, O'Connor JF. Incidence of early loss of pregnancy. *N Engl J Med* 1988;319:188-9.
4. Gardner RJM, Sutherland GR. *Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling*. New York: Oxford University Press;1989:175-83.
5. Stoll C. Nonrandom Distribution of exchange points in patients with reciprocal translocation. *Hum Genet* 1980;56:89-93.
6. Sant-Cassia LJ, Cooke P. Chromosomal analysis of couples with repeated spontaneous abortion. *Br J Obstet Gynecol* 1981;88:52-8.
7. Osztovics M, Toth S, Wessely J. Cytogenetic investigations in 418 couples with recurrent fetal wastage. *Ann Genet* 1982;25(4): 232-6.
8. Campana M, Serra A, Giovani N. Role of chromosome aberrations in recurrent abortion: A study of 269 balanced translocation. *Am J Med Genet* 1986;24:341-56.
9. Quiñones O, Menéndez S, Hechevarría D, Sánchez M. Estudio citogenético en parejas con abortos espontáneos y pérdidas fatales a repetición. *Rev Cubana Obstet Ginecol* 1991;17(2):120-6.
10. Orozco QM, Grether P, Zavaleta MJ, Manzanero J. Cytogenetic study in disorders of human reproduction. *Ginecol Obstet Mex* 1994;62:23-6.
11. Schinzel A. *Catalogue of Unbalanced Chromosome Aberration in Man*. New York: Walter de Gruyter and Co., 1984:28-33.
12. Simeonova M, Kovacheva K, Angelova L, Angelova S. The role of chromosome anomalies in the origin of reproductive failures. *Akush. Ginek (Sofia)* 1995; 34(2):19-21.
13. Emery AE, Rimoin D. *Principles and Practice of Medical Genetics*. London: Churchill Livingstone, 1983:224-30.
14. Husslein P, Huber J, Wagenhichler P, Schnedl W. Chromosome abnormalities in 150 couples with multiple spontaneous abortions. *Fertil Steril* 1982;37:379.
15. Chandley A et al. Translocation heterozygosity and associated subfertility in man. *Cytogenet* 1972;II:516-33.
16. Fracaro M et al. The role of chromosome imbalance in male subfertility. *Excerpt Med* 1977;173-79.

Recibido: 9 de junio de 1998. Aprobado: 7 de enero de 1999.

Lic. *Viviana Vega Conejo*. Centro Nacional de Genética Médica. ISCM-H, Ciudad de La Habana, Cuba.