

ISCM-Habana, Centro Nacional de Genética, Hospital Ginecoobstétrico
"Ramón González Coro"

RESULTADOS DEL DIAGNÓSTICO PRENATAL CROMOSÓMICO EN CIUDAD HABANA

*Dr. Jorge Quintana Aguilar,¹ Lic. Olga Quiñones Maza,² Dr. Luis A. Méndez Rosado,²
Martha Lavista González,² Dr. Carlos E. González Noa³ y Lic. Gisel Hernández Pérez.⁴*

RESUMEN: Durante el período comprendido desde octubre de 1996 hasta abril de 1999 se realizaron un total de 1 191 estudios cromosómicos prenatales. La indicación más frecuente fue la avanzada edad materna (70,36 % del total de casos). Se diagnosticaron 47 fetos con anomalías cromosómicas, incluyendo 17 casos con síndrome de Down, 10 con reordenamientos cromosómicos estructurales y 13 mosaicos, entre otros. Aunque la mayor cantidad de resultados positivos se encontraron en el grupo de gestantes con avanzada edad, los grupos de mayor riesgo fueron los que se estudiaron por ser un padre portador de reordenamiento cromosómico balanceado y también por hallazgos ultrasonográficos de malformaciones fetales frecuentemente asociadas con enfermedades cromosómicas. La totalidad de parejas en las que se encontraron resultados de fetos con desbalances cromosómicos optaron por realizarse interrupciones de los embarazos, después de recibir la información correspondiente en consultas especializadas, siguiendo el principio del asesoramiento genético no directivo.

Descriptores DeCS: DIAGNOSTICO PRENATAL/métodos; ANOMALIAS CROMOSOMICAS/diagnóstico; MUESTRA DE LA VELLOSIDAD CORIONICA; AMNIOSCOPIA.

El diagnóstico prenatal del síndrome de Down y otras enfermedades cromosómicas se inició en Ciudad de La Habana en 1984, mediante análisis de líquido amniótico obtenido por amniocentesis en el segundo trimestre del embarazo¹ y en 1987 se introdu-

jo el diagnóstico por análisis de vellosidades coriónicas en el primer trimestre,² como parte de un subprograma dentro del Programa Nacional de Diagnóstico y Prevención de Enfermedades Genéticas dirigido por el Centro Nacional de Genética Médica.³

¹ Especialista de II Grado en Genética Clínica. Profesor Auxiliar ISCM-Habana.

² Licenciado en Biología. Investigador Agregado ISCM-Habana.

³ Especialista de I Grado en Genética Clínica. Instructor ISCM-Habana.

⁴ Licenciada en Biología. Especialista de Laboratorio ISCM-Habana.

Como es bien conocido, las enfermedades cromosómicas son relativamente frecuentes en poblaciones humanas⁴⁻⁶ y los métodos de diagnóstico prenatal en parejas de riesgo constituyen un método altamente confiable para su prevención.

El Departamento de Citogenética perteneciente al Centro Nacional de Genética Médica radica desde septiembre de 1996 en el Hospital Ginecoobstétrico "Ramón González Coro" en Ciudad de La Habana. Realiza funciones asistenciales, y ofrece servicios a las provincias occidentales del país (C. Habana, La Habana, Pinar del Río e Isla de la Juventud) relativos al diagnóstico pre y posnatal del síndrome de Down y otras enfermedades cromosómicas, además de trabajo docente de pre y posgrado e investigaciones. Funciona como centro de referencia al nivel nacional para el subprograma de diagnóstico prenatal citogenético.

Después de 1991, como consecuencia de las limitaciones financieras impuestas por el período especial, el subprograma de diagnóstico prenatal del Down sufrió severas limitaciones dadas por la falta de reactivos principalmente, la cual se ha ido recuperando paulatinamente a partir de 1996 cuando se reiniciaron las importaciones necesarias para realizar los cultivos celulares y análisis cromosómicos.

Métodos

Los datos retrospectivos fueron tomados de los protocolos del Departamento de Citogenética del Centro Nacional de Genética Médica en Ciudad Habana, durante el período comprendido desde octubre de 1996 hasta abril de 1999.

En general, los embarazos con riesgo de padecer el producto, el síndrome de Down y otras enfermedades cromosómicas, fueron detectados al nivel primario por los

médicos de familia y evaluados por los especialistas en Genética Clínica municipales (en Ciudad de La Habana) y en los departamentos de Genética (en las demás provincias). Posteriormente, las gestantes residentes en Ciudad de La Habana y provincia Habana fueron remitidas al Departamento Provincial de Genética de Ciudad de La Habana, donde fueron atendidas en consultas de Asesoramiento Genético y se les realizaron estudios ultrasonográficos previos a las tomas de muestras por amniocentesis o biopsias coriónicas. En los casos de Pinar del Río se realizaron las amniocentesis en el Departamento Provincial de Genética de esa localidad y las muestras fueron enviadas a Ciudad de La Habana.

Indicaciones para diagnóstico prenatal cromosómico:

- Avanzada edad materna (38 años y más).
- Un padre portador de reordenamiento cromosómico balanceado.
- Hijo previo con síndrome de Down u otras enfermedades cromosómicas.
- Historia familiar de malformaciones congénitas y otras alteraciones de etiología supuestamente cromosómica.
- Diagnóstico del sexo fetal en mujeres portadoras de enfermedades ligadas al sexo.
- Hallazgos ultrasonográficos de malformaciones fetales frecuentemente asociadas con enfermedades cromosómicas (cardiovasculares, digestivas, genitourinarias y pliegue nuchal, fundamentalmente).
- Marcadores bioquímicos en suero materno (AFP/hCG).
- Otras (estudios moleculares, exposición a radiaciones ionizantes, ansiedad materna, etc.).

Los cultivos de las células fetales presentes en el líquido amniótico fueron realizados de acuerdo con los métodos con-

vencionales⁷ y los análisis cromosómicos en vellosidades coriónicas se hicieron de acuerdo con el método directo descrito por Simoni y otros en 1983.⁸ En todos los casos se realizaron las tinciones cromosómicas de rutina con bandas GTG, analizándose al menos 10 metafases de diferentes frascos de cultivos en casos normales. Otras técnicas de bandeado (C y NOR) fueron utilizadas en casos necesarios, de acuerdo con los hallazgos individuales.

Los informes de los resultados fueron enviados a sus lugares de atención primaria a través de los equipos de Genética municipales en Ciudad Habana e informando a los departamentos provinciales por correo. En caso de detectarse anomalías cromosómicas fetales, ellas se informaron a las parejas en consulta de Asesoramiento Genético por médicos especialistas en Genética Clínica. La decisión sobre la interrupción de embarazo fue tomada libremente por las parejas, siguiendo los principios del Asesoramiento Genético no directivo.

Los fetos abortados fueron examinados en los departamentos de Anatomía Pa-

tológica de cada territorio, contando generalmente con la participación de los genetistas clínicos, con vistas a la confirmación de los hallazgos detectados prenatalmente.

Resultados

Durante el período que se analiza fueron realizados un total de 1 191 estudios cromosómicos prenatales; de ellos, 1 167 por análisis de líquido amniótico y 24 en vellosidades coriónicas. Se detectaron un total de 47 fetos con anomalías cromosómicas (tabla 1). El bajo número de análisis de vellosidades se debió a dificultades con los equipos de ultrasonografía necesarios para realizar las tomas de muestras.

Como puede observarse en la tabla 2, la principal indicación para los estudios fue la avanzada edad materna (70,36 % del total de casos). Ello coincide con lo reportado por *Milunsky* en 1998, cuando planteó que la gran mayoría de pacientes remitidas para diagnóstico prenatal citogenético en Estados Unidos son mujeres mayores de 35 años de edad.⁹

TABLA 1. Distribución de casos por años de acuerdo con el tipo de muestra analizada

Años	LA	VC	Totales de análisis	Anomalías cromosómicas	Positividad %
1996 (oct-dic)	53	0	53	2	3,77
1997	371	13	384	14	3,64
1998	538	11	549	23	4,18
1999 (ene-abril)	205	0	205	8	3,90
Total	1 167	24	1 191	47	3,94

LA: muestras de líquido amniótico.

VC: muestras de vellosidades coriales

TABLA 2. Indicaciones para diagnóstico prenatal cromosómico

Criterios de indicaciones	No.	%
Avanzada edad materna	838	70,36
Hijo previo con enfermedad cromosómica	125	10,49
Antecedentes familiares	56	4,70
Enfermedades ligadas al sexo	11	0,92
Hallazgos ultrasonográficos	25	2,09
Un padre portador de reordenamiento cromosómico balanceado	14	1,17
Marcadores séricos	83	6,96
Otros	39	3,27
Total	1 191	100

TABLA 3. Tipos de anomalías cromosómicas detectadas por años

Anomalías cromosómicas	No. de casos por años				Total
	1996	1997	1998	1999	
Aneuploidías	2	8	10	4	24
+21	0	6	5	2	13
+18	1	0	3	0	4
+13	0	0	1	0	1
Sexuales	0	2	0	2	4
Marcadores supernumerarios	1	0	1	0	2
Reordenamientos estructurales	0	5	4	1	10
Balanceados	0	4	3	1	8
No balanceados	0	1	1	0	2
Mosaicos	0	1	9	3	13
Total	2	14	23	8	47

En relación con los tipos de anomalías cromosómicas fetales, se diagnosticaron 39 fetos con anomalías cromosómicas no balanceadas; las más frecuentes fueron del tipo de las aneuploidías (tabla 3).

En total se encontraron 17 casos de síndrome de Down; de ellos, 13 por trisomías 21 libres, uno por translocación no balanceada 14;21 y 3 mosaicos con una línea celular trisómica para el cromosoma 21. El predominio de los hallazgos de trisomías 21 libres se explica por la asociación que existe entre la edad materna y la ocurrencia de la no disyunción cromosómica, principalmente en la primera división de la meiosis durante la gametogénesis materna. La correlación entre la avanzada edad materna y la aparición de trisomías ha sido ampliamente demostrada en el estudio colaborativo europeo.¹⁰

Por otra parte, se encontraron 10 casos con reordenamientos estructurales y

13 mosaicos (tablas 4 y 5). Particular atención merecen los hallazgos de cromosomas marcadores supernumerarios de origen desconocidos, los cuales constituyen un dilema en el diagnóstico prenatal y posterior asesoramiento genético. Se han descrito algunas técnicas de hibridización *in situ* que permiten analizar el origen de los cromosomas marcadores con elevada eficiencia.¹¹

TABLA 4. Reordenamientos cromosómicos estructurales encontrados

Tipos de reordenamientos	
Balanceados	No balanceados
46,XY, t(6p;14q)	46,XX,del (18p)
45,XX,t (14q;21q)*	46,XX,+21,der (14q;21q)
46,XX,t (9q;16q)	
46,XY,t (8q;22q)	
46,XY,t (1p;11p)	
46,XX,t (X;14)	
45,XY,t (13q;15q)	

* Casos.

TABLA 5. Mosaicos cromosómicos encontrados

Tipos de mosaicos	No.
De número	
Trisomías 21	3
Trisomías 22	2
Mosaico de trisomía 18	1
Marcadores supernumerarios de origen desconocido	
46,XX/45,X	1
46,XX/45,X/47,XXX	1
Mosaicos de estructura	
46,XX/46,XX,del (8p)	1
46,XY/46,XY,t (3q;7q)	1

En cuanto a la correlación existente entre los criterios de indicaciones para diagnóstico prenatal y las anomalías cromosómicas detectadas, como puede observarse en la tabla 6, debe notarse que la mayor positividad se encontró en el grupo de un padre portador de reordenamiento cromosómico balanceado (35,71 %) siendo las anomalías cromosómicas fetales de tipo estructural. Le siguen los hallazgos ultrasonográficos (12 %) y el grupo de avanzada edad materna (4,29 %), en ambas predominan los hallazgos de aberraciones cromosómicas de tipo numéricas. La mayor cantidad de anomalías se encontró en el grupo de avanzada edad materna, como es

de esperar, ya que constituye la principal indicación para estudio. A pesar de que las 2 primeras indicaciones citadas anteriormente no tuvieron un elevado número de casos, se corrobora con nuestros resultados que éstos son criterios considerados como de alto riesgo para enfermedades cromosómicas, lo cual coincide con otros autores.⁹

En los casos de un padre portador de reordenamiento balanceado del tipo de las translocaciones robertsonianas, el riesgo es mayor si es la madre la portadora;¹² en esta serie, de un total de 5 casos positivos, se encontraron 3 translocaciones robertsonianas en las cuales las madres eran las portadoras.

En casos de resultados positivos, se les ofreció la información a las parejas en consultas de Asesoramiento Genético. En la totalidad de los casos de fetos con desbalances cromosómicos las parejas solicitaron interrupciones de embarazos. A pesar de que los criterios de afectación de la calidad de vida en algunos casos como son las aneuploidías sexuales tales como el síndrome de Turner (por monosomía del X) y el síndrome de Klinefelter (XXY) son muy discutibles, en nuestra experiencia, las parejas optaron por evitar el nacimiento de niños con alguna enfermedad cromosómica que pueda causar algún retraso en su desarrollo físico o intelectual.

TABLA 6. Frecuencias de anomalías cromosómicas en relación con las indicaciones para diagnóstico prenatal

Criterios de indicaciones	No. de casos positivos/Total	%
Avanzada edad materna	36/838	4,29
Hijo previo con enfermedad cromosómica	1/125	0,8
Antecedentes familiares	2/56	3,57
Enfermedades ligadas al sexo	0/11	0
Hallazgos ultrasonográficos	3/25	12
Un padre portador de reordenamiento cromosómico balanceado	5/14	35,71
Marcadores séricos	0/83	0
Otros	0/39	0

SUMMARY: A total number of 1 191 prenatal chromosomal studies were carried out from October 1996 to April 1999 in the City of Havana. The most frequent reason for this was the maternal age (70.36 % of total cases). 47 fetuses with chromosomal abnormalities including 17 Down's syndrome cases, 10 structural chromosomal rearrangements and 13 mosaique, among others, were detected. Although the highest number of positive results were found in old pregnant women, the highest risk groups were those in which one parent was a carrier of balanced chromosomal rearrangement and the fetal malformations detected by ultrasound were often associated to chromosomal diseases. All the couples whose test results indicated fetuses with chromosomal imbalance opted for abortion after they received relevant information in specialized visits, following the principle of non-directive genetic counselling.

Subject headings: PRENATAL DIAGNOSIS/methods; CHROMOSOME ABNORMALITIES/diagnosis; CHORIONIC VILLI SAMPLING; AMNIOSCOPY.

Referencias bibliográficas

1. Menéndez F, Casaña H, Quintana J, Quiñones O, Méndez LA, Nazabal I et al. Cytogenetic Prenatal Diagnosis in Havana, Cuba. *Am J Hum Genet* 1987;41:3 (Supplement).
2. Quintana J, Oliva J, Rondón R, Nazabal JI, Carrillo L, Menéndez F. Cuban experience of chorionic villus sampling: cytogenetic findings. Data from 1987 to 1989. Early fetal diagnosis: recent progress and public health implication. Ed. M. Macek, M.A. Ferguson-Smith, M. Spala. Karolinum-Charles University Press, Prague, 1992.
3. Heredero L. Comprehensive national genetic program in a developing country: Cuba. In: Kuliev A, Greendale K, Penchaszadeh VB, Paul NW (Eds): *Genetics Services Provision: An International Perspective*. Birth Defects Orig Art Ser 1992;28(3):52-7.
4. Nielsen J, Wohler M, Faaborg-Anderson J. Incidence of chromosome abnormalities in newborn children: comparison between incidence in 1969-1974 and 1980-1982 in the same area. *Hum Genet* 1982;61:98.
5. Nielsen J, Wohler M. Chromosome abnormalities found among 34,910 newborn children: results from a 13-year incidence study in Arhus, Denmark. *Hum Genet* 1991;87:81.
6. Stoll C, Alembik Y, Dott B. Study of Down's syndrome in 238,942 consecutive births. *Ann Genet* 1998;41:44-51.
7. ACT Cytogenetics Laboratory Manual. 2nd ed. Ed. Margaret J Barch. Raven Press, New York, 1991.
8. Simoni G, Brambati B, Danesino C. Efficient direct chromosome analysis and enzyme determinations from chorionic villi samples in the first trimester of pregnancy. *Hum Genet* 1983;63:349-57.
9. Milunsky A. *Genetics Disorders and the Fetus. Diagnosis, Prevention and Treatment*. Fourth ed. The John Hopkins University Press. Baltimore and London, 1998;185.
10. Ferguson Smith MA, Yates JRW. Maternal age-specific rates for chromosomes aberrations and factors influencing them: Report of a collaborative European study on 52,965 amniocenteses. *Prenal Diagn (Special Issue)* 1984;4-5.
11. Plattner R, Heerema NA, Yurov JB. Efficient identification of marker chromosomes in 27 patients by stepwise hybridization with alpha-satellite DNA probes. *Hum Genet* 1993;91:131.
12. Daniel A, Hook EB, Wulf E. Risks of unbalanced progeny at amniocentesis to carriers of chromosome rearrangements: Data from United States and Canadian laboratories. *Am J Med Genet* 1989;33:14.

Recibido: 21 de junio de 1999. Aprobado: 27 de agosto de 1999.

Dr. *Jorge Quintana Aguilar*. Hospital Gineco-obstétrico "Ramón González Coro". Ciudad de La Habana, Cuba.