

# Revisión

## Introducción al diagnóstico citogenético

B. Jaume Roig

En ciencia no hay progresos, sino propósitos  
E. Gombrich

Las anomalías genéticas están frecuentemente asociadas con anomalías específicas de tipo morfológico, bioquímico o cromosómico que proporcionan una base para su posible diagnóstico antes de la aparición de sus manifestaciones clínicas. Con el fin de agilizar la rápida detección de dichas anomalías, se han ido desarrollando gran número de técnicas en los diferentes campos de la Genética Humana, incluyendo las más recientes técnicas de análisis del ADN humano mediante la hibridación molecular.

El doble descubrimiento, en la década de los años 50, que las células de los tejidos humanos podían crecer en medios artificiales y que el número de cromosomas, era de 46 en la especie humana (Tjio y Levan, 1956), posibilitó la moderna era de la citogenética humana, subdisciplina de la genética que trata del estudio de los cromosomas, las anormalidades cromosómicas y la relación entre la constitución cromosómica y el fenotipo.

A partir de ese momento, se estudian las posibles relaciones entre las anormalidades cromosómicas y la etiología de ciertas enfermedades genéticas humanas. Así, en 1959, Lejeune, Gautier y Turpin

describen por primera vez un trastorno en que se demostró y asignó como causa de un determinado síndrome (síndrome de Down) a una específica anomalía cromosómica (trisomía del cromosoma 21).

El avance en las técnicas de diagnóstico citogenético a lo largo de estos años (bandas G, C, NOR, T, R, Q, alta resolución, enzimas de restricción, intercambio de cromátides...) han permitido, a su vez, la caracterización e identificación de otros síndromes y aberraciones citogenéticas, que han sido convenientemente catalogados, asignándoles a cada uno de ellos los aspectos y rasgos clínicos (dismorfias, malformaciones, retraso mental, etc.) con los que dichas anomalías cromosómicas han aparecido con mayor frecuencia (Tabla I). Las autosomopatías (anomalías de los cromosomas autosómicos) producen cuadros clínicos poco específicos, muchos de ellos comunes, entre los que cabría citar: múltiples malformaciones congénitas, bajo peso al nacer, osificación incompleta, retraso mental, facciones dismórficas y retraso del crecimiento (prenatal y postnatal). Las gonosomopatías (anomalías de los cromosomas sexuales) producen efectos fenotípicos menos graves que las autosomopatías —afectan principalmente a los órganos sexuales— debido principalmente a que el cromosoma Y tiene poca riqueza génica, exceptuando los genes que determinan los caracteres masculinos y a la inactivación del cromosoma X.

Sin embargo, hay que tener en cuenta que, debido a diversos factores, no todas las anomalías cromosómicas presentan siempre el cuadro clínico que se da como característico del síndrome sobre todo cuando las anomalías cromosómicas se presentan en estado de mosaico (líneas normales y anormales). De ahí que el clínico pueda encontrarse con un informe citogenético que no concuerda con el fenotipo por él observado y que debiera concordar con una determinada anomalía cromosómica ya descrita en la bibliografía.

Existen dos **tipos** fundamentales de anomalías cromosómicas, *numéricas* (ganancia o pérdida de cromosomas) y *estructurales* (alteración en la estructura del cro-

Laboratorio de Genética.  
Hospital Son Dureta. Palma de Mallorca.

**TABLA I**  
**EXTRACTO DEL ATLAS DE ENFERMEDADES CROMOSOMICAS DE JEAN DE GROUCHY Y**  
**CATHERINE TURLEAU, 1982, PARIS**

*Trisomía parcial 1q:* microftalmia, orejas de implantación baja, criptorquidia, retraso psicomotor.

*Monosomía 4p (síndrome de Wolff-Hirschhorn):* microcefalia, retraso grave del crecimiento, encefalopatía profunda, facies en casco de guerrero griego, cuello largo, espina bífida, hipospadias.

*Monosomía 5p (síndrome de Cri du Chat):* microcefalia, facies lunar, estrabismo, epicanto, laringe hipoplásica, hipotonía.

*Trisomía 8 (completa):* cara alargada, anomalías osteoarticulares, espina bífida.

*Trisomía 9p:* braquicefalia, tórax en embudo, pliegue palmar único, uñas de pies en garra.

*Trisomía parcial 11q:* nariz carnosa, filtrum largo, cuello corto, malformaciones osteoarticulares, hipoplasia de pene.

*Trisomía 13 (síndrome de Patau):* cráneo pequeño, hexadactilia uni o bilateral, labio leporino, piel nuca laxa, malformaciones cerebrales, cardíacas, digestivas, persistencia hemoglobina embrionaria, criptorquidia, útero bicorne.

*Trisomía 18 (síndrome de Edwards):* cráneo alargado, orejas de fauno e implantación baja, micrognatismo, cuello y esternón corto, malformaciones cardíacas y renales, malformaciones digestivas (divertículo de Meckel), clinodactilia, pie zambo, criptorquidia, hipertrofia clítoris, hipoplasia labios mayores y menores, encefalopatía profunda.

*Trisomía 21 (síndrome de Down):* cráneo pequeño y redondo, frente abombada, hendiduras palpebrales oblicuas, occipucio aplanado, manchas de Brusfield, orejas de implantación baja, pelvis pequeña, edad ósea retrasada, malformaciones cardíacas y óseas, mano ancha, branquimesofalangia y clinodactilia del meñique, pliegue único de flexión, hipotonía.

*Cromosoma 21 en anillo:* microcefalia, occipucio saliente, orejas grandes, malformaciones oculares, digestivas, cardíacas y renales, oligofrenia profunda, hipertonía.

*47, XXY:* ausencia de espermatogénesis, hipogonadismo con túbulos escleróticos, hiperplasia de células de Leydig, nivel de testosterona disminuida, vello facial y púbico escasos, en algunos casos ginecomastia, estatura media superior a la media masculina.

*45, X:* estatura baja, amenorrea primaria, disgenesia gonadal, caracteres sexuales secundarios poco desarrollados, cúbito valgo, hipoplasia de vértebras cervicales, cuello alado.

*Anillo cromosoma X:* estatura baja, amenorrea 1.<sup>a</sup> y 2.<sup>a</sup>.

*Isocromosoma brazos cortos Y; i (Yp):* variable, desde femenino con gónadas en cinta a masculino con testículos disgenésicos.

*Isocromosoma brazos largos Y; i (Yq):* fenotipo variable, femenino en general, discretos estigmas de Turner.

mosoma), pudiendo éstas afectar a los autosomas (pares cromosómicos 1-22) y/o a los gonosomas (cromosomas sexuales, X e Y).

**El origen y mecanismo de producción** de estas anomalías es diferente según el tipo de alteración, así, mientras la aparición de las anomalías estructurales se debe a una defectuosa reparación de una rotura o lesión cromosómica producida espontáneamente, las alteraciones en el nú-

mero de los cromosomas se deben principalmente a un anómalo reparto de dichos cromosomas durante el ciclo y división celular.

La **frecuencia** de estas anomalías cromosómicas es aproximadamente de 1/150 recién nacidos vivos. Sin embargo, la incidencia mayor de anomalías cromosómicas se producen en los abortos espontáneos cuyos análisis citogenéticos, en más de un 50%, son cromosómica-

TABLA II

Subpoblación	%
Abortos espontáneos	50
Muertes perinatales/mortinatos	7
Recién nacidos vivos	0,5
Retraso mental severo	12
Retraso mental severo con malformaciones	25

mente anormales. En las Tablas II y III se presentan la incidencia de anomalías cromosómicas en diferentes subpoblaciones y en la población en general.

En la población han sido descritos además un grupo de síndromes de rara frecuencia y con una herencia de tipo autosómico recesivo, en los que se observa, un anormal nivel espontáneo de roturas y lesiones cromosómicas tanto en fibroblastos como en linfocitos y una incrementada susceptibilidad al desarrollo de neoplasias y cáncer, son los llamados **síndromes de inestabilidad cromosómica**. Dichos síndromes son: la anemia de Fanconi, sín-

drome de Bloom, ataxia telangiectasia y síndrome de Werner. En ciertos casos se incluye también, el Xeroderma pigmentosum, anomalía con gran predisposición al cáncer, pero que sólo presenta cambios cromosómicos tras su exposición frente a ciertos productos mutagénicos.

**Cuadro clínico y citogenético en síndromes de inestabilidad cromosómica**

*Anemia de Fanconi:* pancitopenia, hipoplasia de médula ósea, pigmentación anormal de la piel, malformaciones congénitas esqueléticas o renales. Alteraciones citogenéticas: cromosomas acéntricos, anillos, endorreducciones, alteraciones cromátidas.

*Síndrome de Bloom:* nanismo con perfil de pájaro, lesiones telangiectásicas en la cara y otras zonas. Alteraciones citogenéticas: alta tasa de intercambio de cromátidas hermanas, quiasmas mitóticos.

*Ataxia telangiectasia:* ataxia cerebelar progresiva, telangiectasias oculocutáneas, infecciones sinopulmonares, hipogonadismo. Alteraciones citogenéticas: preferentemente cromosomas 7 y 14, alteraciones en fibroblastos, médula ósea y linfocitos.

*Síndrome de Werner:* decoloración prematura del pelo, aparición temprana de cataratas, apariencia de vejez prematura.

Finalmente, se pudo observar que las células malignas de muchas neoplasias presentaban anomalías cromosómicas y, gracias al desarrollo de técnicas de alta resolución cromosómica, se analizaron detalles cromosómicos como microdeleciones, translocaciones...

Ciertos ejemplos en los que ya se han observado **cambios cromosómicos en neoplasias humanas son:**

*Leucemia mielogénica crónica:* el 95% de adultos con dicha enfermedad presentan una translocación recíproca entre los cromosomas 22 y 9, t (9;22) (q34;q11). El cromosoma delecionado recibe el nombre de cromosoma Philadelphia (Ph) en honor a la ciudad de su descubrimiento.

*Linfoma de Burkitt:* una alta proporción de enfermos presentan una translocación re-

TABLA III

Anomalías	Incidencia/1.000
+ 13 (síndrome de Patau)	0,05
+ 18 (síndrome de Edwards)	0,15
+ 21 (síndrome de Down)	1,15
Marcador/mosaicos	0,31
Deleciones	0,09
Inversiones	0,13
Translocaciones D/D	0,79
Translocaciones D/G	0,20
Translocaciones recíprocas/autosómicas	0,96
Otras	0,04
Sexuales	2,16
Total	5,75

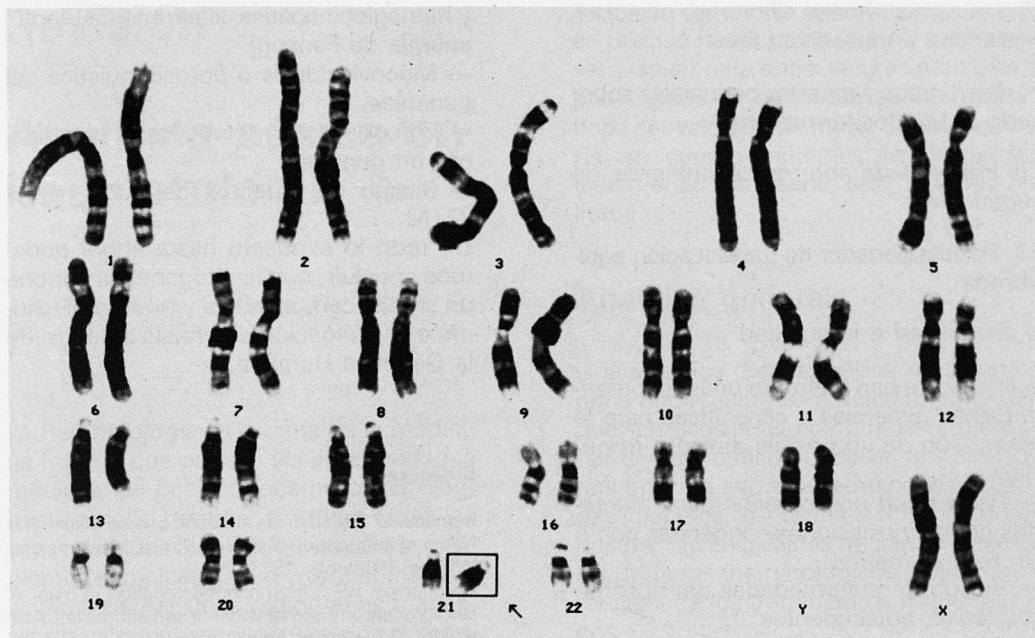


Figura 1  
Cariotipo humano de mujer. Se señala el cromosoma 21. Puede observarse además una deleción terminal en uno de los cromosomas 13.

cíproca entre los cromosomas 8 y 14, t(8q;14q).

*Retinoblastoma*: deleción de una pequeña banda en cromosoma 13, 13q14.

*Asociación aniridia-tumor de Wilms*: deleción banda cromosómica 11p13.

En general, debieran remitirse al Laboratorio de Genética para su estudio los pacientes con retraso mental de causa desconocida, con o sin malformaciones mayores o menores, mortinatos y muertes perinatales, especialmente si presentan malformaciones, así como individuos con anormal desarrollo sexual y parejas con historias de abortos espontáneos de repetición. No obstante, se han realizado una serie de indicaciones específicas para los **estudios cromosómicos**.

A) Sospecha de alteraciones en los autosomas

Síndromes citogenéticos clásicos.

Malformaciones congénitas múltiples con o sin retraso mental y con retardo en crecimiento intrauterino.

Retraso mental idiopático.

B) Sospecha de alteraciones en los cromosomas sexuales

Ambigüedad sexual.

Masas inguinales en niñas.

Hipogonadismo.

Estigmas turnerianos.

Amenorrea 1.<sup>a</sup> y 2.<sup>a</sup>.

Linfoedemas de pies al nacimiento.

Talla corta.

Trastornos de conducta y agresividad.

Retraso mental idiopático.

Retraso mental ligado al X.

C) Síndromes génicos que se producen con una fragilidad cromosómica

Síndrome de Bloom.

Síndrome de Fanconi.

Ataxia telangiectasia.

D) Síndromes que se producen con una microdeleción o microduplicación cromosómica.

Síndrome de Prader-Willi.

Síndrome de Miller-Dieker.

Síndrome de Beckwith-Wiedemann.

Síndrome de Langer-Giedion.

- E) Leucemias y otros síndromes mieloproliferativos y mielodisplásicos
- F) Mortinatos y muertes perinatales sobre todo si hay malformaciones
- G) Historias de abortos espontáneos de repetición
- H) Posible portador de translocación equilibrada
- I) Esterilidad e infertilidad

A su vez, se han realizado unas recomendaciones generales y específicas para la realización de un posible **estudio genético**.

- Padres con uno o varios hijos afectados de malformaciones congénitas con o sin retraso mental.
- Riesgo de enfermedades cromosómicas (edad, antecedentes...).
- Padres portadores de translocaciones u otras alteraciones cromosómicas equilibradas.
- Enfermedades hereditarias en la familia.
- Consanguinidad.
- Esterilidad e infertilidad.
- Retraso mental inespecífico.
- Exposición a radiaciones u otros agentes teratogénicos.
- Trastornos del sistema nervioso: distrofias musculares.
- Trastornos endocrinológicos: hiperplasia suprarrenal.
- Trastornos hematológicos: talasemias

y hemoglobinopatías, síndrome de Bloom, anemia de Fanconi.

— Mucoviscidosis o fibrosis quística del páncreas.

— Enfermedades metabólicas y bioquímicas en general.

— Riesgo de defectos del tubo neural (DTN).

De todo lo expuesto hasta ahora podemos concluir, que la citogenética supone un amplio campo actual y futuro del estudio e investigación diagnóstica dentro de la Genética Humana.

#### Bibliografía

- Bergsma D. Birth defects atlas and compendium. The National Foundation March of Dimes. Williams and Wilkins, Baltimore, 1973.
- Borgaonkar DS. Chromosomal variation in man. A catalog of chromosomal variants and anomalies. Alan R. Liss, 3.ª edición, Nueva York, 1980.
- Grouchy J, de Turleau C. Atlas de Maladies Chromosomiques. París, Expansion Scientifique Française, 1982.
- Hsu TC. Genetic instability in the human population: a working hypothesis. Hereditas, 1983, 98: 1-9.
- Kaffe S, Hsu LYF, Hirschhorn K. Structural abnormalities of the human X chromosome and their clinical features. Cytogenetics of the mammalian X chromosome, B, Alan R. Liss Inc., 1983.
- Sandburg AA. The usefulness of chromosome analysis in clinical oncology. Oncology, 1987, 1: 21-23.
- Therman E. Human chromosomes. Structure, behavior, effects. Nueva York, Springer, 1980.
- Wolman SR. Cytogenetic heterogeneity. Its role in tumor evolution. Cancer Genet Cytogenet, 1986, 10: 129-139.
- Yunis JJ. Molecular structure of human chromosomes. Nueva York, Academic Press, 1977.