

LA CITOGENÉTICA EN LA VALORACIÓN DISMÓRFICA

R. Giné Benaiges

Unidad de Genética. Hospital Universitario Materno Infantil de Canarias

INTRODUCCIÓN

Como resultado de las mejoras en higiene y salud que han tenido lugar durante el pasado siglo ha disminuido la contribución de factores ambientales o nutricionales en la patología de la población general, por lo que las enfermedades genéticas se han hecho más comunes y su contribución a la morbilidad y mortalidad se ha visto incrementada.

La citogenética es la parte de la genética dedicada al estudio de los cromosomas y sus anomalías. Las anomalías cromosómicas son mutaciones de material genético que afectan a grandes zonas del cromosoma y son visibles al microscopio óptico. Pueden afectar al número de cromosomas o a su estructura, sus efectos son consecuencia del desequilibrio producido y se relaciona con la alteración de la dosis génica y las funciones reguladoras.

El análisis de los cromosomas, teñidos generalmente con bandas G, permite la detección de todas las anomalías numéricas y de las alteraciones estructurales hasta una resolución de unas 10 megabases en las mejores condiciones técnicas, y que puede incluir varias decenas de genes. Con el desarrollo durante la última década de las diferentes técnicas de citogenética molecular, hibridación in situ fluorescente (FISH) y recientemente la aparición de los Arrays el nivel de resolución ha mejorado, aumentando proporcionalmente la incidencia de este tipo de anomalías al detectar alteraciones que pasaban desapercibidas con las técnicas clásicas.

Dependiendo del periodo de la vida que analicemos, las anomalías cromosómicas contribuyen en mayor o menor medida a la mortalidad y morbilidad humanas.

Durante el periodo prenatal, la mortalidad debida a anomalías cromosómicas, principalmente aneuploidías, es muy alta, siendo la causa del 60% de los abortos espontáneos. Las muertes perinatales y durante la primera infancia, tienen en las causas cromosómicas un factor importante, principalmente debido a las trisomías 13, 18 y 21. En cuanto a la morbilidad, las anomalías cromosómicas son la causa de una frac-

ción importante de los retrasos mentales, que en la mayoría de los casos van acompañados de malformaciones estructurales. La adolescencia es el periodo en el cual la mayoría de las alteraciones de los cromosomas sexuales se ponen de manifiesto con los primeros síntomas de diferenciación sexual. Finalmente en la edad adulta, una parte importante de los problemas de infertilidad son debidos a causas cromosómicas.

En conjunto, 1 de cada 120 recién nacidos vivos, presenta algún tipo de anomalía cromosómica, la mitad de los cuales presenta alteraciones fenotípicas debidas a dichas anomalías.

El objetivo de esta presentación es revisar las principales indicaciones clínicas para la realización de un estudio citogenético mediante las técnicas de bandedo cromosómico clásicas, FISH o cualquier otro método especial. También trataremos de analizar las principales cuestiones que se nos van a plantear tras el diagnóstico de una anomalía cromosómica concreta, en cuanto al pronóstico y asesoramiento genético que debemos ofrecer tanto al paciente como a la familia.

HALLAZGOS CLÍNICOS EN LAS ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS

Las anomalías de los autosomas se caracterizan por los siguientes criterios: Crecimiento intrauterino retardado, un patrón de signos dismórficos, malformaciones (generalmente múltiples) y retraso mental, siendo este último el más consistente.

Un patrón dismórfico específico, es la principal característica para reconocer un síndrome cromosómico concreto cuando está descrito a partir del suficiente número de casos, aunque la ausencia de una o dos características de un patrón concreto, no tiene que afectar a la impresión clínica general. Las dismorfias pueden considerarse variaciones de la forma o tamaño normales y a diferencia de las malformaciones, generalmente no implican un mal funcionamiento del órgano, aunque a veces son consecuencia de malformaciones de órganos internos. Las dismorfias se localizan preferentemente en la cara, los genitales y en la parte distal de las extremidades, manos y pies.

Las malformaciones congénitas son generalmente menos frecuentes en una anomalía cromosómica particular y por lo tanto, tiene menos importancia para el diagnóstico clínico del síndrome que el patrón dismórfico, y al igual que éste, una combinación de varias malformaciones es más típico de las anomalías cromosómicas que una malformación aislada. En las trisomías parciales para una misma región cromosómica, las malformaciones se presentan con mayor frecuencia y mayor gravedad cuanto mayor es el segmento cromosómico implicado.

Las malformaciones más comunes en las anomalías autosómicas son:

- Paladar hendido, labio leporino o ambos.
- Microftalmia, coloboma.
- Atresia esofágica, atresia anal con fistula.
- Malrotación del intestino; onfalocele.
- Malformación del corazón y los grandes vasos.

- Malformación de los riñones y del tracto urinario.
- Ciertas malformaciones del cerebro, holoprosencefalia y agenesia del cuerpo calloso.
- Ausencia o hipoplasia del radio y pulgar.
- Hexadactilia postaxial.
- Espina bífida.

El grado de retraso mental es característico de cada anomalía cromosómica, aunque la mayoría presenta un retraso mental severo, unas pocas anomalías presentan una porción de afectos con un grado de inteligencia dentro de la normalidad.

Si nos fijamos en funciones específicas, los defectos en el lenguaje son proporcionalmente los más importantes, mientras que las habilidades motoras y la adaptación social son generalmente buenas.

Las anomalías de los cromosomas sexuales difieren de las de los autosomas en muchos aspectos. El retraso del crecimiento no se presenta en las anomalías que incluyan el cromosoma Y, por el contrario un aumento en la talla es característico de los individuos 47,XXY y 47,XYY. Los patrones dismórficos son raros y no específicos de las anomalías de los cromosomas sexuales a excepción del síndrome de Turner. El retraso mental no es una característica que se presente en la mayoría de éstas anomalías, y cuando lo hace es leve o moderado, aunque hay una clara correlación entre el grado de retraso mental y el número de cromosomas X en los individuos polisómicos. La principal característica de la mayoría de anomalías de los cromosomas sexuales es la infertilidad, a excepción de los individuos 47,XYY y 47,XXX en los que encontraríamos una fertilidad reducida.

INDICACIONES PARA ANÁLISIS CITOGENÉTICO DE RUTINA

Las indicaciones más comunes para la realización de estos estudios es la sospecha de síndromes cromosómicos reconocidos, la presencia de dos o más malformaciones importantes, genitales ambiguos, retraso mental o del desarrollo en niños con dismorfias o múltiples anomalías físicas, o historia familiar de posible anomalía cromosómica.

Los desordenes más comunes causados por anomalías cromosómicas son reconocibles en los primeros días de vida del recién nacido. La mayoría son debidos a alteraciones numéricas de los cromosomas, que dan lugar a síndromes característicos fácilmente identificables clínicamente. Este grupo incluiría los tres únicas trisomías autosómicas viables, de los cromosomas 13,18, 21 y la monosomía X que daría lugar al síndrome de Turner. También incluiríamos aquí, algunas anomalías estructurales que se han presentado con la suficiente frecuencia y que presentan unas características fenotípicas que permiten una identificación clínica del síndrome, el síndrome de Wolf (4p-) y el síndrome de Cri-du-Chat (5p-) aunque la mayoría de síndromes debidos a deleciones o duplicaciones de fragmentos de cromosomas son muy variables dependiendo en parte del tamaño del fragmento implicado.

Las pérdidas y ganancias de material genético, son generalmente mal toleradas, dando lugar a alteraciones fenotípicas que incluyen múltiples anomalías congénitas y retraso del desarrollo. Aunque algunas dan lugar a síndromes característicos, en muchos casos es difícil predecir la región cromosómica implicada y la anomalía basándonos sólo en el fenotipo. Además, las anomalías cromosómicas debidas a la segregación meiótica de anomalías balanceadas, producen aneuploidías para más de un segmento cromosómico dando lugar a complejos fenotipos que incluyen los efectos de ambos cromosomas.

TÉCNICAS ESPECIALES EN CITOGENÉTICA

Hasta los años 90 la citogenética estaba limitada con lo que se podía visualizar con las técnicas de tinción de los cromosomas, observados al microscopio óptico. Los análisis citogenéticos de rutina se realizan en la mayoría de laboratorios con una resolución entre 400 y 550 bandas. Las primeras técnicas especiales en citogenética se centraron en la obtención de cromosomas de alta resolución de alrededor de 800 bandas lo que permitió el diagnóstico de diversos síndromes asociados a micro-delecciones como por ejemplo el síndrome de WAGR o de Prader-Willi, pero estas técnicas presentaban complicaciones, como un excesivo solapamiento en las extensiones de cromosomas, lo que dificultaba el análisis completo del cariotipo y daba lugar a muchos falsos negativos debido a que muchas de estas anomalías permanecían por debajo del nivel de resolución observable al microscopio. La aparición de las técnicas de hibridación in situ fluorescente (FISH) proveyeron de una potente herramienta para el diagnóstico de estos síndromes, poniendo de manifiesto delecciones submicroscópicas mediante la utilización de sondas de DNA para la región crítica de estos síndromes.

Síndromes asociados a microdelecciones:

Síndrome de Williams	7q11.23
WARG	11p13
Prader-Willi	15q12
Smith-Magenis	17p11.2
DiGeorge/VCFS	22q11.2

También la utilización de cócteles de sondas específicas para un determinado cromosoma permite la identificación de complejos reordenamientos cromosómicos SKY/M-FISH

Recientemente se han desarrollado sondas de DNA para las regiones subtelo-méricas de todos los cromosomas, lo que ha permitido el diagnóstico de alteraciones en estas regiones. Diversos estudios han demostrado que entre el 5-10% de los individuos con retraso mental moderado o severo presentan alteraciones de las regiones subtelo-méricas de algún cromosoma, lo que significa que sería la segunda causa de retraso mental después del síndrome de Down.

El inconveniente de todas estas técnicas es su complejidad y elevado coste que no permite su utilización de forma indiscriminada, y requiere de una indicación clínica precisa desde una consulta de dismorfología o de genética clínica.

En un futuro cercano, probablemente la técnica más prometedora sea el llamado “cariotipo molecular” desarrollado con la tecnología del Array-CGH. Esta técnica utiliza la hibridación genómica comparativa con una serie de fragmentos de DNA distribuidos por todo el genoma y permite el análisis simultáneo de dichos fragmentos, pudiendo alcanzar un nivel de resolución de unos 500 pares de bases, en función de la densidad y la distribución de los fragmentos a lo largo de los cromosomas.

PRONÓSTICO Y CONSEJO GENÉTICO

Una vez establecido el diagnóstico de la anomalía cromosómica concreta, habrá que establecer un pronóstico lo más aproximado posible, para ello en muchos casos, cuando nos apartemos de los síndromes cromosómicos conocidos, habrá que recurrir a las bases de datos de anomalías cromosómicas, en busca de las alteraciones lo más parecidas a las halladas.

En cuanto al riesgo de recurrencia de una determinada anomalía cromosómica, dependerá del tipo de anomalía, el mecanismo de formación y el origen de la misma, esporádico o familiar.

— Albert Schinzel. “Catalogue of Unbalanced Chromosome Aberration in Man”. 2ª edición. Ed. De Gruyter. 2001

— www.ecaruca.net

