



## Hallazgos citogenéticos en los pacientes de la Unidad de Genética Médica de la Universidad de Los Andes en Mérida, Venezuela (Cytogenetic findings in the patients of the Unit of Medical Genetics University of Los Andes, in Mérida, Venezuela)

Dionora Araque<sup>1</sup>, Francisco Cammarata-Scalisi<sup>1</sup>✉, María Angelina Lacruz-Rengel<sup>2</sup>, Fabiola López<sup>3</sup>.

<sup>1</sup>Unidad de Genética Médica, Departamento de Puericultura y Pediatría, Universidad de los Andes. Mérida – Venezuela.

<sup>2</sup>Servicio de Neuropediatría, Departamento de Puericultura y Pediatría, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela

<sup>3</sup>Estudiante de Medicina, Facultad de Medicina. Universidad de los Andes, Mérida – Venezuela.

[ARTÍCULO ORIGINAL]

Recibido: 20 de Noviembre de 2012. Aceptado: 06 de Julio de 2013.

### Resumen

El siguiente estudio tiene por finalidad identificar los hallazgos citogenéticos en los pacientes de la Unidad de Genética Médica de la Universidad de Los Andes, en Mérida, Venezuela, para determinar la prevalencia y tipo de alteraciones cromosómicas. Se realizó un estudio observacional, descriptivo y de corte transversal, en los pacientes evaluados desde enero de 2005 a enero de 2012. El estudio citogenético fue realizado por técnica convencional de banda G. De un total de 716 estudios citogenéticos realizados, 113 (15,78%) presentaron algún tipo de alteración de los cromosomas autosómicos y la trisomía 21 fue la más frecuente con 95 (84,07%); 71 (9,92%) de los cromosomas sexuales y la monosomía del X fue la más común con 67 (94,37%). La trisomía 21 constituye el principal tipo de alteración cromosómica en este estudio y los revisados, siendo la trisomía libre la forma más común. La monosomía del X constituye la segunda anomalía cromosómica y la primera de los cromosomas sexuales, resaltando la alta frecuencia de mosaicismo con una línea celular con monosomía del X y otra línea celular normal. Es pertinente difundir la importancia del análisis citogenético en la práctica médica, como recurso útil en estudio de pacientes con alteraciones cromosómicas.

### Palabras clave

*Alteración cromosómica, trisomía 21, monosomía del X.*

### Abstract

The following study aims to identify the cytogenetic findings in the patients of the Unit of Medical Genetics of the University of Los Andes in Merida, Venezuela to determine the prevalence and type of chromosomal abnormalities. An observational, descriptive and cross-sectional study was performed in the patients evaluated from January 2005 to January 2012. The cytogenetic study was realized by conventional technique G-banding. A total of 716 of cytogenetic studies performed, 113 (15,78%) had some type of alteration of autosomal chromosomes and trisomy 21 was the most frequent with 95 (84,07%); 71 (9,92%) of the sex chromosomes and the X monosomy was most common with 67 (94,37%). Trisomy 21 is the main type of chromosomal abnormality in this study and revised, with free trisomy the most common form. The X monosomy is the second and the first abnormality of the sex chromosomes, with emphasis the high frequency of mosaicism with a cell line with monosomy for the X and one normal cell line. It is pertinent to spread the importance of cytogenetic analysis in medical practice, as a useful resource in the study of patients with chromosomal alterations.

### Keywords

*Chromosomal abnormality, trisomy 21, X monosomy.*

### Introducción

La citogenética convencional es la disciplina que estudia a los cromosomas tanto en número como

en estructura (1-3). Permite la detección de anomalías cromosómicas asociadas a retardo mental, malformaciones congénitas múltiples y trastornos

hemato-oncológicos. En 1956, Tjio y Levan determinaron que el número de cromosomas en la especie humana era 46, el cual fue posteriormente confirmado por Ford y Hamerton. Este hallazgo marcó el comienzo de la citogenética humana y el estudio de la correlación genotipo-fenotipo. Posterior al hallazgo de la trisomía 21 en 1959, como la causa etiológica del síndrome de Down, se describieron otras anomalías numéricas y estructurales de los cromosomas autosómicos y de los sexuales (1).

El uso actual de la citogenética sigue siendo amplio y constituye un importante recurso en varios campos de la Medicina (3). El objetivo de este trabajo es presentar los hallazgos citogenéticos en los pacientes de la Unidad de Genética Médica de la Universidad de Los Andes, en Mérida, Venezuela y compararlos con algunos estudios similares.

### Materiales y Métodos

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y de corte transversal, considerando los estudios citogenéticos realizados desde enero de 2005 a enero de 2012 en el Laboratorio de Citogenética de la Unidad de Genética Médica de la Universidad de Los Andes en Mérida, Venezuela. Los pacientes incluidos en el estudio fueron previamente examinados en la consulta de Genética Médica, presentando indicación para estudio citogenético, el cual se realizó por técnica convencional de banda G.

Para realizar el estudio citogenético, se utilizó linfocitos de sangre periférica, al cual se le agregó solución de heparina 500 UI, como anticoagulante. La muestra se sembró en un frasco de cultivo RPMI 1640 y se agregó fitohemaglutinina como mitógeno. Los cultivos permanecieron 72 horas, en estufa a 37 °C. Después de este tiempo, se agregó colchicina para detener la mitosis en metafase. Posteriormente se

somete a las células a un “choque hipotónico” con ClK 0.075 M. Los preparados se realizaron con fijador (3:1 de etanol:ácido acético) y luego se goteó la suspensión celular sobre un portaobjetos y se secó al aire. Se utilizó tripsina y el colorante de Giemsa para obtener el patrón de bandeo G, utilizado como estándar (4). Se analizaron como mínimo 30 metafases por paciente.

La variedad de pacientes estudiados es amplia e incluyen a recién nacidos con el diagnóstico pre y postnatal de algún tipo de malformación congénita, la presencia de genitales ambiguos, retardo mental, dismorfia facial, retardo del crecimiento o talla baja, amenorrea, abortos recurrentes, infertilidad o parejas con productos con alteración cromosómica; entre otras causas. En todos los casos el estudio se realizó postnatalmente y en linfocitos de sangre periférica.

La organización de los datos se efectuó mediante el uso de tablas de frecuencias, con valores expresados en porcentajes.

### Resultados

En el período de estudio se realizaron un total de 716 estudios citogenéticos, siendo normal en 532 pacientes (259 masculinos y 273 femeninos). Presentaron algún tipo de alteración en los cromosomas autosómicos 113 (15,78%) pacientes y 71 (9,92%) cursaron algún tipo de anormalidad en los cromosomas sexuales, Tabla 1. La trisomía 21 fue la alteración cromosómica más frecuente con 95/716 (13,27%) y 95/113 (84,07%) de las alteraciones de los cromosomas autosómicos; siendo la trisomía 21 libre la más frecuente. La trisomía 18 fue el segundo tipo de alteración cromosómica numérica de los autosomas más frecuente con 4/113 (3,54%) pacientes y en igual frecuencia se presentó la delección parcial del brazo corto del cromosoma 5 como alteración cromosómica

**Tabla 1.** Distribución general del total de los estudios citogenéticos.

Estudio Citogenético	Nº de Pacientes (n=716)	Porcentaje (%)
<b>Normal</b>		
46,XY	259	36.17
46,XX	273	38.17
<b>Alteración en Cromosomas Autosómicos</b>	113	15.78
<b>Alteración en Cromosomas Sexuales</b>	71	9.92

Fuente: Archivo del Laboratorio de Citogenética de la Unidad de Genética Médica, ULA.

**Tabla 2.** Distribución de las alteraciones cromosómicas.

Tipo de Alteración	N° de Pacientes (n=113)	Porcentaje (%)
<b>Alteraciones numéricas</b>		
<u>Trisomía 21</u>		
47,XY,+21	41	36.17
47,XX,+21	39	34.51
46,XY/47,XY,+21	8	7.08
46,XX/47,XX,+21	6	5.31
45,X/46,XX/47,XX,+21	1	0.88
<u>Trisomía 18</u>		
47,XY,+18	1	0.88
47,XX,+18	2	1.77
46,XX/47,XX,+18	1	0.88
<u>Trisomía 13</u>		
46,XX/47,XX,+13	1	0.88
<b>Otras Alteraciones numéricas</b>		
46,XY/47,XY,+20	1	0.88
46,XX/47,XX,+22	1	0.88
<b>Alteraciones estructurales</b>		
<u>Delección parcial del brazo corto del cromosoma 5</u>		
46,XY,5p-	1	0.88
46,XX,5p-	1	0.88
46,XY/46,XY,5p-	1	0.88
46,XX/46,XX,5p-	1	0.88
<u>Delección parcial del brazo corto del cromosoma 4</u>		
46,XY,4p-	1	0.88
46,XX/46,XX,r(4)	1	0.88
<b>Otras alteraciones estructurales*</b>	5	4.42

\* Diferentes alteraciones estructurales que se presentaron en mosaico en su totalidad.

estructural, Tabla 2. La monosomía del X (Síndrome de Turner), correspondió la segunda alteración cromosómica más frecuente del total y la primera de los cromosomas sexuales con 67/716 (9,36%) del total de estudios citogenéticos realizados y 67/71 (94,37%) entre las alteraciones de los cromosomas sexuales, siendo el mosaicismo con una línea celular con monosomía del X y otra línea celular normal, la forma de presentación más frecuente 63/67 (94,03%) (Tabla 3).

## Discusión

En los estudios revisados en la (tabla 4), la trisomía 21 correspondió la alteración cromosómica más frecuente (5-8), así como también en el presente trabajo. Corresponde la aneuploidía más común con una incidencia de 1 en 700 recién nacidos (9), y ocurre cuando un individuo exhibe todo o una parte específica adicional del cromosoma 21 (10). Aboussair et al (6). analizaron el cariotipo de 5572 pacientes en Marruecos, de los cuales 27% cursaron algún tipo de anomalía cromosómica y la trisomía 21 se presentó en 19,65%. Asimismo, la trisomía libre del cromosoma 21, fue el tipo de alteración cromosómica más frecuente en los estudios incluidos en la (tabla 4) y en otros el cual se sólo se analizaron a los pacientes con

**Tabla 3.** Distribución de las alteraciones cromosómicas sexuales.

Tipo de Alteración	N° de Pacientes (n=71)	Porcentaje (%)
<u>Monosomía X</u>		
45,X/46,XX	63	88.73
45,X	2	2.82
46,XX/46,Xr(X)	1	1.41
46,X.Xp-ter	1	1.41
<u>XXY</u>		
46,XY/47,XXY	2	2.82
47,XXY	1	1.41
<u>XXX</u>		
46,XX/47,XXX	1	1.41

Fuente: Archivo del Laboratorio de Citogenética de la Unidad de Genética Médica, ULA.

síndrome de Down, como en Egipto 95,4% (11), India 84,8% (12), y México (13).

La segunda alteración cromosómica en este trabajo correspondió a la monosomía del X, como en todos los estudios citados en la (tabla 4). Este trastorno se debe a la pérdida de todo o una parte de un cromosoma X en la mujer (14), y presenta una incidencia de 1 en 1200 - 2500 recién nacidas femeninas (15). Djordjević et al (16). en Serbia documentaron los hallazgos citogenéticos en 31 pacientes, siendo el principal tipo la monosomía del X en 48,4%, isocromosoma del brazo largo del X en 16,1% y sólo en 9,7% se presentaron en mosaico con una línea celular con monosomía X y otra línea celular normal, entre otras formas infrecuentes. Otro estudio realizado por Catović (17). en la Federación de Bosnia Herzegovina, incluyeron 30 pacientes, fue la monosomía del X en 63,3% el principal tipo de alteración encontrado, seguido por el isocromosoma del brazo largo del X en el 16,7%, mosaico con una línea celular con monosomía X y otra línea celular normal, y la delección del brazo corto del X en 6,7%, cada uno, entre los principales tipos. Por su parte, en Polonia el más frecuente fue la monosomía del X, seguida por el mosaicismo con una línea celular con monosomía para el X y otra línea celular normal, entre otras variantes (15).

En Tunisia, se presentaron 89 casos de síndrome de Turner, el cual el mosaicismo se evidenció

en 47%, la monosomía del X en 32% y alteraciones estructurales en 21% (18). Igualmente, el mosaicismo con una línea celular con monosomía para el X y otra línea celular normal, fue el tipo de alteración más frecuente en 55,17%, según Duarte et al (5). este último corresponde el mayor porcentaje de este tipo de alteración según lo revisado en la literatura y presente en Latinoamérica, no obstante, el presentado en el presente estudio lo superó con 94,03%.

La tercera alteración cromosómica correspondió la trisomía 18, el cual corresponde la segunda aneuploidía de los autosomas. Ocurre de 1 en 3000 a 8000 nacimientos y es causante de numerosas malformaciones y alteraciones en el desarrollo (19). De los cuatro pacientes estudiados en este estudio, tres presentaron trisomía libre del 18 y en un caso se presentó en mosaico. Referente a este último tipo de alteración, Tucker et al (20). reportaron dos nuevos casos de mosaicismo y revisaron la literatura internacional encontrando para el 2007, sólo 31 casos reportados previamente. Con igual número de afectados se presentó la alteración estructural correspondiente a la delección parcial del brazo corto del cromosoma 5, producido por delección variable que abarca esta región citogenética y presenta una incidencia de 1 en 50.000 nacimientos (21).

Posteriormente, se encontró tres casos del síndrome XXY, alteración de los cromosomas sexuales más común en hombres y se define cuando se presenta un cromosoma Y y al menos dos cromosomas X en el varón (22). Otra alteración estructural de los autosomas encontrada en dos casos, correspondió al delección parcial del brazo corto del cromosoma 4, un complejo de malformaciones congénitas producidas por la pérdida de material genético en el locus 4p16.3 (23), e incidencia estimada en 1 en 20.000 a 50.000 nacimientos (24). Uno de los casos se presentó como mosaico del cromosoma 4 en anillo, produciendo pérdida de parte de su brazo corto (25). Finalmente, se encontró un caso de trisomía en mosaico del cromosoma 13 y de igual forma en los cromosomas 20 y 22, como alteraciones de los autosomas. En cuanto a los sexuales se presentó un caso de XXX igualmente en mosaico.

La solicitud del estudio de citogenético es cada vez más relevante en la práctica médica, en especial de pacientes con sospecha de alteraciones cromosómicas. Es un recurso útil en la investigación clínica de pacientes con alteraciones genéticas de origen incierto indispensable para confirmar el

**Tabla 4.** Porcentaje de alteraciones cromosómicas con respecto al total de estudios citogenéticos realizados. Comparación de estudios similares.

País Autor	Duarte y col. Brasil	Aboussair y col. Marruecos	Mahrous y col. Egipto	Kim y col. Corea	Este estudio
<b>Tipo de alteración</b>					
<b>Porcentaje*</b>					
<b>Cromosomas autosómicos</b>					
Trisomía 21	11.90	19.65	16.25	7.17	13.27
Trisomía 18	0.76	0.41	0.17	0.56	0.56
Trisomía 13	0.44	0.29**	0.21	0.12	0.14
Delección parcial del brazo corto del cromosoma 5	0.33	0.14	-	0.19	0.56
Delección parcial del brazo corto del cromosoma 4	0.33	0.13	-	-	0.28
<b>Cromosomas sexuales</b>					
Monosomía deX	3.17	2.19	2.45	2.77	9.36
XXY	0.55	0.68	0.60	1.43	0.42
XXX	-	0.04	0.13	0.07	0.14
XYY	-	0.05	-	0.12	-

\* Del total de estudios realizados

\*\* Excluyendo translocaciones

diagnóstico y aportar asesoramiento genético al grupo familiar en estudio (26).

Al igual que los trabajos reportados en la literatura y resumidos en la (Tabla 4), los cuales presentan una metodología similar a este estudio, la trisomía 21 constituyó la principal entidad presente y la trisomía libre constituyó el tipo más común de alteración citogenética. En este trabajo no se reportaron alteraciones estructurales del cromosoma 21.

Aunque el objetivo de este trabajo no fue establecer la correlación fenotipo-genotipo y desde el punto de vista clínico no representa ningún inconveniente en realizar el diagnóstico en la trisomía 21, el estudio citogenético permite estimar el riesgo de

recurrencia, constituyendo una información valiosa para el asesoramiento genético. Posteriormente, la monosomía del cromosoma X, constituye la segunda entidad más frecuente y la primera de los cromosomas sexuales, este reporte resalta la alta frecuencia de mosaicismo encontrada en esta alteración, no conociéndose los factores que pueden influir en el patrón de distribución distinto a otros estudios revisados.

Trabajos como este son necesarios para conocer la forma de presentación de las alteraciones cromosómicas evaluadas en la Unidad de Genética Médica de la Universidad de Los Andes, centro de referencia del Estado Mérida y regiones vecinas del occidente del país.

### Referencias

- Gallego MS. Rol de la citogenética en pediatría. Arch Argent Pediatr 2011;109:339-46. [\[Google Scholar\]](#).
- Li X. Sex chromosomes and sex chromosome abnormalities. Clin Lab 2013; 2(3):x-x. *Avan Biomed.*

- Med 2011;31:463-79. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
3. Silva CT, Contreras NC, Fonseca DJ. Utilidad de la citogenética en la medicina actual. Visión histórica y aplicación. Acta Med Colomb 2008;33:309-16. [[Google Scholar](#)]
  4. Solari AJ. Genética Humana. Fundamentos y aplicaciones en Medicina. 3ª ed. Buenos Aires, Editorial Médica Panamericana, 2004.
  5. Duarte AC, Cunha E, Roth JM, Ferreira FL, Garcias GL, Martino-Roth MG. Cytogenetics of genetic counseling patients in Pelotas, Rio Grande do Sul, Brazil. Genet Mol Res 2004;3:303-8. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
  6. Aboussair N, Jaouad IC, Dequaqi SC, Sbiti A, Elkerch F, Yahya B, Natiq A, Sefiani A. Cytogenetic analysis of 5572 patients referred for suspected chromosomal abnormalities in Morocco. Genet Test Mol Biomarkers 2012;16:569-73. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
  7. Mahrous HS, Behery AK, Nazmy NA, Kholeif SF. Chromosome anomalies in a population referred for cytogenetic analysis. A five years experience in Alexandria, Egypt. JMRI 2007;28:189-93. [[Google Scholar](#)]
  8. Kim SS, Jung SC, Kim HJ, Moon HR, Lee JS. Chromosome abnormalities in a referred population for suspected chromosomal aberrations: a report of 4117 cases. J Korean Med Sci 1999;14:373-6. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
  9. Jaouad IC, Cherkaoui Deqaqi S, Sbiti A, Natiq A, Elkerch F, Sefiani A. Cytogenetic and epidemiological profiles of Down syndrome in a Moroccan population: a report of 852 cases. Singapore Med J 2010;51:133-6. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
  10. Cammarata-Scalisi F, Paoli-Valeri M, Cammarata-Scalisi G, Diaz JJ, Nasre R, Cammarata-Scalisi ME. Frecuencia del ano imperforado y factores de riesgo asociados en pacientes con síndrome de Down. Acta Gastroenterol Latinoam 2012;42:40-5. [[Google Scholar](#)]
  11. Mokhtar MM, Abd el-Aziz AM, Nazmy NA, Mahrous HS. Cytogenetic profile of Down syndrome in Alexandria, Egypt. East Mediterr Health J 2003;9:37-44. [[PubMed](#)]
  12. Sheth F, Rao S, Desai M, Vin J, Sheth J. Cytogenetic analysis of Down syndrome in Gujarat. Indian Pediatr 2007;44:774-7. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
  13. González-Herrera L, Pinto-Escalante D, Ceballos-Quintal JM. Prevalencia de mosaicos en 100 individuos con diagnóstico de síndrome de Down. Rev Biomed 1998;9:214-22. [[Google Scholar](#)]
  14. Pinsker JE. Clinical review: Turner syndrome: updating the paradigm of clinical care. J Clin Endocrinol Metab 2012;97:E994-1003. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
  15. Lacka K. Turner's syndrome correlation between karyotype and phenotype. Endokrynol Pol 2005;56:986-93. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
  16. Djordjević VA, Jovanović JV, Pavković-Lučić SB, Drakulić DD, Djurović MM, Gotić MD. Cytogenetic findings in Serbian patients with Turner's syndrome stigmata. Genet Mol Res 2010;9:2213-21. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
  17. Catović A. Cytogenetics findings at Turner syndrome and their correlation with clinical findings. Bosn J Basic Med Sci 2005;5:54-8. [[PubMed](#)]
  18. Kammoun I, Chaabouni M, Trabelsi M, Ouertani I, Kraoua L, Chelly I, M'rad R, Ben Jemaa L, Maâzoul F, Chaabouni H. Genetic analysis of Turner syndrome: 89 cases in Tunisia. Ann Endocrinol 2008;69:440-5. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
  19. Raczkowski JW, Daniszewska B, Paradecka A. Edwards syndrome in a 6-year old girl. Neuro Endocrinol Lett 2010;31:43-6. [[PubMed](#)]
  20. Tucker ME, Garringer HJ, Weaver DD. Phenotypic spectrum of mosaic trisomy 18: two new patients, a literature review, and counseling issues. Am J Med Genet A 2007;143:505-17. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
  21. Murru D, Boccone L, Ristaldi MS, Nucaro AL. Cri du chat mosaicism: an unusual case of partial deletion and partial deletion/duplication of the short arm of chromosome 5, leading to an unusual cri du chat phenotype. Genet Couns 2008;19:381-6. [[PubMed](#)]
  22. Savic I. Advances in research on the neurological and neuropsychiatric phenotype of Klinefelter syndrome. Curr Opin Neurol 2012;25:138-43. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
  23. Fisch GS, Grossfeld P, Falk R, Battaglia A, Youngblom J, Simensen R. Cognitive-behavioral features of Wolf-Hirschhorn syndrome and other subtelomeric microdeletions. Am J Med Genet C Semin Med Genet 2010;154C:417-26. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
  24. Battaglia A, Filippi T, Carey JC. Update on the clinical features and natural history of Wolf-Hirschhorn (4p-) syndrome: experience with 87 patients and recommendations for routine health supervision. Am J Med Genet C Semin Med Genet 2008;148C:246-51. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
  25. Kim JH, Oh PS, Na HY, Kim SH, Cho HC. A case of mosaic ring chromosome 4 with subtelomeric 4p deletion. Korean J Lab Med 2009;29:77-81. [[PubMed](#)]
  26. Dayakar S, Rani DS, Bahu SJ, Srilatha K, Jayanthi U, Goud KI, Jain D, Raina V. Increasing role of cytogenetics in pediatric practice. Genet Test Mol Biomarkers 2010;14:197-204. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

**Como citar este artículo:** Araque D, Cammarata-Scalisi F, López F, Hallazgos citogenéticos en los pacientes de la Unidad de Genética Médica de la Universidad de los Andes en Mérida, Venezuela. *Avan Biomed* 2013;2:x-x.