

Aberraciones del cromosoma X en ausencia de Y

Viviana Vega Conejo *
 Aracely Lantigua Cruz **
 Carlos Viñas Portilla ***
 Elena del Monte Sotolongo****
 Nereyda González García*****
 Anduriña Barrios Martínez*****

* Master en Genética Médica, Licenciada en Biología, Profesora Asistente, Departamento de Genética, Escuela Latinoamericana de Medicina (ELAM).

** Dra. en Ciencias Médicas, Profesora Titular, Centro Nacional de Genética Médica (CNGM).

*** Master en Genética Médica, Licenciado en Biología, Profesor Asistente, Investigador Agregado, Instituto de Neurología y Neurocirugía.

**** Master en Genética Médica, Licenciada en Biología, Investigadora Agregada, CNGM.

***** Master en Genética Médica, Licenciada en Educación Superior, Especialidad Biología, CNGM.
 ***** Licenciada en Biología, Aspirante a Investigador, CNGM.

Resumen

Objetivo: Determinar la frecuencia de las aberraciones de los cromosomas sexuales, de las aberraciones del cromosoma X en ausencia de Y y establecer la correlación fenotipo-cariotipo, para los mosaicismos 45, X/46, XX.

Métodos: Se realiza un estudio clínico y citogenético de los casos con estas aberraciones durante un periodo de 10 años, a partir de los pacientes remitidos de la Consulta de Genética Clínica al Laboratorio de Citogenética del Centro Nacional de Genética Médica, utilizando para el diagnóstico citogenético la microtécnica de cultivo.

Resultados: Se identificaron trece fórmulas cromosómicas diferentes que correspondían a las aberraciones del X en ausencia de Y. De los cariotipos en línea pura, la monosomía del X fue la más frecuente mientras que, para los cariotipos en mosaico, lo fue la fórmula cromosómica 45,X/46,XX. Para esta última, no se encontró correlación entre el por ciento de la línea celular y el fenotipo. De 14 casos que presentaron el isocromosoma de brazo largo del X, se detectaron cinco en línea pura y nueve en mosaico con la línea 46, XX.

Conclusiones: Los valores de frecuencia de las anomalías de los cromosomas sexuales están en relación con los intereses de los servicios clínicos. El cariotipo 45,X fue el más frecuente en las aberraciones del X en ausencia de Y. Para el mosaicismo 45,X/46,XX, no se encontró correlación entre el por ciento de la línea celular y el fenotipo, en los estudios cromosómicos de linfocitos.

Palabras clave: Cromosoma sexual, fenotipo, cariotipo, aberraciones cromosómicas, aborto espontáneo.

INTRODUCCIÓN

Constituye en la actualidad un tema de gran interés el estudio de las alteraciones de los cromosomas sexuales como causas de infertilidad, desarrollo anormal y diferencia del fenotipo sexual. Estas alteraciones suelen aparecer como fenómenos aislados, aparentemente, sin factores predisponentes con excepción de la edad avanzada en la gestante, que parece jugar un papel importante en los casos con errores en la meiosis I materna. Se ubican entre los trastornos genéticos humanos más

comunes con una frecuencia global aproximada de 1 por cada 500 nacimientos (1).

Las aberraciones del cromosoma X en ausencia de Y, pueden ser numéricas o estructurales y es posible que se presenten en todas las células o en forma de mosaico.

A través del presente trabajo, con el propósito de contribuir al mejor conocimiento de las patologías genéticas que involucran a los cromosomas sexuales, se describen los resultados obtenidos en un estudio citogenético postnatal realizado durante un periodo de 10 años. Los principales objetivos fueron determinar la frecuencia

de las aberraciones de los cromosomas sexuales así como de cada aberración del cromosoma X en ausencia de Y y establecer la correlación fenotipo-cariotipo para los mosaicismos 45,X/46,XX.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se estudiaron 4 387 pacientes en el Laboratorio de Citogenética del Departamento de Genética Clínica del Centro Nacional de Genética Médica, procedentes de la consulta de Genética Clínica, durante el periodo comprendido desde enero de 1992 a diciembre del 2001.

De los pacientes estudiados se seleccionaron aquellos que tuvieron aberraciones cromosómicas en las que estaban involucrados los cromosomas sexuales. Se analizaron los que presentaron aberraciones del X en ausencia de Y.

- Procedimiento técnico

Para la realización de los estudios cromosómicos, se tomaron 5 ml de sangre periférica por paciente en jeringuillas previamente heparinizadas con 5 000 UI/ml de liquemine. Las muestras se dejaron sedimentar a 37°C por más de 1 hora. Para el montaje de los cultivos, se utilizó la

microtécnica sin suero exógeno de Lantigua *et al.* estandarizada en el propio laboratorio de citogenética (2).

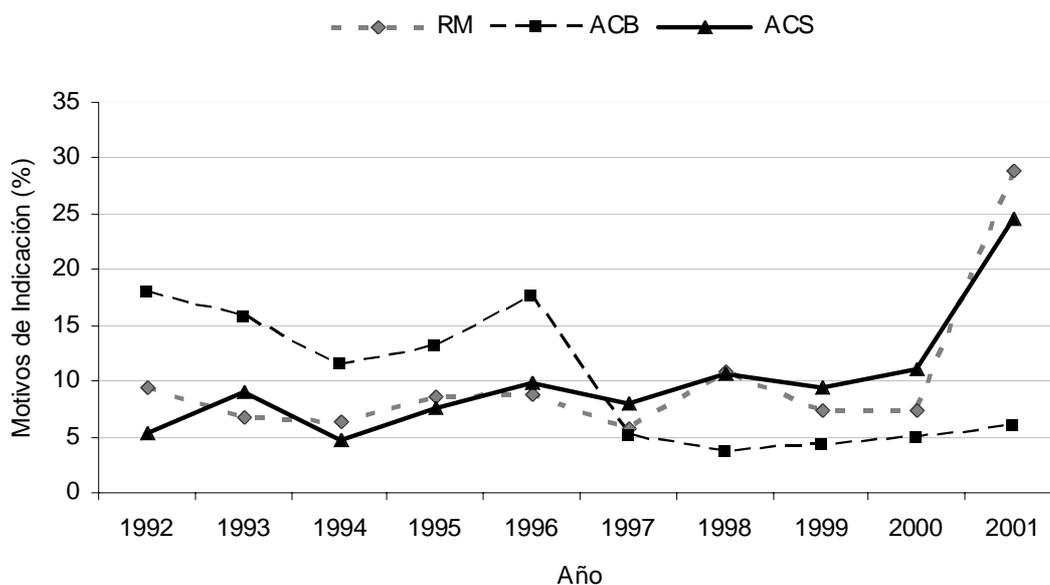
Para el diagnóstico microscópico de los casos, se contaron como mínimo 11 metafases por paciente, ampliando el conteo de 30 a 100, en los casos de mosaicismo. Se siguieron las reglas de la Nomenclatura Internacional (3).

RESULTADOS

A pesar que los motivos de indicación de todos los casos que llegaron al laboratorio durante los 10 años de estudio fueron muy heterogéneos, estos se clasificaron en tres grandes grupos: 1) Retardo del Desarrollo Psicomotor y Retraso Mental (RM), 2) Aberraciones Cromosómicas Balanceadas (ACB) y 3) Aberraciones de los Cromosomas Sexuales (ACS). Aunque el análisis de las fluctuaciones en el número de indicaciones no formó parte de los objetivos de este trabajo, resulta de interés destacar que el grupo ACS, se mantuvo relativamente constante durante todo el periodo, produciéndose un incremento a partir de los años 2000 - 2001 (figura 1).

En la tabla 1 se pueden comparar los resulta-

Figura 1. Motivo de indicación del estudio genético por grupos y año de estudio. Centro Nacional de Genética Médica. 1992-2001.



Leyenda: RM: Retraso del desarrollo psicomotor y retraso mental; ACB: Aberraciones cromosómicas balanceadas; ACS: Aberraciones de los cromosomas sexuales.

Tabla 1. Resultados de la literatura consultada y hallazgos en el Centro Nacional de Genética Médica, 1992-2001

Estudio	País	Pacientes estudiados	Casos positivos	%
* Sung-Soo Kim et al. 1999	Corea	4 117	194	4,7
** Nielsen y Wohlert, 1991	Dinamarca	34 910	77	0,2
Centro Nacional de Genética Médica	Cuba	4 387	118	2.7

Leyenda: * Casos remitidos por sospecha de aberración cromosómica. (Sung-Soo K, Sung-Chul J, Hyon-Ju K, Hae-Ran M, Jim-Sung L. Chromosome abnormalities in a referred population for suspected chromosomal aberrations. J Korean Med Sci. 1999;14:373-6); ** Pesquisaje en recién nacidos. (Nielsen J, Wohlert M. Chromosome abnormalities found among 34 910 newborn children: results from a 13-year incidence study in Arhus, Denmark. Hum Genet. 1991;87:81-3)

dos de la frecuencia de aberraciones de los cromosomas sexuales encontrados en este estudio, con otros similares realizados en Corea y Dinamarca. Como se puede apreciar, en Cuba, se obtuvo una cifra intermedia en relación con los hallazgos de estos dos países.

Del total de 118 aberraciones cromosómicas detectadas, 77 presentaron alteraciones del X en ausencia de Y para un 65,3%. En la tabla 2, se muestra el listado de los cariotipos identificados en orden de frecuencia. De los cariotipos en línea pura, la monosomía del X (causa sustancial pero no absoluta del Síndrome de Turner) resultó ser la más frecuente mientras que, para los cariotipos en mosaico, lo constituyó la fórmula cromosómica 45,X/46,XX. Para esta última, no se encontró correlación entre el por ciento de la línea celular y el fenotipo. El isocromosoma de brazo largo del X (evento citogenético que puede deberse a una división anormal del centrómero o a translocaciones entre dos cromosomas X), de los 14 casos, se detectaron cinco en línea pura y nueve en mosaico con la línea 46,XX.

De manera general, las aberraciones estructurales se observaron en menor proporción que las numéricas.

DISCUSIÓN

El Departamento de Genética Clínica, del Centro Nacional de Genética Médica, comienza a colaborar a mediados del año 2000, en el Proyecto de Investigación sobre causas cromosómicas de infertilidad. Este hecho explica el aumento de las indicaciones de los estudios cromosómicos con el fin de descartar aberraciones de los cromosomas sexuales.

En este estudio, la frecuencia de aberraciones de los cromosomas sexuales, fue superior a la informada por Nielsen *et al.* en el año 1991 e inferior a la declarada por Sung - Soo Kim *et al.* en 1999 (4, 5). Las variaciones en los porcentajes de positividad entre el trabajo que se realiza en Dinamarca y éste, pudieran obedecer a la muestra seleccionada. Mientras que en este estudio, la muestra estuvo compuesta por pacientes con sospecha de aberración cromosómica, el de Dinamarca se basa en un pesquisaje de 34 910 recién nacidos (4). A su vez, las diferencias observadas con los resultados de Corea, podrían estar dadas por los tipos de solicitudes de estudios cromosómicos (5). Atendiendo a ello, si las 118 aberraciones encontradas hubiesen sido detectadas sólo en los casos del grupo RM, la frecuencia de estos sería del 4%, si por el contrario pertenecie-

Tabla 2. Número de casos y frecuencia de las aberraciones del cromosoma X en ausencia de Y. Centro Nacional de Genética Médica. 1992-2001.

No.	Cariotipo	No. de casos	%
1	45, X	28	36,3
2	45, X / 46, XX	20	26,0
3	i(Xq)	14	18,2
4	45, X/ 47, XXX/ 46,XX	3	3,9
5	45, X/46, X, r(X)	2	2,6
6	47, XXX	2	2,6
7	46, XX, del (Xp)	2	2,6
8	46, XX, dup (Xq24)	2	2,6
9	47, XXX/46, XX	1	1,3
10	47, XXX/ 48, XXXX	1	1,3
11	48, XXXX/46, XX	1	1,3
12	46, XX, del (Xq26)	1	1,3
Total		77	100,0

Fuente: Resultados de la investigación.

ran al grupo ACB, fuera del 8% y si estuvieran dentro de las ACS, representarían el 22%. Ello significa, que en dependencia del motivo de indicación, así se comportará la frecuencia de las aberraciones cromosómicas sexuales. Habría que considerar entonces, en el estudio de Sung - Soo Kim, cuáles fueron los motivos de indicación más frecuentes.

La frecuencia relativamente alta de las aberraciones del cromosoma X en ausencia de Y, se debe, a que los fenotipos asociados con estos defectos, son menos graves que los relacionados con los trastornos cromosómicos comparables porque el fenómeno de inactivación del X reduce las consecuencias clínicas (1).

En relación con las fórmulas cromosómicas encontradas (tabla 2), se puede decir que el cariotipo 45,X; a pesar que otros autores lo infor-

man como el más frecuente, es recomendable realizarle un conteo de 30 a 100 metafases y aplicar la técnica de Hibridización In Situ Fluorescente (FISH de su nombre en inglés) ya que a veces ellos ocultan mosaicismos con otras líneas celulares (1, 6, 7).

El isocromosoma de brazo largo se comportó, en este estudio, con una frecuencia intermedia de acuerdo a lo reportado por otros y representó la alteración estructural del X más frecuente (1, 6, 8).

El mosaicismo 45,X/46,XX; se destacó por su alta frecuencia (26%), la que fue relativamente superior a la encontrada por Bleiweis y por Birkebaek *et al.* (9, 10). Estos pacientes mostraron, por lo regular, signos clínicos menos severos que aquellos que tenían monosomía del X en línea pura, lo que concuerda con lo informado por otros autores, salvo la baja talla, que se conside-

ra tan frecuente como en los pacientes con cariotipo 45,X (11, 12, 13).

Algunos autores plantean que no parece existir correlación entre el porcentaje de la línea celular y el fenotipo en estudios de linfocitos y fibroblastos (14); sin embargo, en estudios patogenéticos, se han investigado los tejidos gonadales y se ha visto, que en dependencia del tipo de gónada y del porcentaje de mosaicismo encontrado en ella, así será el sexo fenotípico del individuo, es decir, que el porcentaje de la línea celular en el mosaicismo gonadal sí parece determinar un fenotipo sexual (15).

La frecuencia del mosaicismo 45,X/47,XXX/46,XX; no está establecida, ya que puede dar lugar a fenotipos muy diferentes. En este trabajo a dos pacientes se les indicó el estudio por haber presentado aborto espontáneo, y además, por tener una de ellas, un hijo con un cromosoma 8p marcador. En la literatura, se han reportado casos con fenotipo Turner, con abortos espontáneos recurrentes y otros con fallo ovárico prematuro (16, 17, 18).

Se plantea también, que todos los resultados cromosómicos 45,X/46,X,r(X), muestran mosaicismo con la línea celular 45,X en todos los tejidos examinados (18). En este trabajo, aunque sólo se estudió un tejido, se comportó de esta forma (6, 19, 20). La baja frecuencia encontrada para este tipo de aberración cromosómica puede deberse a que, habitualmente, el cromosoma X en anillo se encuentra en un por ciento muy bajo de células y usualmente se diagnostica cuando se realiza el conteo de un elevado número de metafases (21). Esta alteración del cromosoma X está relacionada en muchos casos con individuos con síndrome de Turner que cursan con retraso mental o un fenotipo severo, producto de la pérdida del gen XIST responsable de la inactivación del cromosoma X. Queda por tanto, en dichos pacientes, el anillo activo (19). Producto de ello, además de tener retardo del desarrollo psicomotor, se reporta que pueden presentar malformaciones congénitas como anencefalia y hernia diafragmática o agenesia de cuerpo calloso, múltiples malformaciones cardíacas y sindactilia de los dedos en manos y

pies (22, 23). En este estudio, se encontraron dos casos con esta anomalía cromosómica, pero ambos presentaron el fenotipo medio del síndrome y no tenían retraso mental, por lo que se podría pensar, que en estos pacientes, el gen XIST estaba presente, es decir, la delección que causó este anillo, no incluyó a dicho gen.

Para la variante 47,XXX se encontraron dos casos para una frecuencia del 2,6%; superior a lo reportado por Kim *et al.* en 1999 y Nielsen *et al.* en 1991 con 22,1% en un pesquisaje de recién nacidos (4, 5). A pesar de que en este último informe se observa una frecuencia notablemente superior, la literatura plantea que su incidencia es alrededor de siete veces mayor entre los retrasados mentales que entre los recién nacidos (19). Los dos casos encontrados en este trabajo, presentaron retraso mental y signos dismórficos. Se refiere que de todas las condiciones de cromosomas del sexo, el síndrome 47, XXX es uno de los que más se asocia con problemas mentales y de comportamiento, además, que las pacientes con este cariotipo raramente muestran anomalías físicas y probablemente representan la aberración cromosómica menos detectada (19, 24).

La fórmula cromosómica 47,XXX/46,XX; se encontró en un solo caso. Llama la atención que este cursó con retraso mental a pesar de que la línea normal se encontraba en mayor cantidad. Este hallazgo corrobora una vez más, que en células somáticas no hay correspondencia entre el porcentaje de la línea cromosómica y el fenotipo (14).

Para la variedad 47,XXX/48,XXXX; se observó un fenotipo más severo que en el mosaicismo anterior, lo cual se debe a que este mosaico presenta dos constituciones cromosómicas anormales.

Se informa que para el cariotipo 48,XXXX el crecimiento es normal, en cambio, los dos hallazgos de este estudio se correspondieron con talla baja. Aunque no se excluye la posibilidad de estar relacionada esta característica con el mosaicismo, no se descarta su posible relación con la talla familiar. Debido a la baja incidencia de estos cariotipos, escasean los

datos en la literatura que permitan realizar comparaciones.

Para el tipo 46,XX, del (Xp); las deleciones del brazo corto del X, por ser aberraciones cromosómicas estructurales, se observan en menor proporción. La frecuencia encontrada en esta investigación para dicha aberración, se comportó por debajo de lo informado por otros autores (25). El motivo de indicación de la paciente que presentó esta deleción fue infertilidad y amenorrea secundaria, lo que se corresponde con lo descrito en la literatura. Uno de los estudios consultados describe fallo ovárico en la paciente a los 31 años, la misma edad que tenía la paciente identificada en este trabajo (19, 26).

Los dos casos con duplicación de un fragmento de brazo largo del X, es decir, con cariotipo 46,XX,dup(Xq24), mostraron signos dismórficos. Se reporta que los pacientes con esta anomalía muestran fenotipos menos severos que la trisomía Xq (19). No obstante, sería provechoso realizar a estos casos técnicas de FISH para verificar su diagnóstico y así poder establecer una correlación adecuada cariotipo-fenotipo.

CONCLUSIONES

En los laboratorios de citogenética los valores de frecuencia de las anomalías de los cromosomas sexuales, están en relación con los intereses de los servicios clínicos.

La frecuencia de las aberraciones de los cromosomas sexuales en este estudio, se comportó de acuerdo a lo referido en la literatura. La monosomía del X en línea pura, además de ser el cariotipo más frecuente en el síndrome de Turner, lo fue también para las aberraciones del X en ausencia de Y. La aberración estructural más frecuente fue el isocromosoma de brazo largo del X. Para el mosaicismo 45,X/46,XX; no se observó correlación entre el por ciento de la línea celular y el fenotipo en estudios cromosómicos de linfocitos.

Sería recomendable realizar a los pacientes con cariotipo 45,X un conteo de 30 a 100 metafases para detectar mosaicismos ocultos. Además, y con el propósito de reforzar el valor de los resultados, se recomienda incorporar al diagnóstico, técnicas de citogenética molecular.

BIBLIOGRAFÍA

1. Thompson JS, Thompson MW. *Genética Médica*. 4ta ed. Barcelona, Salvat, 1996.
2. Lantigua A. *Microcultivo de sangre periférica sin suero exógeno y sus resultados en un año de trabajo. (Trabajo presentado en la ANIR) junio, 1987.*
3. Mitelman F. Editor. *An international system for human cytogenetic nomenclature*. Memphis: S. Karger; 1995.
4. 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;87:81-3.
5. Sung-Soo K, Sung-Chul J, Hyon-Ju K, Hae-Ran M, Jim-Sung L. *Chromosome abnormalities in a referred population for suspected chromosomal aberrations*. *J Korean Med Sci*. 1999;14:373-6.
6. Descaillaux J, Velásquez M. *Mutaciones del cromosoma X en pacientes del sexo femenino del servicio académico asistencial de genética humana de la UNMSM*. *Ciencia e Investigación*. 2000.
7. Wiktor A, Van Dyke DL. *FISH analysis helps identify low-level mosaicism in Ullrich-Turner syndrome patients*. *Genet Med*. 2004;6(3):132-5.
8. Kleczkowska A, Dmoch E, Kubien E, Fryns JP, Van den Berghe H. *Cytogenetic finding in a consecutive series of 478 patients with Turner syndrome. The Leuven experience 1965-1989*. *Genet Couns*. 1991;2(2):130-3.
9. Bleiweiss H. *Genética aplicada a la psiquiatría*. ALCMEOM 5;1992.
10. Birkeback NH, Cruger D, Hansen J, Nielsen J, Brun-Petersen G. *Fertility and pregnancy outcome in Danish women with Turner syndrome*. *Clin Genet*. 2002;61(1):35-9.
11. Gunther DF, Eugster E, Zagar AJ, Bryant CG, Davenport ML, Quigley CA. *Ascertainment bias in Turner syndrome: new insights from girls who were diagnosed incidentally in prenatal life*. *Pediatrics*. 2004;114(3):640-4.
12. Baena N, De Vigan C, Cariati E, Clementi M, Stoll C, Caballin MR, et al. *Turner syndrome: evaluation of prenatal diagnosis in 19 European registries*. *Am J Med Genet A*. 2004;15(1):16-20.
13. Avellaneda A, Izquierdo M. *Síndrome de Turner*. 2004. Sitio en Internet. Disponible en: <http://www.enfermedades-raras.org/es/default.htm>. Acceso: 10 de marzo de 2007.
14. Emery and Rimoin's. *Principles and Practice of Medical Genetics*. 4ta ed. New York: Churchill; 2002.
15. Reddy KS, Sulcova V. *Pathogenetics of 45,X/46,XY gonadal mosaicism*. *Cytogenet Cell Genet*. 1998;82:52-7.

16. Sybert VP. Phenotypic effects of mosaicism for a 47,XXX cell line in Turner Syndrome. *J Med Genet.* 2002;39:217-20.
17. Abuljasan SJ, Tayel SM, Al-Awadi SA. Mosaic Turner syndrome: cytogenetics versus FISH. *Ann Hum Genet.* 1999;63:199-206.
18. Wu RC, Kuo PL, Lin SJ, Liu CH, Tzeng CC. X chromosome mosaicism in patients with recurrent abortion or premature ovarian failure. *J Forns Med Assoc.* 1993;11:953-6.
19. Schinzel A. *Catalogue of Unbalanced Chromosome Aberrations in Man.* 2da ed. Berlin: Walter de Gruyter; 2001.
20. Ramírez G, Herrera JC, Durango NE, Ramírez JI. Cariotipo 45, X/46, X, r(X) en pacientes con diagnóstico clínico de síndrome de Turner. *IATREIA* 2000;13(3):161-66.
21. Bouayed AN, Portnoi MF, Amouri A, Arladan A, Chakroun M, Saad A, et al. Turner syndrome female with a small ring X chromosome lacking the XIST, an unexpectedly mild phenotype and an atypical association with alopecia universalis. *Ann Genet.* 2004;47(3):305-13.
22. Nowaczyk MJM. Multiple congenital anomalies in a fetus with 45, X/46,X,r(X)(p11.22q12)mosaicism. *Am J Med Genet.* 1998;77:306-9.
23. Stavropolou C. Severe phenotype resulting from an active X chromosome in a female with a complex karyotype: characterization and replication study. *J Med Genet.* 1998;35:932-8.
24. Fagerstrom C, Himes P, Olson S. El Síndrome del 47,XXX. Sitio en Internet. Disponible en: <http://mchneighborhood.icnp.edu/pacnorgg>. 2007. Acceso 14 de septiembre de 2007.
25. Bleiweiss H. Genética aplicada a la psiquiatría. *ALCMEOM* 5; 1992.
26. Veneman TF. Premature menopause because of an inherited deletion in the long arm of the X chromosome. *Fertil Steril.* 1991;55:631-3.

Aberrations of X chromosome in the absence of Y

Abstract:

Objective: To determine the frequency of aberrations of sexual chromosomes, the aberrations of X chromosome in the absence of Y, and to establish the phenotype-karyotype correlation for mosaicisms 45,X/46,XX.

Methods: A clinical and cytogenetic study of patients with these aberrations within a 10 years period was carried out, taking into consideration all cases that were referred to the cytogenetic laboratory at the Medical Genetics National Centre from the clinical genetics consultation where micro-culture technique was applied to make the cytogenetic diagnosis.

Results: Thirteen different chromosomal formulas corresponding to the aberrations of X chromosome in the absence of Y were identified. Monosomy of X chromosome from karyotypes in pure line, was the most frequent, whereas the chromosomal formula 45,X/46,XX from karyotypes in mosaic was the commonest. Likewise, none correlation between the percentage of the cellular line and the phenotype was found. Five out of 14 cases that presented the isochromosome of X's long arms were in pure line and nine were in mosaic line 46,XX.

Conclusions: Frequency values of the sexual chromosomes anomalies were related to the interest of clinical services. Karyotype 45,X was the most frequent of the aberrations of X chromosome in the absence of Y. There was no correlation between the cellular line percentage and the phenotype for mosaicisms 45,X/46,XX, in the lymphocytes chromosomal studies.

Key words: Sex chromosome, phenotype, karyotype, chromosome aberrations, miscarriage.

Dirección para la correspondencia:

MsC. Viviana Vega Conejo,
Departamento de Genética, Escuela Latinoamericana de Medicina,
Carretera Panamericana, Km. 3 ½ Santa Fe, Playa, Ciudad de la Habana, Cuba.
E-mail: vivivc@infomed.sld.cu

Recibido: 6 de noviembre de 2007

Aprobado tras revisión: 25 de enero de 2008