

Deleciones cromosómicas en el diagnóstico prenatal citogenético en pacientes de Artemisa, Mayabeque y La Habana

Chromosomal deletions in cytogenetic prenatal diagnosis in patients from Artemisa, Mayabeque and La Habana

Marilyn del Sol González^{1*}<https://orcid.org/0000-0002-1454-6800>

Anduriña Barrios Martínez¹<https://orcid.org/0000-0002-5957-3538>

Nereida González García¹<https://orcid.org/0000-0003-1019-8877>

Arlay Castelvi López¹<https://orcid.org/0000-0002-4145-432XX>

Ursulina Suarez Mayedo¹<https://orcid.org/0000-0002-6154-10177>

Ismelys Rodríguez Kesser¹<https://orcid.org/0000-0002-0935-02800>

¹Centro Nacional de Genética Médica de Cuba. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: marilyndelsol@cngen.sld.cu

RESUMEN

Introducción: Las deleciones cromosómicas constituyen un tipo de aberración estructural, que consiste en la pérdida de un fragmento del material genético debido a un defecto en la recombinación meiótica, que genera un desequilibrio cuyas consecuencias clínicas dependen del tamaño delecionado y el número o función de los genes que contiene.

Objetivo: Describir las deleciones cromosómicas en muestras de líquido amniótico de gestantes durante el período comprendido entre 2005 y 2017.

Métodos: Estudio descriptivo retrospectivo, según análisis cromosómico convencional en muestras de líquido amniótico a partir de gestantes con riesgo

incrementado de tener descendientes afectados, procedentes de las consultas de genética clínica de las provincias: Artemisa, Mayabeque y la Habana, entre los años 2005 y 2017. Se cultivó células de líquido amniótico y bandas GTG de acuerdo a protocolos estandarizados en el laboratorio de citogenética del Centro Nacional de Genética Médica de Cuba, con un nivel de resolución de 300 a 450 bandas. El cariotipo se describió de acuerdo al Sistema Internacional de Nomenclatura.

Resultados: De un total 13783 muestras de líquido amniótico analizadas, 14 muestras (0,10 %) presentaron deleciones cromosómicas. Se identificaron 10 casos (71,4 %) del sexo masculino y 4 casos (28,6 %) del sexo femenino. Los cromosomas más involucrados en las deleciones detectadas fueron el 18 (3 casos/ 21,4 %); el 5 (2 casos/14 %) y el cromosoma X (2 casos/14 %). Se detectaron 13 casos con una deleción terminal y solo 1 caso presentaba una deleción intersticial. La edad materna promedio fue de 37 años, y la edad gestacional de 18 semanas. **Conclusiones:** Las aberraciones estructurales del tipo deleción en los cromosomas 18, 5 y X fueron las de mayor frecuencia, similar a las descritas para las aberraciones numéricas en el diagnóstico prenatal.

Palabras clave: amniocentesis; aberraciones cromosómicas; deleción cromosómica.

ABSTRACT

Introduction: Deletions are a structural chromosomal abnormality, which is the lack of a chromosome fragment due to a defect in meiosis leading to disequilibrium with clinical consequences depending on the deleted size and the amount of genes contained.

Objective: To describe chromosomal deletions in amniotic liquid samples from pregnant women recovered since 2005 to 2017.

Methods: The study was performed on pregnant women with advanced maternal age, using a descriptive and retrospective method in the Cytogenetic Laboratory at

the National Center of Medical Genetics, collecting around 20 ml of amniotic liquid sample, culture, harvesting and chromosome analysis on 15 metaphase cells for each analyzed sample.

Results: From 13783 amniotic liquid analyzed samples, 14 samples (0.10%) had chromosomal deletions. Of them, 10 cases were males (71.4%) and 4 (28.6%) females. The most frequent affected chromosomes were: chromosome 18 (3 cases/21.4%); chromosome 5 (2 cases/14%) and chromosome X (2 cases/14%); 13 cases shown a terminal deletion and only one had an interstitial one. Gestational age average of patients was 18 weeks and 37 for the maternal age.

Conclusions: The more frequently involved chromosomes turned to be chromosomes 18, 5 and X, these deletions were associated with advanced maternal age patients.

Keywords: chromosome deletion; amniocentesis; chromosome aberrations.

Recibido: 09/06/2021

Aprobado: 04/08/2022

Introducción

El Programa Nacional de Diagnóstico, Manejo y Prevención de Enfermedades Genéticas y Defectos Congénitos, está estructurado en los tres niveles del Sistema Nacional de Salud cubano, con énfasis a la atención primaria. El Diagnóstico Prenatal Citogenético (DPC) es un subprograma que permite detectar aberraciones cromosómicas en muestras de gestantes con riesgo incrementado de tener descendientes afectados.⁽¹⁾

Las aberraciones cromosómicas estructurales resultan de la reparación errada de roturas de cromosomas. La recombinación entre dos cromosomas mal apareados o dos cromátidas mal alineadas (conocido como entrecruzamiento desigual) conduce a una duplicación o delección del material genético. Si el segmento

delecionado conserva el centrómero podrá ser transmitido a la descendencia porque el mismo permitirá desplazarse durante la división celular; en caso que no tenga centrómero se perderá el material genético.⁽²⁾

La ocurrencia de deleciones cromosómicas es considerada como un evento infrecuente, ya que la mayoría de las mismas suceden en humanos de forma espontánea en la línea germinal de uno de los progenitores de un individuo afectado. Raras veces son heredadas producto de una segregación adyacente de una translocación heterocigótica o por la recombinación de una inversión.⁽³⁾

Las deleciones cromosómicas constituyen un tipo de aberración estructural que consiste en la pérdida de un fragmento del material cromosómico debido a un defecto en la recombinación meiótica que genera un desequilibrio, cuyas consecuencias clínicas dependen del tamaño delecionado y el número o función de los genes que contiene.

Las deleciones cromosómicas pueden ser de dos tipos: deleción terminal, si se pierde un fragmento distal en el cromosoma o deleción intersticial si está involucrado un fragmento intermedio entre el centrómero y el extremo terminal del cromosoma.^(3,4,5)

El objetivo de este trabajo es describir las deleciones cromosómicas en muestras de líquido amniótico de gestantes durante el período del 2005 al 2017.

Métodos

Se realizó un análisis descriptivo retrospectivo de 13 783 cariotipos prenatales tomados de la base de datos del laboratorio de citogenética del Centro Nacional de Genética Médica(CNGM) a partir de amniocentesis realizadas a gestantes con riesgo incrementado de padecer alteraciones cromosómicas, procedentes de las consultas de genética clínica de las provincias de Artemisa, Mayabeque y La Habana durante el período comprendido de 2005 al 2017.⁽⁶⁾

Se identificaron los casos con hallazgos de deleciones cromosómicas. Los resultados se resumieron en forma de tablas con totales y porcentajes relativos a la muestra analizada y el resultado del cariotipo.

El análisis cromosómico convencional se ejecutó mediante un cultivo de tejido de células de amniocitos, proceso y bandas GTG de acuerdo a los protocolos estandarizados en el laboratorio de citogenética del CNGM.⁽⁵⁾

Para el diagnóstico cromosómico se analizaron de 15 a 20 metafases por cada muestra a un nivel de resolución de 300-450bandas. El cariotipo fue determinado de acuerdo al Sistema Internacional de Nomenclatura (ISCN 2016).^(7,8)

Resultados

Del total de muestras de líquido amniótico analizadas,14 presentaron deleciones cromosómicas con una frecuencia de 0,1% (tabla 1).

Tabla 1 -Casos con aberraciones cromosómicas estructurales

Año	Casos analizados con resultados	Casos con aberraciones cromosómicas estructurales		Casos con deleciones cromosómicas	
		No.	%	No.	%
2005	1871	45	2,41	0	0
2006	1776	53	2,98	3	0,17
2007	1359	38	2,80	3	0,22
2008	1285	33	2,57	1	0,08
2009	779	28	3,59	0	0,00
2010	692	28	4,05	1	0,14
2011	546	19	3,48	1	0,18
2012	706	10	1,42	0	0,00
2013	990	30	3,03	0	0,00
2014	1069	28	2,62	0	0,00
2015	912	15	1,64	3	0,33
2016	961	36	3,75	1	0,10
2017	909	30	3,30	1	0,11
Total	13783	252	1,83	14	0,10

Los casos positivos con deleciones cromosómicas de acuerdo al sexo fueron en el sexo masculino 10 casos (71,4%) y 4 (28,6 %) para el sexo femenino.

El cromosoma 18 con 3 casos (21,4 %) resultó ser el más involucrado, seguido de los cromosomas 5 y el cromosoma X con 2 casos cada uno (14%). En cuanto al tipo de deleción, 13 casos mostraron una deleción terminal, en los cromosomas 5, 6, 9, 10, 17, 18, 21, 22 y X. Solamente en el cromosoma 7 se presentó una deleción intersticial. La edad gestacional de las pacientes osciló entre 16 y 19 semanas y la edad materna fluctuó entre 23 a 42 años (tabla 2).

Tabla 2 -Descripción de datos clínicos y cariotipo fetal de 14 casos con deleciones cromosómicas diagnosticadas prenatalmente en muestras de líquido amniótico

Casos	Localización de la deleción	Motivos de indicación	Edad materna (años)	Edad gestacional (semanas)	Cariotipo fetal
1	5p	AEM	36	18	46,XY,del(5)(p13)
2	5p	US(+)	25	17	46,XY,del(5)(p11,2)
3	6q	AEM	37	18,3	46,XY,del(6)(q25)
4	7q	AEM	38	17	46,XY,del(7)(q22;q33)
5	9p	AEM	38	19	46,XX,del(9)(p22)
6	10p	AEM	39	18	46,XY,del(10)(pter)
7	17p	AEM	42	17	46,XX,del(17)(p1,2)
8	18p	AEM	40	18,4	46,XY,del(18)(p11,3)
9	18p	US(+)	24	16	46,XY,del(18)(p11,3)
10	18q	AEM	37	18,1	46,XY,del(18)(q22;qter)
11	21q	AEM	37	18,4	46,XY,del(21)
12	22q	US(+)	23	18	46,XX,del(22)(q13,2)
13	X p	AEM	37	17	46,XY,del(X)(p11,4;pter)
14	Xq	AEM	37	18	46,XX,del(X)(q23;qter)

AEM: avanzada edad materna US (+): presencia de signos positivos observados en ultrasonido prenatal, que hacen sospechar la presencia de una alteración cromosómica.

Discusión

El estudio refleja una frecuencia de deleciones cromosómicas de 0,1 % (1/984,5) en un período de 12 años. Se han encontrado reportes que refieren cifras diferentes. Forabosco y otros observaron que la frecuencia de deleciones cromosómicas fue

de 0,015 % (1/ 6800).⁽⁹⁾ *Chang* y otros reportaron 12 casos con deleciones de 16 749 amniocentesis y la frecuencia fue de 0,072 % (1/ 1397), mientras que *Chen Ju Lin* y otros reportaron 0,093 % (1/1110).^(10,11)

La avanzada edad materna constituyó la indicación más frecuente para realizar el cariotipoprenatal y la frecuencia de aberraciones cromosómicas es de alrededor de un 5 %; sin embargo, otros estudios refieren una frecuencia de 2,5% de alteraciones cromosómicas en gestantes en este mismo grupo de edad,^(10,11,12) la diferencia radica en que no se aplicaron marcadores ultrasonográficos bioquímicos y moleculares (estudio de ADN fetal) en nuestro estudio.

Las deleciones cromosómicas más frecuentes se observaron en el cromosoma 18(18p) identificadas en 3 casos (21,4 %), en segundo lugar, ocurrieron en el cromosoma 5(5p) detectadas en 2 casos (14 %), además se observó la deleción terminal en ambos brazos del cromosoma X en 2 casos (14 %).

Esto no coincide con los hallazgos de *Forabosco* y otros que señalan que la deleción terminal más frecuente fue en el brazo corto del cromosoma 4, seguido del brazo corto del cromosoma 5. Sin embargo, *Chen Ju Lin* y otros reportaron que la deleción más repetida ocurre en el brazo corto del cromosoma 5 con 4 casos (12,9 %) y en el brazo largo del cromosoma 18 con 4 casos (12,9 %). Según estos reportes las deleciones cromosómicas no aparecen con igual frecuencia, pero los cromosomas 4, 5 y 18 resultaron ser los más involucrados, resultado similar a nuestro estudio.^(10,12)

Chen Ju Lin y otros describen una diferencia moderada en relación a la edad gestacional media de 21,0 semanas y la edad materna para la realización de la amniocentesis fue de 32,1 años.⁽¹²⁾

En Cuba no se ha descrito la frecuencia de deleciones cromosómicas gestantes con riesgo incrementado de tener descendientes afectados, por lo que los resultados del presente estudio son datos útiles para brindar asesoramiento genético, basado

en la integración del riesgo genético y preconcepcional a las parejas con alto riesgo de presentar este tipo de aberración cromosómica.⁽¹³⁾

Conclusiones

El estudio permitió describir las aberraciones cromosómicas estructurales del tipo deleción identificadas en gestantes de riesgo incrementado de padecer alteraciones cromosómicas. Las deleciones en los cromosomas 18, 5 y X fueron las de mayor frecuencia.

Referencias bibliográficas

1. Díaz-Véliz-Jiménez P, Vidal-Hernández B, Velázquez-Martínez T, Sanjurjo-Pérez Y, González-Santana I, Diagnóstico prenatal citogenético en Cienfuegos: años 2007-2018, Revista Finlay. 2020[acceso 06/10/2022];10(1) Disponible en: <http://revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/7766>
2. Tran C, Nguyen V, Nguyen M, Hoang L, Ngo A, Ngo T, *et al.* Cytogenetic Findings on 11,451 Cases of Amniocentesis in Hanoi, Vietnam. Global Journal of Health Science. 2018;10.6:152-8. Disponible en: <https://ccsenet.org/journal/index.php/gjhs/article/download/74732/41660>
3. Vázquez Martínez YE, Lemus Valdés MT. Amniocentesis para estudio citogenético y sus principales indicaciones en La Habana, Cuba (2007-2016). Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología. 2019;45(4). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0138-600X2019000400002&script=sci_arttext&tlng=pt
4. Levy B, Stosic M. Traditional Prenatal Diagnosis: Past to Present. In: Levy, B. (eds) Prenatal Diagnosis. Methods in Molecular Biology, vol 1885. Human Press, New York, NY; 2019: 3-22. Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8889-1_1

5. Méndez-Rosado L, Cuétara E, Molina-Gamboa O, Suarez-Mayedo U, Huertas-Pérez G, Barrios-Martínez A, *et al.* Avoiding a second amniocentesis to corroborate prenatal diagnosis by using refrigerated samples. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine.* 2017;30(7):839-43. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14767058.2016.1188380>
6. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA.* 2013. [acceso 01/02/2022];310(20):2191-4. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/1760318>
7. Simons A, Shaffer LG, Hastings RJ. Cytogenetic Nomenclature: Changes in the ISCN 2013 Compared to the 2009 Edition. *Cytogenet Genome Res.* 2013;141(1):1-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000353118>
8. Saxe DF, May KM, Priest JH. General cell culture principles and fibroblast culture. In: *The AGT Cytogenetics Laboratory Manual.* 4th ed. (eds M.S. Arsham, M.J. Barch and H.J. Lawce); 2017: 119-72. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9781119061199.ch4>
9. Forabosco A, Percesepe A, Santucci S. Incidence of non-age dependent chromosomal abnormalities: A population based study on 88965 amniocentesis. *Eur J Hum Genet.* 2009 Jul;17(7):897-903. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2986487/pdf/ejhg2008265a.pdf>
10. ChangYW, Chang CM, Sung PL, Yang MJ, Li WH, Li HY, *et al.* An overview of a 30 years' experience with amniocentesis in a single tertiary Medical Center in Taiwan,Taiwan *J Obstet Gynecol.* 2012; 51: 206-11.Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1028455912000630>
11. Li H, Li Y, Zhao R, Zhang Y. Cytogenetic Analysis of Amniotic Fluid Cells in 4206 Cases of High-Risk Pregnant Women. *Iran J Public Health.* 2019;48(1):126-31. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6401577/>

12. Chen CP, Wu PC, Lin CJ, Chern SR, Tsai FJ, Lee CC, *et al.* Unbalanced reciprocal translocation at amniocentesis, Taiwán J Obstet Gynecol. 2011;50:48-57. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1028455911000799>
13. Hernández GG, Lucas GN, Barrios MA, Méndez RLA. Factores de riesgo genéticos y no genéticos en gestantes con diagnóstico prenatal, Mayabeque, 2010-2012, Rev, Cubana Genet Comunit, 2015;9(3):29-35. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=68813>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Conceptualización: Marilyn del Sol González.

Curación de datos: Marilyn del Sol González, Ursulina Suarez Mayedo, Ismelys Rodríguez Kesser.

Análisis formal: Marilyn del Sol González.

Investigación: Marilyn del Sol González, Ursulina Suarez Mayedo, Ismelys Rodríguez Kesser.

Metodología: Marilyn del Sol González.

Supervisión: Anduriña Barrios Martínez.

Validación: Nereida González García, Anduriña Barrios Martínez.

Visualización: Marilyn del Sol González.

Redacción-borrador original: Marilyn del Sol González, Marilyn del Sol González.

Redacción-revisión y edición: Marilyn del Sol González, Nereida González García, Anduriña Barrios Martínez.