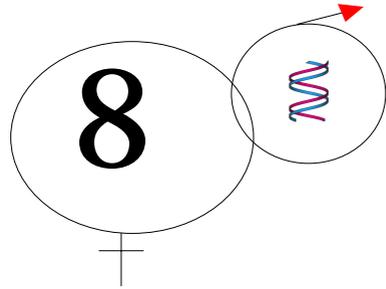


MUTACIONES QUE AFECTAN A LOS CROMOSOMAS HUMANOS

Araceli Lantigua Cruz



Una vez perfilados los detalles técnicos para el estudio de los cromosomas humanos, los investigadores de la genética de la época, planearon la aplicación de estas técnicas a ciertos síndromes cuya similitud entre los individuos afectados sugería un defecto genético común.

El primer defecto cromosómico detectado como causa genética de un síndrome se realizó por Lejeune, en personas que presentaban las características clínicas delineadas en el año 1866 por Lamgdon Down..

Esto ocurrió en el año 1959, dos años después que se reconoció que el número de cromosomas humanos era de 46 y no de 48 como al inicio se había postulado.

Una vez más la investigación de una desviación del desarrollo da paso a un nuevo conocimiento y desencadena el inicio de una nueva era que marca la relación entre la Genética Médica y el nacimiento de la Genética Clínica.

En ese mismo año se detectan los cariotipos 47,XXY y 45,X como causa de los síndromes Klinefelter y Turner respectivamente. Le siguieron en orden el descubrimiento de la trisomía D hoy reconocida como 13, en el año 1960, el primer defecto estructural fue identificado también por Lejeune en el año 1963, en niños que presentaban el síndrome del "maullido del gato". Otros defectos cromosómicos fueron descubiertos entre 1964 y 1965. De 1968 a 1970 se introducen las técnicas de bandas y con éstas, la posibilidad de la clasificación inequívoca de todos los cromosomas humanos comenzando una década que amplió el descubrimiento de nuevos defectos cromosómicos y nuevos enfoques de mutaciones que pueden ser reconocidas al nivel del nuevo campo de la citogenética.

La tecnología actual ha logrado avances sorprendentes en el estudio de los cromosomas humanos. La citogenética por si misma o ampliada con técnicas moleculares permiten la detección de defectos cada vez más pequeños que disminuyen la distancia del desconocimiento de defectos genómicos que median entre las mutaciones monogénicas y las cromosómicas y cuyo conocimiento puede expli-

car la etiología de otras desviaciones genéticas del desarrollo y profundizar en las funciones aún desconocidas del genoma humano.

En este capítulo vamos a estudiar los conocimientos originados a partir de la aplicación de los avances de la tecnología citogenética en la comprensión de defectos genéticos cromosómicos y los mecanismos que los originan.

ANORMALIDADES O DEFECTOS CROMOSÓMICOS

A las anomalías o defectos cromosómicos, se les denomina aberraciones cromosómicas, se clasifican en dos grandes grupos: numéricas y estructurales.

Entre las primeras se incluyen aquellas en las cuales el componente cromosómico normal de 46 está alterado, por exceso o por defecto. Estas alteraciones numéricas reciben el nombre de poliploidías y aneuploidías.

En el segundo grupo se afecta solamente la estructura de uno o varios cromosomas y reciben el nombre de aberraciones estructurales.

Aberraciones cromosómicas de número

Este tipo de aberraciones cromosómicas se clasifica atendiendo al número de cromosomas involucrados y a que sean o no un múltiplo exacto del número haploide de cromosomas en: Poliploidías y aneuploidías.

Las poliploidías son defectos que involucran un conjunto o juego cromosómico haploide extra a los dos juegos haploides que se esperan y que originan el número diploide del cariotipo normal, por lo que se caracterizan por presentar un múltiplo exacto del número haploide de cromosomas superior a dos. Se expresan como $3n$, $4n$, etc., y se les nombra triploidías, tetraploidía, pentaploidías, etc.

Las poliploidías no solo suelen ser frecuentes en especies como los vegetales, sino que se logran artificialmente con el propósito de investigaciones o para obtener variantes más apetitosas y voluminosas.

En el humano son eventos poco viables, pero ocasionalmente se reportan triploidías ($3n$) o tetraploidías ($4n$). Las triploidías probablemente son el resultado de una anomalía que ocasiona una falla en la maduración tanto de la ovogénesis como de la espermatogénesis. La expresión fenotípica de las triploidías se han descrito en fetos y depende del origen del gameto inmaduro. Si el doble set cromosómico es de origen materno hay poco desarrollo de la placenta y el feto con poca nutrición, es abortado; si el doble conjunto

cromosómico es aportado por un espermatozoides inmaduro entonces se observa una placenta muy desarrollada que se clasifica como mola hidatiforme y poco desarrollo o ausencia de las estructuras originadas por el embrioblasto.

Las tetraploidías que se han reportado, han sido siempre 92, XXXX o 92, XXYY sugiriendo que son el resultado de una anomalía en el "cleavage", segmentación o división del citoplasma, a partir de la primera división cigótica.

Las aneuploidías como eventos precigóticos

Las aneuploidías se deben a una falla en la segregación de los cromosomas en los gametos durante la división meiótica, o también en la primera división mitótica del cigoto.

Como evento precigótico se considera a la meiosis, proceso donde el número de cromosomas de la célula germinal (diploide) se reduce a la mitad (haploide), de forma que durante la fecundación se restituye el número diploide característico de la especie.

Cada gameto debe tener 23 cromosomas pero si un gameto con 22 o más de 23 cromosomas participa en la fecundación con un gameto normal se originará un cigoto con 45, 47 o más cromosomas. Este desbalance se expresará en fenotipos que van desde una falla reproductiva hasta anomalías del sistema nervioso central como el retraso mental que puede tener de diversas gradaciones como se verá más adelante. Por supuesto que se presentan situaciones intermedias constituidas por síndromes malformativos múltiples con gradaciones en su severidad, que estarán relacionados, no solo con el defecto o el exceso de ADN, sino también con el cromosoma involucrado.

A diferencia de las poliploidías, las aneuploidías se producen debido a fallas de segregación de un par cromosómico específico, durante la anafase de cualquiera de las dos divisiones meióticas o en la primera o las primeras divisiones mitóticas del cigoto. Este defecto de segregación se conoce con el nombre de no disyunción y da lugar a un múltiplo no exacto del número haploide de cromosomas.

Las figuras 8.1 y 8.2, exponen un esquema que permite reflexionar sobre las diferencias genéticas que tienen cuando la no disyunción ocurre en la primera o en la segunda división meiótica.

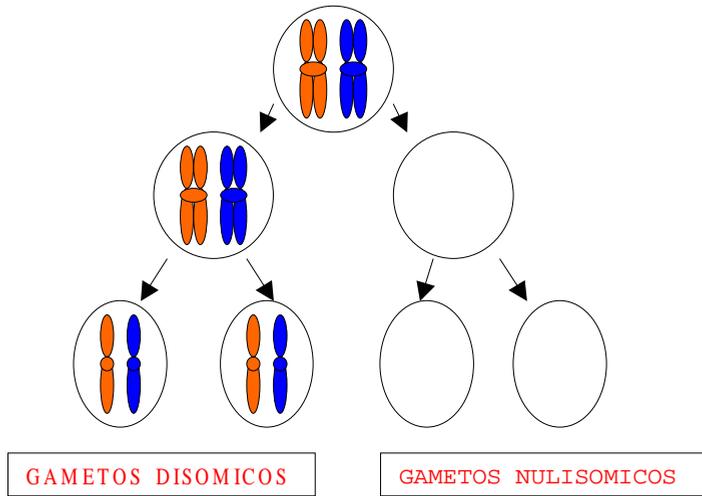


Figura 8.1 Esquema de la no disyunción en la primera división meiótica. Obsérvese que los gametos diploides para el par cromosómico son heterodisómicos con relación a la información genética contenida en la pareja cromosómica involucrada.

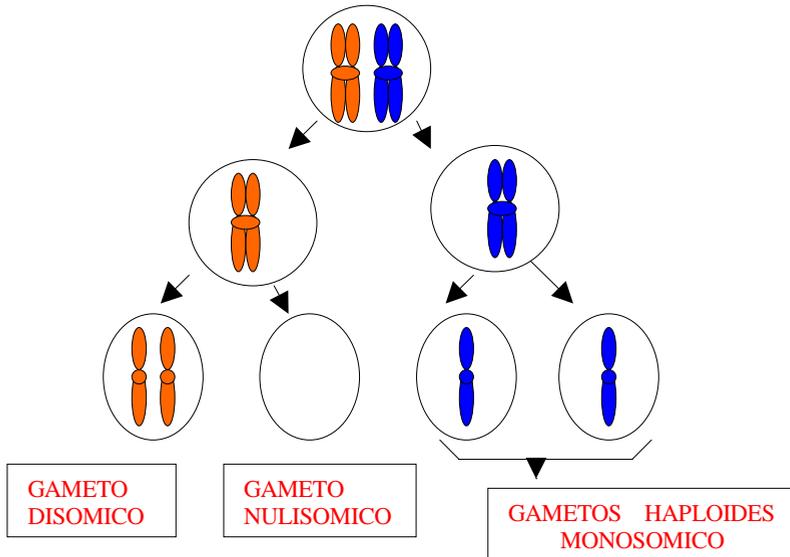


Figura 8.2 Esquema de la no disyunción en la segunda división meiótica. Observe que la información genética del gameto disómico es igual o isodisómica.

La no disyunción puede involucrar a cromosomas autosómicos como las trisomías 21, 13, 18 y a cromosomas sexuales como el síndrome Klinefelter que presenta dos cromosomas X y un cromosoma Y (trisomía XXY) o el síndrome Turner que presenta una mososomía del cromosoma X.

Uno de los aspectos más interesantes es poder conocer en qué momento de la división celular ocurre la no disyunción. En el síndrome Down se ha podido dilucidar, utilizando estudios moleculares que ocurre con más frecuencia en la mujer que en el hombre, que este fenómeno se incrementa en los gametos femeninos en dependencia de la edad y que ocurre preferentemente en la meiosis I.

Desde el punto de vista genético cuando la no disyunción ocurre en la meiosis I, el gameto disómico resultante tiene información heterodisómica, porque en esta división celular se separan los cromosomas homólogos que tienen una información genética procedentes a su vez de los gametos parentales.

La no disyunción en la segunda división meiótica es el resultado de la separación de las cromátidas de un cromosoma específico que van juntas al mismo gameto por lo que recibe el nombre de isodisomía, ya que la información genética contenida es muy parecida si no totalmente igual, lo que depende de la magnitud o tamaño de los segmentos de cromátidas intercambiados entre los cromosomas homólogos de la profase de la meiosis I (Figura 8.3).

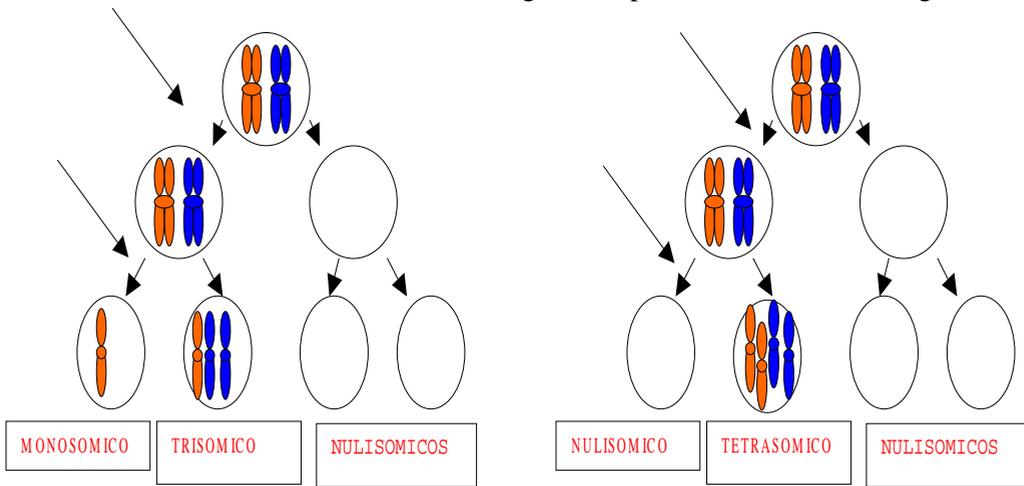


Figura 8. 3 Doble no disyunción en la formación de los gametos.

La fecundación de gametos disómicos o nulisómicos por gametos haploides normales origina entonces las trisomías y monosomías. Las tetrasomías y pentasomías pueden haber sido producidas por no disyunción en primera y segunda meiosis de la misma gametogénesis, originando gametos trisómicos o tetrasómicos que al ser fecundados por

un gameto haploide normal, dan lugar a tetrasomías o pentasomías, por tratarse del resultado de una fecundación de dos gametos que hayan sufrido, el fenómeno de no disyunción para el mismo par cromosómico. La no disyunción también puede ocurrir afectando a más de un par cromosómico como se demuestra en los casos reportados de trisomía 21 y trisomía XXY simultáneamente.

Las aneuploidías como eventos postcigóticos

La no disyunción en la primera división mitótica postcigótica, origina, al menos teóricamente, dos líneas celulares (mosaicismo). En estos casos, al realizar el análisis cromosómico, se pueden observar dos o más cariotipos, con diferente número de cromosomas, afectando al mismo par (Figura 8.4).

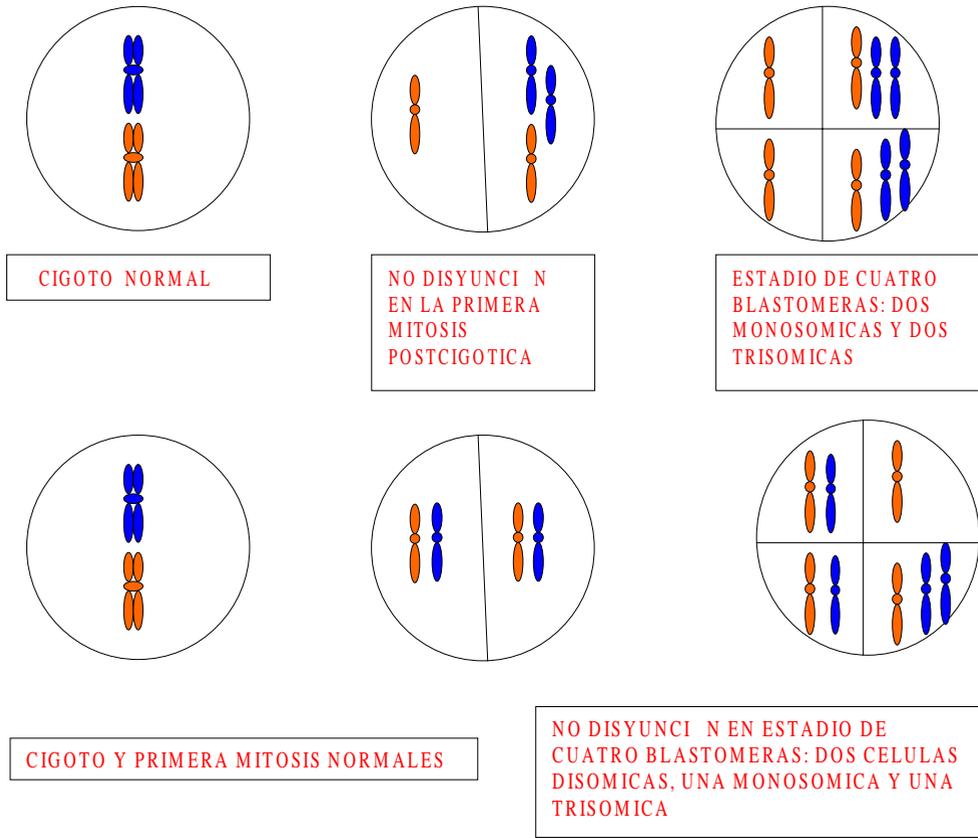


Figura 8. 4 No disyunción en las mitosis del cigoto.

Cuando la no disyunción ocurre en la primera división mitótica se obtienen dos líneas celulares una mosómica y otra trisómica. Sin embargo, las células con monosomías de cromosomas autosómicos no son viables por lo que, en estos casos desaparece la línea celular monosómica quedando finalmente solamente la línea celular trisómica, pero cuando la no disyunción involucra al cromosoma X entonces quedan dos líneas celulares 45,X / 47,XXX.

Cuando la no disyunción ocurre en la tercera división mitótica y están involucrados cromosomas autosómicos, quedarán dos líneas celulares por ejemplo 46, XX / 47, XX, +21 ya que las células con monosomía 21 no son viables.

Si el cromosoma involucrado es el X entonces se pueden observar tres líneas celulares 45, X / 46, XX / 47, XXX.

La anafase retardada

Se trata de un defecto de la anafase, cuando un cromosoma queda retrasado y se pierde una de las dos células resultantes. Siempre origina pérdida de un cromosoma o monosomías. Si ocurre durante las primeras divisiones mitóticas de un cigoto cromosómicamente 46, XY y el cromosoma retardado en anafase fuera el Y, este mecanismo daría lugar a dos líneas celulares una 45, X y la otra 46, XY.

La repercusión fenotípica de los mosaicismos celulares como eventos postcigóticos depende del momento de la segmentación donde esta ocurra y por tanto del número de células afectadas que queden formando estructuras trofoblásticas o embrioblástica y en estas últimas, el destino de diferenciación de ellas.

ABERRACIONES CROMOSÓMICAS DE ESTRUCTURA

Las aberraciones cromosómicas estructurales se caracterizan porque siempre existen puntos de ruptura del ADN que determinan rearrreglos lo suficientemente importantes para ser observados por las técnicas citogenéticas. Estas mutaciones pueden ser balanceadas, o sea un individuo fenotípicamente normal que presenta anomalías cromosómicas cuya manifestación clínica prácticamente se limita a fallas reproductivas (abortos o hijos con múltiples defectos fenotípicos a veces incompatibles con la vida), que ha heredado del padre, con las aberraciones cromosómicas balanceadas algunos de los cromosomas afectados por el rearrreglo del material genético. Las aberraciones cromosómicas estructurales más importantes son no balanceadas, es decir, siempre el individuo afectado expresa en su fenotipo alguna anomalía cuya severidad depende del cromosoma involucrado y la magnitud del defecto, en este grupo se encuentran todas las aberraciones cromosómicas de número ya referidas .

Las aberraciones cromosómicas estructurales se clasifican en:

Deleciones, pérdida de un segmento del cromosoma. Las deleciones pueden ser terminales, intersticiales, de acuerdo con el número de puntos de rupturas, uno en el caso de las terminales y dos en las intersticiales, perdiéndose el segmento roto. También las deleciones producen cromosomas en anillo, cuando se presentan doble deleción terminal y el ADN se repara perdiéndose los extremos rotos. Este tipo de defecto genera en el cariotipo, una monosomía parcial de los brazos cortos o largos del cromosoma involucrado del cual puede perderse todo el telómero, solamente un pequeño fragmento de éste o puede perderse un segmento subtelomérico mayor (Figura 8.5).

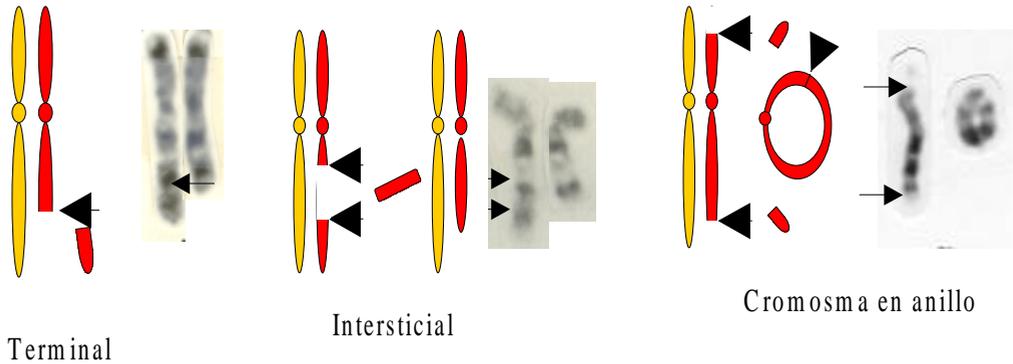


Figura 8.5 Tipos de deleciones

Duplicaciones, como su nombre indica hay una duplicación de segmentos cromosómicos. Un mecanismo puede ser el entrecruzamiento desigual entre cromosomas homólogos que tiene lugar en la profase de la primera división meiótica y que puede generar también deleciones intersticiales. Este tipo de defecto genera en el cariotipo trisomías parciales (Figura 8.6).

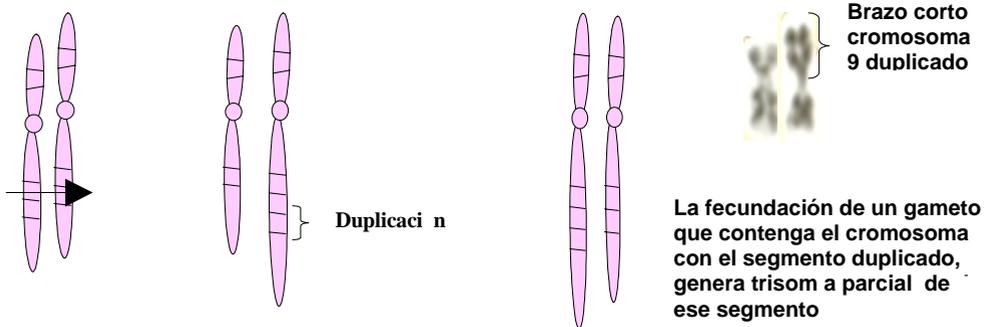


Figura 8.6 Mecanismo de producción de duplicaciones y fotografía de duplicación de brazos cortos del cromosoma 9.

Isocromosomas, anomalías en la separación de las cromátidas hermanas.

Es un defecto que ocurre durante la separación de cromátidas hermanas en la meiosis II, generando cromosomas anormales que contienen doble la información de los brazos involucrados. Este defecto se ha observado en el cromosoma X. La mujer que porta este tipo de defecto puede presentar trisomía parcial de este brazo y monosomía parcial del brazo corto, cuando el isocromosoma es de brazos largos (Figura 8.7).

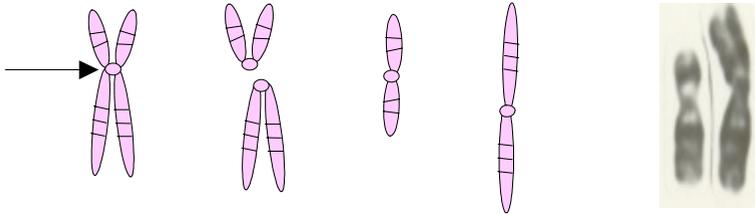


Figura 8.7 Esquema de formación de isocromosoma y fotografía de isocromosoma de brazos largos del cromosoma X.

Otro mecanismo de formación del isocromosoma sería el intercambio que involucra el extremo proximal al centrómero entre cromátidas hermanas de cromosomas homólogos generando isocromosomas isodicéntricos en los cuales el centrómero doble no se detecta citogenéticamente por estar muy unidos.

Translocaciones, intercambio de ADN entre dos cromosomas. Este tipo de defecto ocurre cuando hay ruptura de al menos dos cromosomas y la reparación se produce uniendo los segmentos rotos de un cromosoma en el otro cromosoma roto. Los cromosomas involucrados suelen ser no homólogos. Hay dos tipos de translocaciones: Las recíprocas que involucran a cualquier cromosoma (Figura 8.8) y las por fusión centromérica, que consiste en la ruptura al nivel de los centrómeros y reparación fusionando centrómeros o compartiendo uno (Figura 8.9). Estas últimas también reciben el nombre de Robertsonianas y ocurren entre cromosomas acrocéntricos. Un individuo portador de este defecto presenta teóricamente todos sus genes. Sus manifestaciones no pueden ser detectadas por el simple examen físico, a menos que en los puntos de ruptura se pierda algún segmento o incluso algunas bases importantes en la estructura de algunos genes que puedan expresarse en el fenotipo del individuo portador. Sin embargo, cuando el individuo portador de este tipo de rearrreglo llega a su edad reproductora puede presentar fallas reproductivas. Esto se debe a que en el fenómeno de apareamiento de los cromosomas homólogos en la profase de la meiosis I, los cromosomas involucrados forman tétradas en las cuales contactan los segmentos homólogos pero que en la metafase I se separan de diferentes formas, de modo tal que generan con alta frecuencia gametos con aberraciones cromosómicas no balanceadas. Esto explica que los individuos afectados tengan infertilidad, abortos espontáneos, o hijos con múltiples malformaciones. También como se observa en la figura 8.10 los individuos con este tipo de aberraciones cromosómicas balanceadas pueden tener gametos normales o portadores balanceados de la translocación y por eso un defecto de este tipo tiene un carácter hereditario.

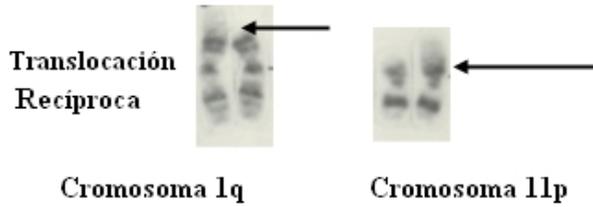


Figura 8.8 Translocación recíproca entre brazos cortos del cromosoma 1 y brazos cortos del cromosoma 11.

PROBABILIDADES DE SEPARACIÓN DE LOS CROMOSOMAS DE LA TETRADA EN LA FORMACIÓN DE LOS GAMETOS..

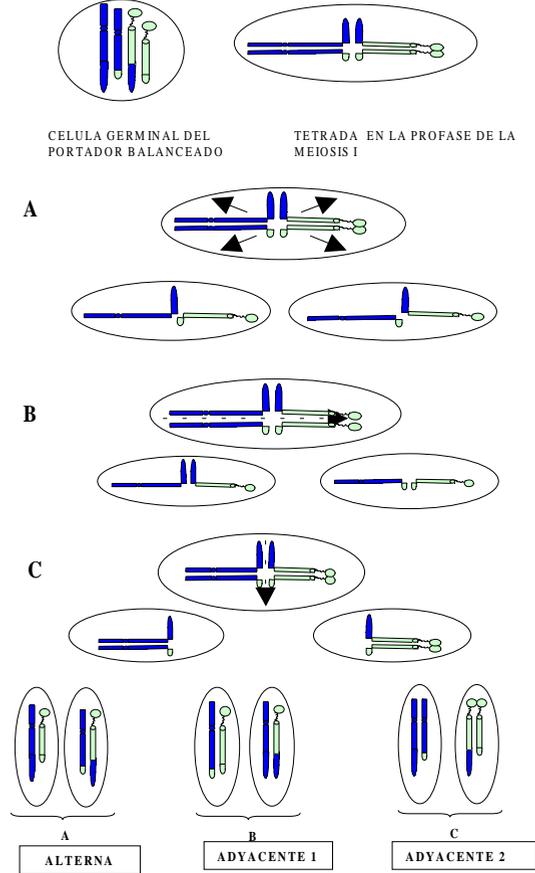


Figura 8.9 Seis posibilidades de separación de los cromosomas involucrados en la translocación, de ellos, por cada meiosis solo se obtendrán cuatro gametos y las alternativas al ser fecundados por gametos normales, serán: A (50% cariotipo normal y 50% portador balanceado de la translocación igual que el progenitor; B: 50% trisomía parcial 13q y monosomía parcial 4q y 50% trisomía parcial 4q y monosomía parcial 13q; C: 50% trisomía casi completa del 4 y monosomía casi completa del 13 y 50% trisomía casi completa del 13 y monosomía casi completa del cromosoma 4.

Translocación por fusión centromérica

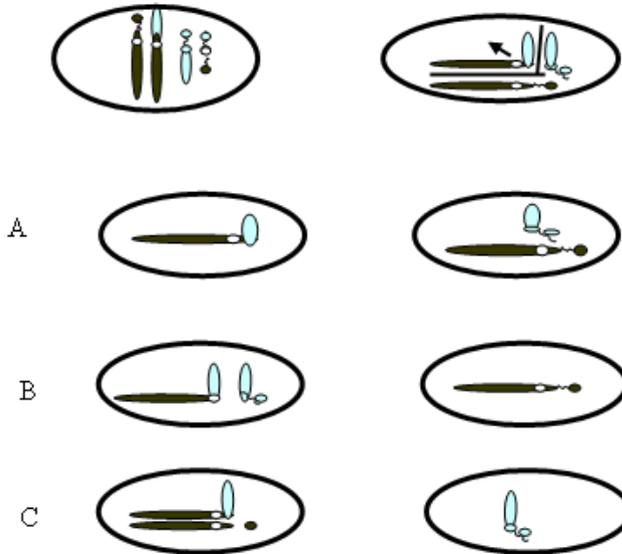
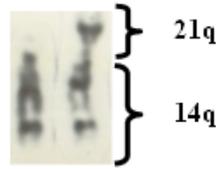


Figura 8. 10 A, B y C son los gametos probables, la fecundación por gametos normales de los gametos obtenidos en A, origina individuos con cariotipos normales o portadores de translocación balanceada, en B generan trisomías por translocación del cromosoma 21, y monosomías del cromosoma 21, en C se generaran trisomías 14 y las monosomías 21 y 14. Las trisomías 14, y las monosomías 14 y 21 son anomalías de número no viables, por lo que de seis posibles tipos de gametos solo tres son viables: el portador balanceado, el normal y trisomía 21 por translocación. Esto significa que un portador balanceado de translocación 14; 21, tiene un tercio de probabilidad de tener un hijo síndrome Down.

Las inversiones consisten en rupturas y reparaciones invertidas del segmento cromosómico involucrado. Se clasifican en dos grupos: Paracéntricas (si no incluyen al centrómero) y pericéntricas (si lo incluyen). Los individuos portadores de estos defectos tampoco presentan pérdida aparente de material genético, pero su gametogénesis será anormal pues en el apareamiento de los cromosomas homólogos el contacto entre las secuencias de bases requiere acomodar el segmento invertido dando lugar a lo que se denomina bucle de inversión.

Las inversiones pericéntricas al configurar la sinapsis entre cromosomas homólogos y ocurrir entrecruzamiento entre sus cromátidas incluidas en el bucle de inversión, generan cromosomas recombinantes que se caracterizan por duplicaciones y deleciones de segmentos cromosómicos con lo que se forman cuatro posibles gametos: normal, portador de la inversión, y gametos con los cromosomas recombinantes anormales que al ser fecundados pueden originar cigotos trisómicos o monosómicos para estos fragmentos (Figura 8.11).

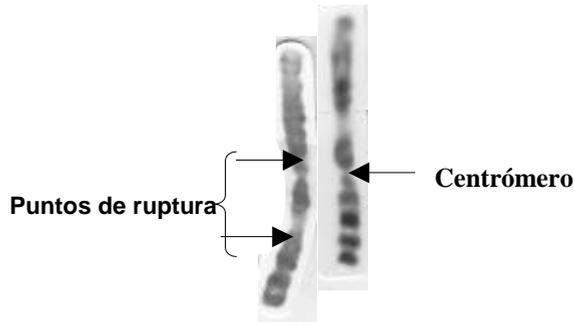


Figura 8.11 Inversión pericéntrica del cromosoma 1

De igual forma ocurre para las inversiones paracéntricas. Pero en estos casos los cromosomas recombinantes serán acéntricos o dicéntricos y los gametos resultantes generalmente al ser fecundados no llegan a ser viables de manera que los individuos portadores de esta inversión tienen historia de infertilidad o abortos más que de hijos malformados múltiples.

Podemos entonces resumir que los tres primeros tipos de aberraciones cromosómicas estructurales, se caracterizan por ser no balanceadas, mientras que las dos últimas generalmente se presentan como balanceadas.

El término balanceado significa desde el punto de vista genético, que a pesar de la existencia del defecto genómico, el individuo se comporta fenotípicamente sano, sus defectos fenotípicos generalmente se expresan en la etapa reproductiva, presentándose en ellos fallas que van, desde infertilidad y abortos espontáneos hasta malformados múltiples y muerte neonatal.

Ahora bien, cuando la anomalía del cariotipo es no balanceada, las manifestaciones fenotípicas dependen, como ya nos hemos referido, del tipo de anomalía cromosómica, magnitud del defecto de la mutación y de los genes afectados en el cromosoma involucrado. Por ejemplo, cuando se trata de cromosomas autosómicos la manifestación clínica más frecuente y notable es el retraso mental, pero además pueden existir discapacidades visuales, auditivas o motoras. Cuando participan los cromosomas sexuales el fenotipo se correlaciona con el número de cromosomas X o Y involucrados y con la magnitud del defecto estructural como se tratará más adelante.

¿Cuáles son las aberraciones cromosómicas no balanceadas?

Todas las aberraciones cromosómicas de número y las aberraciones cromosómicas estructurales siguientes: deleciones, duplicaciones e isocromosomas. Es decir toda aberraciones cromosómicas que afecte al genoma por exceso o por defecto del complemento cromosómico característico del genoma Humano.

¿Cuáles son las aberraciones cromosómicas balanceadas?

Las inversiones y las translocaciones. Es decir los defectos que implican anomalías de la estructura del cromosoma, detectables a la observación microscópica, sin que falte o sobre en apariencia, ningún segmento significativo de ADN.

Inversiones y su repercusión en la gametogénesis

Las inversiones, son defectos estructurales cuando el cromosoma afectado se rompe y repara según los mecanismos moleculares de reparación del ADN, pero invirtiendo la orientación del segmento involucrado. Cuando en este fenómeno de ruptura y reparación no se han perdido segmentos de ADN, se considera que el genoma está balanceado. Al nivel fenotípico del individuo no se aprecian anomalías que pudieran relacionarse con el rearrreglo cromosómico en cuestión. Los efectos de este tipo de aberraciones cromosómicas sólo repercuten, durante su vida, en la producción de sus gametos, que presentan desbalances genómicos según sea la inversión paracéntrica o pericéntrica.

En la historia reproductiva del individuo se estima, cuando se hacen análisis de segregación teórico, una alta probabilidad de gametos con anomalías en su genoma haploide, cuyo efecto se traduce como: infertilidad y abortos espontáneos, entre los defectos más frecuentes, y la probabilidad de lograr descendencia cromosómicamente normal dependerá del tipo de inversión y de la extensión del segmento involucrado.

Puede sospecharse que las inversiones son no balanceadas cuando en el proceso de ruptura y reparación se produce pérdida de algún segmento de ADN. En estos casos el fenotipo del individuo puede presentar numerosas anomalías clínicas como corresponde a estos tipos no balanceados de defectos.

Las translocaciones

Las translocaciones, siguiendo el pensamiento lógico anterior, son el producto del intercambio entre dos cromosomas y serán aberraciones cromosómicas balanceadas siempre y cuando no se haya perdido ningún segmento de ADN en el proceso de ruptura y reparación entre los cromosomas involucrados.

Los cromosomas que intercambian segmentos y que están incluidos en el concepto de translocación, no son homólogos, es decir son de pares diferentes.

La repercusión de estos defectos está en el análisis de la segregación de los cromosomas afectados en la meiosis. (Ver figuras 8.8 y 8.9).

Aunque el término de translocación no recíproca no es adecuado, existe un tipo de defecto entre cromosomas no homólogos en el cual se producen tres puntos de ruptura, dos en uno de ellos y uno solo en el otro, de modo tal que al ocurrir la reparación, el segmento intersticial generado por los dos puntos de ruptura, se repara o inserta en el cromosoma donde ocurrió una sola ruptura. Al final de la reparación, en el cromosoma de los dos puntos de ruptura, ahora falta un segmento que se encuentra insertado en el cromosoma donde ocurrió uno solo. A este defecto cromosómico se le conoce como inserción y se acerca a la definición de translocación no recíproca. En resumen, un cromosoma pierde un segmento sin recibir nada del cromosoma no homólogo en el que este segmento se insertó. Este es también un tipo de rearrreglo, entre cromosomas no homólogos, de tipo balanceado, si en el proceso de ruptura y reparación no se ha perdido ningún fragmento de ADN.

¿Cuándo las translocaciones son no balanceadas?

Al igual que en las inversiones, cuando en el proceso de ruptura y reparación se ha perdido ADN la translocación es no balanceada.

Gametogénesis en translocaciones

Cuando esto ocurre los cromosomas homólogos no afectados, y los afectados involucrados en la translocación unen sus segmentos homólogos formando una tétrada en la profase/metafase de la meiosis I. (Ver figuras 8.8 y 8.9).

Durante la anafase I al separarse la tétrada puede dar lugar a una segregación denominada alterna en la cual los dos cromosomas no homólogos normales migran hacia un polo celular formando un gameto normal, mientras que los dos cromosomas no homólogos con segmentos translocados lo hacen hacia el otro polo celular formando un gameto portador de translocación balanceado. En este caso, la translocación balanceada puede transmitirse de generación en generación.

Existen otras alternativas entre las que se encuentran las denominadas adyacente 1 y adyacente 2 que siempre originan gametos con genoma haploide no balanceado, debido a la presencia de uno de los cromosomas involucrados en la translocación, dando lugar a duplicaciones o deleciones del cromosoma afectado, y cuando se produce la fecundación con un gameto no afectado, el genoma del cigoto resultante presentara trisomías o monosomías parciales. Cuando esto ocurre, se le denomina al cromosoma translocado, segregado al gameto en cuestión, derivativo (der), materno (mat) o paterno (pat), según sea la procedencia parental del cromosoma translocado.

Este esquema es común para las translocaciones balanceadas ya sean recíprocas o por fusión centromérica. En estos casos siempre hay probabilidad de segregación alterna

y por tanto estos individuos pueden tener hijos sanos con cariotipos normales o portadores balanceados como su progenitor así como hijos con AC no balanceados, o historia de infertilidad, abortos espontáneos, hijos con malformaciones múltiples que pueden fallecer precozmente cuando el desbalance es tal que no es viable, o vivir presentando los defectos fenotípicos a los que haremos referencia más adelante.

Lo hasta aquí expuesto explica por qué, en algunas familias hay más de una persona afectada con igual defecto del cariotipo y antecedentes de infertilidad, de abortos espontáneos del primer trimestre del embarazo, muertes fetales, muertes neonatales, como parte de la amplia variabilidad de expresión de los múltiples desbalances cromosómicos que podrían ocurrir en el cariotipo humano.

El intercambio de material cromosómico, puede ocurrir también entre cromosomas homólogos como resultado de un entrecruzamiento desigual o por fusión centromérica entre una pareja de homólogos acrocéntricos, de ahí que algunos autores se refieran en el primer caso a translocaciones heterólogas y en el segundo a translocaciones homólogas. Las denominadas translocaciones Robertsonianas o por fusión centromérica entre cromosomas acrocéntricos homólogos, ocurren muchas veces debido a inestabilidades centroméricas y realmente suelen tratarse de isocromosomas 13/13; 14/14; 21/21 solo por citar los reportados en la literatura. Cuando esto ocurre la información genética de ambos cromosomas es prácticamente igual y procede de un solo progenitor por lo que se pueden interpretar como disomías uniparentales, más que verdaderas translocaciones. Teóricamente un portador de un rearrreglo entre cromosomas homólogos por los mecanismos mencionados, suelen presentar algunas manifestaciones fenotípicas y severas anomalías de segregación al producir gametos. En general son fenómenos citogenéticos poco frecuentes.

EL FENOTIPO COMO EXPRESIÓN DE ABERRACIONES CROMOSÓMICAS NO BALANCEADAS

Las aberraciones cromosómicas se presentan con una frecuencia de 0.5% nacidos vivos pero al propio tiempo se han observado en 60% en abortos espontáneos. Actualmente, debido a las posibilidades que ofrecen las técnicas de bandas y el estudio de cromosomas prometáfásicos y profásicos ya suman como mínimo tres aberraciones de número o estructurales por cada par cromosómico.

En algunos pares cromosómicos se reportan más tipos de aberraciones que otros y esto se debe fundamentalmente a las posibilidades de viabilidad de los cigotos afectados. Los cromosomas que tienen hasta el momento un mayor número de aberraciones cromosómicas viables reportadas, son los cromosomas sexuales X y Y.

Las manifestaciones clínicas y el fenotipo de las personas afectadas tienen, para cada aberración y para cada par cromosómico, características específicas. Este fenotipo se ha

podido caracterizar bien, en las aberraciones cromosómicas más frecuentes, como en el síndrome Down, sin embargo, aun en las aberraciones cromosómicas que involucran a los cromosomas autosómicos, y que se observan con menor frecuencia, se ha podido hacer un análisis de sus manifestaciones fenotípicas que a su vez, ha permitido caracterizar aspectos que les son comunes y cuyo conocimiento puede alertar sobre la sospecha de esta etiología genética.

El conocimiento de los elementos clínicos comunes, constituye un instrumento valioso para cualquier Médico Especialista y sobre todo para el Médico General Integral en su tarea de interconsulta con el especialista en Genética Clínica.

Expresión de las aberraciones cromosómicas autosómicas no balanceadas

Estos criterios pueden ser resumidos como:

- . Anormalidades anatómicas que varían de acuerdo con el cromosoma involucrado y la magnitud del segmento involucrado, pudiendo tratarse de defectos congénitos, debido a anormalidades de los genes del desarrollo, como veremos en el Capítulo 17, y de pequeños defectos de cráneo, cara, manos, pies y genitales (regiones acrales del cuerpo) que generalmente se producen por crecimientos desproporcionados de ellas durante el desarrollo embriofetal.
- . Anormalidades del crecimiento y del desarrollo que pueden estar presentes al nacimiento o que comienzan a observarse en etapas postnatales.
- . Anormalidades del funcionamiento del sistema nervioso central, que dan lugar a discapacidades mentales variables, que incluyen desde trastornos del aprendizaje hasta retraso mental o defectos conductuales.

La variabilidad y magnitud del fragmento o del cromosoma afectado, determina que todos los criterios no tengan que estar obligatoriamente presentes, pero los más consistentes lo constituyen el efecto en el sistema nervioso y en especial, la deficiencia mental y las anormalidades anatómicas.

Anormalidades de estructuras anatómicas por defecto del desbalance genómico en la morfogénesis

Las anormalidades de las estructuras anatómicas pueden presentarse como elementos dismórficos visibles desde el nacimiento y que se refieren a malformaciones de estructuras anatómicas mayores y menores atendiendo a la severidad en su repercusión funcional, estética o ambas o como malformaciones.

El estudio y análisis de estos defectos entran en el campo de la dismorfología, nombre que recibe la especialización médica de la observación y significado de estos defectos en el curso del desarrollo embrionario.

Como efecto del desbalance genómico por aberraciones cromosómicas no balanceadas, pueden observarse desde malformaciones extremadamente severas, hasta simples evidencias del desarrollo desproporcionado de una parte fetal y que por si mismo no llegan a ser evaluados como una verdadera malformación sino como un pequeño detalle fuera de lo común y al que se le suele denominar signo dismórfico. (Ver Capítulo 17). Las aberraciones cromosómicas más comunes se caracterizan por un conjunto de signos dismórficos persistentes que, por la frecuencia con que aparecen permiten sospechar el diagnóstico clínico con la simple observación del individuo. Tal es el caso del individuo síndrome Down en el que hay evidencia de correlación entre el examen físico y el cromosoma 21 involucrado.

Un conjunto dismórfico (patrón de signos dismórficos) está formado por una serie de hechos (signos dismórficos) que en ocasiones se consideran variantes normales de forma o de tamaño y no existe una delimitación entre un signo dismórfico y lo "normal". Al contrario de la malformación, el signo dismórfico no afecta adversamente la función de un órgano pero si tiene un efecto estético, sin embargo es difícil en ocasiones, separar un hecho dismórfico de una malformación, por ejemplo, una úvula bífida podría ser evaluado como un signo dismórfico, mientras que la hendidura del paladar blando como una malformación.

Un elemento dismórfico puede aparecer en cualquier parte del cuerpo pero las áreas más afectadas son: cara, genitales y extremidades distales (manos y pies).

Algunos ejemplos en cara incluye: tamaño, forma y posición poco común de las orejas, fisuras palpebrales, distancia inter-ocular anormalmente grande (hipertelorismo) o pequeña (hipotelorismo), pliegue que cubre el canto interno o ángulo interno del ojo (epicanto), desviaciones hacia arriba (mongololoides) o hacia abajo (antimongoloides) de las fisuras palpebrales, tamaño y forma de la nariz (nariz pequeña, ventanas nasales en anteversión, raiz nasal deprimida), mandíbula pequeña (micrognatia), grande (macrognatia) retraída (retrognatia), prominente (macrognatia) configuración del paladar muy alto (ojival). Perfil facial aplanado, cóncavo o convexo. Todos estos posibles signos dismórficos reflejan un crecimiento desproporcionado de una parte fetal durante la embriogénesis. En cada caso pueden existir variaciones de ellas durante el crecimiento postnatal y con frecuencia el adulto afectado no muestra el dismorfismo que tuvo de niño.

La edad ideal para la evaluación de un patrón dismórfico es entre la 3ra. y 4ta. semanas posteriores al nacimiento y antes de los dos años de edad, ya que en este período las deformidades por presiones internas y del parto, prácticamente han desaparecido, y el dismorfismo no ha disminuido en severidad.

En extremidades distales constituyen hechos dismórficos: la presencia aberrante de los pliegues de flexión palmar, la clinodactilia del 5to. dedo, la forma de la mano, las características de las uñas, la separación entre 1er. y 2do. dedos de los pies, la presencia

de surco profundo entre ellos, la prominencia del talón, pliegues, almohadillas; es decir características que no llegan a constituir una malformación severa, por ej. falta de falanges, ausencias de uñas, polidactilia, sindactilia pequeñas (unión de dedos) y otras malformaciones frecuentes de extremidades.

En los genitales, un pene pequeño, bolsas escrotales hipoplásicas, testículos pequeños o muy grandes, hipoplasia de labios mayores o menores, todas aquellas variantes que por si no constituyan una malformación.

En una aberración cromosómica son menos frecuentes las malformaciones congénitas aisladas y no tienen el mismo valor clínico que cuando se encuentran asociadas a un conjunto de tres o más signos dismórficos, por otra parte una combinación de varias malformaciones pueden ser la expresión más características de una aberración cromosómica, que la presencia de una malformación aislada.

Por ejemplo, un paladar hendido aislado no tiene el mismo valor para el diagnóstico de una trisomía 14q proximal que cuando está asociado con hipotelorismo, nariz prominente, labios finos y boca característica.

Las combinaciones de varias malformaciones son importantes para sospechar aberraciones cromosómicas específicas, por ejemplo: En la trisomía 18 además de un dismorfismo craneofacial con orejas faunescas, microrretrognatia, occipucio prominente, pies en mecedora (talón prominente) y marcado retraso del crecimiento, pueden estar presentes las siguientes malformaciones: fístula traqueoesofágica, aplasia radial, cardiopatías y malrotación intestinal.

A continuación relacionamos las malformaciones congénitas que asociadas a un patrón dismórfico, se observan con frecuencia en el fenotipo de aberraciones cromosómicas autosómicas.

- . Defectos congénitos del corazón y de los grandes vasos.
- . Paladar hendido, labio leporino o ambos.
- . Atresia esofágica, fístula traqueoesofágica, atresia anal, fístula anal.
- . Malrotación del intestino, mesentérica común, onfalocoele.
- . Malformaciones renales y del tracto urinario.
- . Ciertas malformaciones cerebrales, las más frecuentes: la holoprosencefalia y la agenesia del cuerpo calloso.
- . Ausencia o hipoplasia del radio y del pulgar.
- . Polidactilia post-axial y pre-axial de los pies.
- . Microftalmia, coloboma ocular.
- . Espina bífida (occipital o lumbar).
- . Genitales ambiguos, hipospadia.

Otras malformaciones son poco comunes en aberraciones cromosómicas, entre ellas:

- . Anencefalia.
- . Gastroquisis.
- . Extrofia de vejiga o cloaca.
- . Siringomelia.
- . Peromelia, amelia, facomelia, ectrodactilia.
- . Atresia del yeyuno o íleo..
- . Situs inverso total.
- . Artrogriposis congénita.
- . Defectos perineales o cubitales.

Como regla general los pacientes con severo retraso mental y del crecimiento intrauterino, presentan con mayor frecuencia malformaciones más severas y mueren más precozmente que pacientes con la misma aberración con mejor peso y tamaño al nacimiento.

Anormalidades esqueléticas que suelen presentarse en los individuos con aberraciones cromosómicas.

Generalmente las anomalías del esqueleto son disostosis o sea anomalías anatómicas selectivas a uno o varios huesos y no son tan específicas. Estas anomalías incluyen forma y número anormal de vértebras y costillas, forma anormal de la pelvis, epífisis cónica pseudo-epífisis, retraso en la maduración ósea y otras anomalías menores en metacarpianos, metatarsianos y falanges.

Efectos en el crecimiento y desarrollo

Una característica común a muchas de las aberraciones cromosómicas autosómicas lo es la baja talla, esta puede evidenciarse durante la vida fetal por un crecimiento intrauterino retardado.

La baja talla puede evidenciarse después del nacimiento del niño afectado o sea en la vida postnatal. Al evaluar el crecimiento y desarrollo del niño, suele ocurrir que éste es mucho más lento y con frecuencia declina hasta valores inferiores al tercer percentil para su edad, aun cuando haya nacido con una longitud dentro de límites normales.

Efectos en el sistema nervioso

Cada aberración cromosómica presenta características específicas de su desarrollo neurológico.

El desarrollo mental varía dentro de ciertos límites en los cuáles hay diferentes factores tales como:

- . El defecto cromosómico per se (desbalance cromosómico)
- . Los factores genéticos familiares, herencia multifactorial de la inteligencia como se verá en el capítulo 16.
- . Las influencias adversas intrauterinas y perinatales.
- . Las consecuencias de malformaciones cerebrales, sordera, ceguera, incapacidad motora y otros.

Por ejemplo la mayoría de los pacientes con mosaicos para la trisomía 8 son ligera o moderadamente retrasados, una minoría son inteligentes o severamente retrasados y en estos casos se ha observado asociación con agenesia del cuerpo calloso.

En sentido general el coeficiente de inteligencia (CI) varía alrededor de 50, algunos son profundamente retrasados cuando presentan malformaciones del sistema nervioso central como la holoprosencefalia, otros como el síndrome 4p-, presentan siempre severo retraso mental y epilepsia difícil de tratar.

El desarrollo del lenguaje generalmente está afectado. La coordinación motora no está tan dañada, las funciones intelectuales que requieren concentración y memoria, son pobres y la adaptación social con frecuencia es buena.

En ocasiones no son anomalías en el desarrollo anatómico de las estructuras cerebrales la causa del retraso mental sino la sobredosis de productos proteicos de uno o de varios genes específico o la deficiencia de otros las que determinan un neurodesarrollo característico.

La conducta presenta rasgos distintivos para algunas aberraciones cromosómicas, que pueden potenciarse debido a factores ambientales familiares y sociales.

Algunos pacientes con aberraciones menos conocidas pueden ser ansiosos, hiperactivos, autoagresivos o tener conducta autística.

En sentido general cuando no hay malformaciones específicas que determinen funcionamiento severo del sistema nervioso central (SNC), suelen responder muy bien al estímulo psicopedagógico temprano, desarrollar lenguaje y habilidades técnicas importantes en su integración familiar y social.

El mejor ejemplo de esto es el síndrome Down, en quienes se observa un panorama completamente diferente en los últimos años.

Características fenotípicas de las aberraciones de cromosomas sexuales

Existen notables diferencias entre las aberraciones cromosómicas autosómicas y las aberraciones cromosómicas del X y del Y.

Crecimiento: el retraso del crecimiento no es una característica constante. Aunque sí específica en la monosomía X, no lo es en las aberraciones estructurales del X, ni en aberraciones que contiene el cromosoma Y, en las cuales hay un incremento en la talla, como ocurre en los síndromes 47,XXY y 47,XYY.

En el síndrome 45,X se aprecia una pequeña longitud en el recién nacido que se mantiene en la niñez y la adolescente, y que es inferior a los 150-153 cm, siendo el crecimiento muy lento.

Los dismorfismos no son específicos para síndromes como XXX, XXY o el XYY, sin embargo un patrón de signos dismórficos es muy característico para la monosomía X y polisomías X tales como la tetra X, pentasomía X y el síndrome tetra XY.

El patrón dismórfico del síndrome de Turner (45,X) se caracteriza por: cara triangular, las hendiduras parpebrales son oblicuas hacia abajo, que pueden ser pequeñas y observarse epicanto. Las comisuras labiales se dirigen hacia abajo, el paladar es muy alto y estrecho (ojival) y los dientes suelen estar mal implantados.

El mentón es pequeño y hacia atrás (retrognatia). Las orejas pueden tener la implantación baja. El cuello es corto y ancho con pterigium colli (pliegue membranoso que se extiende de la región mastoidea a la acromial), el cabello en la nuca es de implantación baja y en tridente. El tórax es ancho con separación exagerada de las mamilas (teletelia).

Las manos son cortas con acortamiento del cuarto metacarpiano, con anomalías de las articulaciones de codos y rodillas. Uñas hiperconvexas, estrechas e hipoplásicas.

Presentan múltiples malformaciones cardiovasculares y renales. Además se caracterizan por pobre desarrollo o ausencia de ovarios, útero infantil y por lo que son infértiles.

Por su parte el síndrome XXY o síndrome Klinefelter, no presenta notables elementos dismórficos al nacimiento y los defectos congénitos suelen relacionarse con anomalías genitales como hipospadia o falta de descenso de los testículos a las bolsas escrotales. Son altos para su edad y en la pubertad no desarrollan los caracteres sexuales secundarios debido a la disgenesia gonadal que presentan único punto en común entre la monosomía X y la trisomía XXY. En ambos síndromes además no es un hecho común el retraso mental y cuando existe algún defecto cognitivo se relaciona con retardo del aprendizaje y anomalías neuropsicológicas probablemente secundarias a las dificultades en su manejo médico.

En cambio cuando el número de cromosomas X aumenta, se incrementa el retraso mental que suele ser profundo en las poliploidias del X como en los síndromes tetra XY y en las pentasomías del X.

La Tabla 8.1 resume características comunes de un grupo de aberraciones cromosómicas autosómicas y sexuales.

Tabla 8.1

Aberraciones cromosómicas	Defectos anatómicos	Crecimiento y desarrollo	Defectos neurológicos
DEFECTOS COMUNES A LAS AC DE CROMOSOMAS AUTOSÓMICOS			
Fenotipos común a las AC no balanceadas de cromosomas autosómicos.	Son frecuentes: defectos congénitos mayores, malformaciones menores o signos dismórficos	Defecto de crecimiento prenatal (crecimiento intrauterino retardado). Baja talla proporcionada de comienzo postnatal.	Epilepsia, retraso del desarrollo del lenguaje, defectos visuales, auditivos, autismo, retraso mental.
47, XX ó XY, +21.46, XY ó XX, -14, t (D;21)46,XX ó XY, -21, t (21;G)	Cardiopatía congénitas en casi el 50%, patrón de signos dismórficos craneofaciales, microcefalia.	Nacen algo pequeños, pero en general, la baja talla se hace más evidente después del nacimiento. Tienen tendencia a la obesidad. Retraso de la maduración ósea.	Retraso mental de severo a moderado, coeficiente de inteligencia (CI) de 25 a 50, hipotonía muscular a veces severa.
47, XX ó XY, +13.46, XX ó XY / 47,XX ó XY, +13 Trisomías parciales con frecuencia por fusión centromérica con acrocéntricos del grupo D, incluyendo al propio 13, y del grupo G.	Desarrollo incompleto del cerebro anterior (holoprosencefalia); defectos del desarrollo de nervios olfatorios y óptico, microcefalia, microftalmía, labio y paladar hendidos, polidactilia de manos y pies, cardiopatía congénita, patrón dismórfico con hemangiomas capilares.	Bajo peso y baja talla de comienzo prenatal.	Convulsiones, puede haber hipertonía o hipotonía debido a la severidad y variaciones de malformaciones del SCN. Mueren alrededor de los tres días de nacidos, el 80% no sobrepasan el mes, con muy mala calidad de vida.
47, XY o XX, +18 46, XX ó XY / 47,XX ó XY, + 18. Cariotipos con trisomías parciales del cromosoma 18.	Cardiopatías congénitas, defectos de vías biliares, hipoplasia del timo, defectos renales, aplasia radial, microcefalia, patrón de signos dismórficos, entre los defectos más frecuentes.	Nacen bajo peso, inferior a 2340 g, al nacimiento tienen severa hipoplasia postnatal y de tejido celular subcutáneo. Los que logran sobrevivir mantienen su crecimiento y desarrollo inferior a lo normal.	Severa deficiencia mental, después del periodo neonatal son hipertónicos, dificultad en su alimentación por defectos de succión, los que sobreviven no logran caminar ni hablar.
46, XX ó XY, del(5p)46, XX ó XY, 5p- Monosomías parciales de 5p.	Cardiopatía congénita, patrón dismórfico al nacer dado por cara redonda, epicanto, hipertelorismo.	Peso al nacer bajo inferior a 2500 g. Crecimiento postnatal lento.	Severa hipotonía, llanto especial como el "maullido de un gato", (síndrome del maullido del gato). Retraso mental severo.

CARACTERÍSTICAS ESPECÍFICAS DE AC NO BALANCEADAS DE CROMOSOMAS X y Y

45, X, y de sus variantes. 45,X/46, XY; 46,XX/ 45,X; 46, Xi(Xq ó Xp).Deleciones parciales del X en brazos p ó q.	Cardiopatía congénita el defecto más frecuente es la presencia de válvula aórtica bicúspide, coartación de la aorta. Riñones en herradura. Patrón de signos dismórficos. Disgenesia gonadal y por tanto infertilidad.	Baja talla de comienzo prenatal, con diversidad de anomalías óseas. Pueden tener linfedema congénito. Tienen tórax ancho (en escudo).	No presentan retraso mental, su CI es de 90 o superior. Aproximadamente el 50% tiene defectos de audición.
47,XXY; 46,XY/47,XXY y sus variantes 48,XXYY, 48,XXXYY	Se observan pocos defectos congénitos, ocasionalmente criptorquidia, pene pequeño, hipospadia. Presentan como en la 45,X; disgenesia gonadal por lo que también son infértiles.	Nacen de buen peso a veces son mayores de 50 cm al nacimiento. En el desarrollo postnatal son niños altos de extremidades largas.	Su CI tiene una media de 85 a 90, por lo que no presentan retraso mental, aunque pueden tener historia de problemas de conducta, dificultades para la lectura y trastornos del control muscular fino.
46, XYY	No son frecuentes los defectos anatómicos ni tiene un patrón de signos dismórficos que los caracterice. Ocasionalmente se ha reportado criptorquidia e hipospadia.	Nacen de buen peso y talla y en su desarrollo postnatal suelen ser altos. Su desarrollo puberal es normal y no son infértiles.	Su CI está entre 80 y 140, pueden ser hiperactivos con dificultad en el control de su temperamento. Suelen tener una conducta agresiva que aprender a controlar.

RESUMEN

Las aberraciones cromosómicas pueden involucrar a todos los cromosomas como ocurre en las poliploidias, o solamente involucrar a cromosomas de pares específicos como ocurre en la aneuploidias y en estas últimas involucrar tanto a cromosomas autosómicos como a cromosomas sexuales y su defecto se debe a la no disyunción de los

cromosomas en cualquiera de las dos divisiones meióticas o también pueden aparecer cuando se produce una anafase retardada.

Las aberraciones cromosómicas estructurales pueden ser balanceadas (inversiones y translocaciones) o no balanceadas (deleciones, duplicaciones, isocromosomas)

La expresión fenotípica de las aberraciones cromosómicas, es un fenómeno que siempre está presente. En el caso de las aberraciones cromosómicas balanceadas, a nivel de producción de gametos y que pueden aparecer en la historia familiar de padres de niños con diversas discapacidades o en parejas que no pueden tener el hijo deseado, como antecedentes de infertilidad, subfertilidad, abortos espontáneos, muertes fetales, muertes neonatales o sea historia de fallas reproductivas.

En el caso de aberraciones cromosómicas no balanceadas de cromosomas autosómicos son comunes la presencia de más de tres signos dismórficos, malformaciones congénitas, retraso del crecimiento y desarrollo y retraso mental de gran espectro de gradaciones. La presencia de retraso mental es el defecto más constante. Las aberraciones cromosómicas que involucran a los cromosomas X o Y, no tienen características fenotípicas comunes. Su fenotipo debe ser evaluado individualmente. Los síndromes más frecuentes como la monosomía X (síndrome Turner) y la trisomía XXY (síndrome Klinefelter) tienen como característica común la disgenesia gonadal (gónadas no funcionales o ausentes). El retraso mental severo solo es común cuando se incrementa el número de cromosomas X (poliploidias del X).