

Frecuencia de alteraciones cromosómicas encontradas en cariotipos de sangre periférica realizados en el Laboratorio de Genética y Genómica del Hospital del Niño - Dr. José Renán Esquivel, años 2015 a 2019.

Autores:Sadith O. Aldrette C¹.¹. Hospital del Niño, Dr. José Renán Esquivel. Ciudad de Panamá, República de Panamá.Correo Electrónico: sadyth@yahoo.comDOI: <https://doi.org/10.66253/conalac.v9.n1.a05>

Abstract

To describe the chromosomal alterations found in peripheral blood karyotypes performed at the Genetics and Genomics Laboratory of the Hospital del Niño of Panama, Dr. José Renán Esquivel, during the years 2015 to 2019. A descriptive, cross-sectional study with a quantitative approach was conducted. During this period, a total of 835 chromosomal analyses were performed on peripheral blood lymphocytes. Of these, 336 patients presented some type of chromosomal alteration. Among them, 85% (285 patients) had numerical chromosomal alterations, while 15% (51 patients) had structural chromosomal alterations, with numerical alterations being the most frequent. Among numerical alterations, Trisomy 21 (Down Syndrome) was the most common, representing 85% of these cases. Other alterations included Turner Syndrome (5%), Trisomy 13 (4%), Trisomy 18 (3%), and less frequently, Klinefelter Syndrome and mosaicism cases (1%). Regarding structural chromosomal alterations, the most frequent were Robertsonian translocations (31%), followed by heterochromatin+ (20%), deletions (16%), and inversions (12%). Less common alterations included duplications, isochromosomes, additional material, insertions, and fragile sites. The findings of this study partially align with previous research conducted in Argentina (Aiassa and Gorlat, 2010) and Chile (Estay et al., 2007). These studies also reported a predominance of numerical alterations, particularly Trisomy 21. However, differences were observed in the frequency of structural alterations: deletions were more common in Argentina, whereas translocations were more frequent in Chile and Panama. Numerical chromosomal alterations, particularly Trisomy 21, were the most common in the studied population, highlighting the importance of early cytogenetic diagnosis in pediatric patients.

Keywords: alteration, chromosome, karyotypes, gene.

Resumen

Describir las alteraciones cromosómicas encontradas en cariotipos de sangre periférica realizados en el Laboratorio de Genética y Genómica del Hospital del Niño de Panamá Dr. José Renán Esquivel, años 2015 a 2019. Se llevó a cabo un estudio descriptivo, de enfoque cuantitativo y corte transversal. Durante este período, se analizaron un total de 835 estudios cromosómicos en linfocitos de sangre periférica. De estos, 336 pacientes presentaron algún tipo de alteración cromosómica, mostraron que el 85% (285 pacientes) presentó alteraciones cromosómicas numéricas, mientras que el 15% (51 pacientes) tuvo alteraciones cromosómicas estructurales, siendo las alteraciones cromosómicas numéricas las más frecuentes. Entre las alteraciones numéricas, la Trisomía 21 (Síndrome de Down) fue la más común, representando el 85% de estos casos. Otras alteraciones incluyeron el Síndrome de Turner (5%), Trisomía 13 (4%), Trisomía 18 (3%) y, con menor frecuencia, el Síndrome de Klinefelter y casos de mosaicismo (1%). En cuanto a las alteraciones cromosómicas estructurales, las más frecuentes fueron las translocaciones Robertsonianas (31%), seguidas por heterocromatina + (20%), deleciones (16%) e inversiones (12%). Otras alteraciones menos comunes incluyeron duplicaciones, isocromosomas, material adicional, inserciones y sitios frágiles. Los hallazgos de este estudio coinciden parcialmente con investigaciones previas realizadas en Argentina (Aiassa y Gorlat, 2010) y Chile (Estay et al., 2007).

En estos estudios también se reporta un predominio de alteraciones numéricas, especialmente la Trisomía 21. Sin embargo, existen diferencias en la frecuencia de las alteraciones estructurales: en Argentina predominan las deleciones, mientras que en Chile y Panamá destacan las translocaciones. Las alteraciones cromosómicas numéricas, particularmente la Trisomía 21, fueron las más comunes en la población estudiada, lo que refuerza la importancia del diagnóstico citogenético temprano en pediatría.

Palabras Clave: alteración, cariotipos. cromosoma, gen

Introducción

Los cromosomas poseen un centrómero que los divide en dos partes: el brazo corto (p) y el brazo largo (q). Ambos están formados por una molécula de ADN que conserva su estructura con el apoyo de otras moléculas. (Esparza-García E., 2017).

El ser humano posee 46 cromosomas organizados en 23 pares. De estos, 22 pares son autosomas y 1 par corresponde a los cromosomas sexuales: XX en mujeres y XY en hombres. (Nazer H J, Jun. 2003).

El cariotipo es el ordenamiento de los cromosomas según su centrómero, tamaño y forma; evalúa el número y estructura de los cromosomas para poder detectar las posibles alteraciones o anomalías. (Blanco PI, 2013).

Las alteraciones cromosómicas pueden ser numéricas o estructurales. En las alteraciones cromosómicas numéricas están conformadas por las trisomías o monosomías: Trisomía 21 (Síndrome de Down), Trisomía 13 (Síndrome de Patau), Trisomía 18 (Síndrome de Edwards), Monosomía del X (Síndrome de Turner) y Síndrome de Klinefelter (47, XXY); y las alteraciones cromosómicas estructurales por (ganancia o pérdida y por intercambio de material genético entre cromosomas): deleciones, duplicaciones, translocaciones (recíprocas o Robertsonianas), inversiones y en anillos. (Esparza-García E., 2017). (Nazer H J, Jun. 2003).

También pueden producirse alteraciones cromosómicas de tipo: balanceadas, cuando se ha producido una alteración, pero no ha afectado a la cantidad de material cromosómico; y no balanceadas, cuando la alteración produce pérdida o ganancia de material cromosómico. Estas alteraciones pueden ocurrir en un solo cromosoma, o afectar a dos o más. (Blanco PI, 2013).

El estudio Citogenético en linfocitos de sangre periférica (Cariotipo) de la Sección de Citogenética del Laboratorio de Genética y Genómica del Hospital del Niño Dr. José Renán Esquivel es utilizado ampliamente para diagnosticar diferentes cromosomopatías, el cual es un medio diagnóstico muy solicitado por diferentes especialidades médicas como: Neonatología, Hematología, Pediatría, Neurología, Endocrinología, Obstetricia y Ginecología. (Ortíz Gómez, 2014)

Con los resultados obtenidos de dicha prueba en nuestro Laboratorio de Citogenética se ha dado un diagnóstico certero que mejora significativamente el tratamiento y seguimiento de los pacientes mejorando de esta forma su calidad de vida y la de sus familias.

También podemos dar a conocer la incidencia en cuanto a la población que tenemos con estas alteraciones y poder presentar con base numérica los diferentes tipos de alteraciones en nuestra institución.

Existen otras técnicas de citogenética molecular como FISH, MLPA y array CGH, pero son costosas y en conjunto se requiere del Cariotipo en sangre periférica. (Martínez-Frías, 2011)

Materiales y Método

Se realizó un estudio Descriptivo de tipo retrospectivo con enfoque cuantitativo de corte Transversal, con resultados de la base de datos de cariotipos en sangre periférica de la Sección de Citogenética del Laboratorio de Genética y Genómica del Hospital del Niño - Dr. José Renán Esquivel.

Para la realización de los estudios de cariotipos se obtuvo mediante técnica de citogenética convencional con bandeado G. Para el diagnóstico microscópico de los casos se contaron como mínimo 25 metafases por paciente, ampliando el conteo de 50 a 100 en los casos de mosaicismo. El ordenamiento de los cromosomas se realizó con equipo automatizado (Kario) y la nomenclatura se realizó según las pautas del Sistema Internacional de Nomenclatura Citogenética ISCN (2016).

El Universo del estudio son todas las muestras que corresponden a neonatos, niños y adultos con datos estadísticos registrados que contienen alteraciones cromosómicas en el cariotipo de sangre periférica entre los años 2015 hasta 2019.

El proceso de recolección de la información a estudiar es a partir de los datos estadísticos secundarios obtenidos de la Sección de Citogenética del Laboratorio de Genética y Genómica del Hospital del Niño Dr. José Renán Esquivel, se presentará con la cantidad numérica y en porcentaje los pacientes que presentaron alguna alteración cromosómica, ya sea de tipo numérica o estructural.

Los criterios de inclusión que utilizamos fueron todas las muestras que conforman los datos estadísticos secundarios captados en sus cariotipos de sangre periféricas con hallazgos de alteraciones cromosómicas y

y los criterios de exclusión son muestras que no crecieron en los medios de cultivos y las muestras que no presentan en su cariotipo hallazgos de alteraciones cromosómicas dentro de la estadística entre los años 2015 hasta 2019.

Resultados

Entre los años 2015 y 2019 se realizaron 835 estudios cromosómicos en linfocitos de sangre periférica. De estos, 336 pacientes presentaron alteraciones cromosómicas, siendo 285 casos (85%) numéricos y 51 casos (15%) estructurales, lo que indica que las alteraciones cromosómicas numéricas fueron las más frecuentes; como se muestra en la **figura 1**.

Figura 1

Total Frecuencias de las Alteraciones Cromosómicas, años 2015 a 2019

TOTAL FRECUENCIAS DE LAS ALTERACIONES CROMOSÓMICAS AÑOS 2015 A 2019						
VARIANTES	AÑOS					TOTAL CARIOTIPOS
	2015	2016	2017	2018	2019	
ALTERACIONES NUMÉRICAS	58	56	82	33	56	285
ALTERACIONES ESTRUCTURALES	3	6	13	17	12	51
TOTAL ALTERACIONES CROMOSÓMICAS	61	62	95	50	68	336

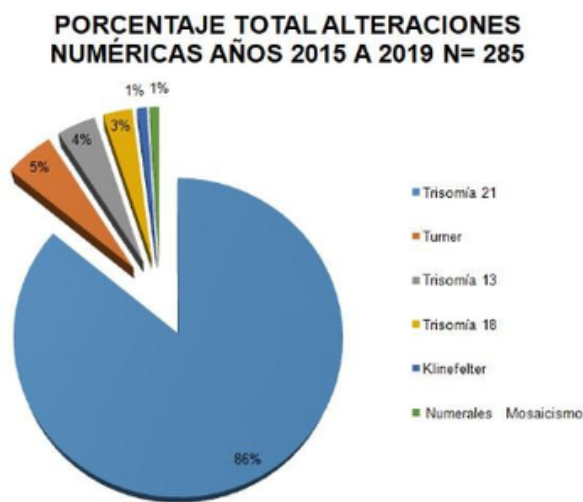
Nota Elaboración Propia: La **figura 1** representa la frecuencia anual de alteraciones cromosómicas (numéricas y estructurales) detectadas entre los años 2015 y 2019. Se reporta un total de 336 cariotipos con alteraciones.

Como se observa en la **figura 2**: Entre los años 2015 y 2019 se registraron 285 casos de alteraciones cromosómicas numéricas, siendo la más frecuente el Síndrome de Down (T21) con 244 casos (86%). El año con mayor número fue 2017, con 71 casos, predominando la T21 libre o regular (230 casos) y solo 5 casos de T21 en mosaico.

Seguido por el Síndrome de Turner (45,X) tuvo 14 casos (5%), principalmente en 2015 (6 casos). También se detectaron variantes con mosaicismo y alteraciones estructurales. Otros síndromes identificados: Síndrome de Patau (Trisomía13): 11 casos (4%), con mayor frecuencia en 2017. Síndrome de Edwards (Trisomía18): 10 casos (3%), también más frecuente en 2017. Síndrome de Klinefelter (47,XXY): 3 casos (1%), reportados en 2018 y 2019. Además, se identificaron 5 casos raros de mosaicismo entre 2015 y 2016, incluyendo combinaciones poco comunes como: Súper macho/Síndrome de Turner, Klinefelter en mosaico, Ganancia del cromosoma X, Mosaico según sexo (46,XX/46,XY) y Mosaico T13.

Figura 2

Total Alteraciones Cromosómicas Numéricas, años 2015 a 2019

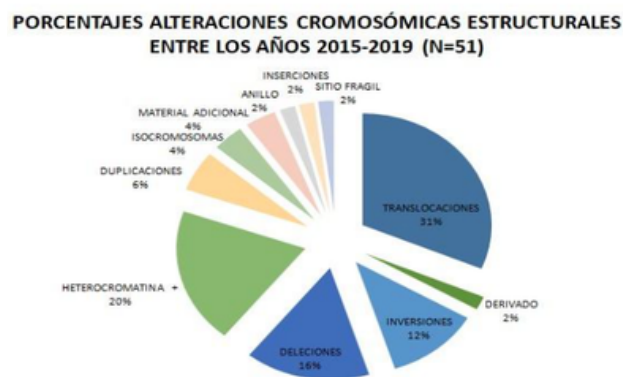


Nota Elaboración propia: El gráfico de pastel muestra la distribución porcentual de 285 casos de alteraciones cromosómicas numéricas detectadas entre los años 2015 a 2019. Cada color representa un tipo específico de alteración.

En la **Figura 3** se observa que entre los años 2015 y 2019 se registraron 51 casos (15%) de alteraciones cromosómicas estructurales. Las más frecuentes fueron las translocaciones (31%), seguidas de heterocromatina+ (20%), deleciones (16%), inversiones (12%), duplicaciones (4%), isocromosomas y material adicional (cada uno con 4%). Las inserciones, anillos y sitios frágiles fueron las menos comunes, con un caso cada uno (2%).

Figura 3

Total Alteraciones Cromosómicas Estructurales, años 2015 a 2019



Nota Elaboración propia: Este gráfico circular muestra la distribución porcentual de las alteraciones cromosómicas estructurales identificadas entre los años 2015 y 2019, en una muestra de 51 casos.

Entre los años 2015 y 2019 se registraron 23 casos de alteraciones cromosómicas numéricas y estructurales.

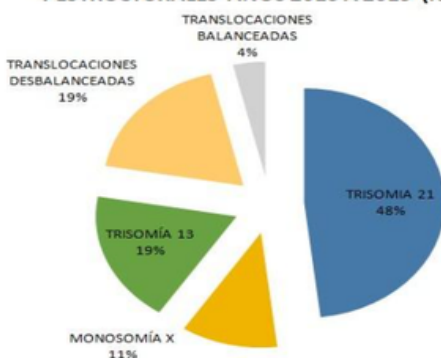
La más frecuente fue la Trisomía 21 (incluyendo translocaciones Robertsonianas, mosaicos e inversiones) con 13 casos (48%).

Le siguieron las translocaciones desbalanceadas con 5 casos (19%) y, en menor medida, la translocación balanceada con solo 2 casos (4%). Como lo muestra en la **Figura 4**.

Figura 4

Alteraciones Cromosómicas Numéricas y Estructurales, años 2015 a 2019.

PORCENTAJE DE ALTERACIONES CROMOSÓMICAS NUMÉRICAS Y ESTRUCTURALES AÑOS 2015 A 2019 (N=23)



Nota Elaboración propia: Entre los años 2015 y 2019, se identificaron 23 casos de alteraciones cromosómicas numéricas y estructurales. La más frecuente fue la Trisomía 21, con un 48% de los casos.

Discusión

De estos 835 pacientes que se le realizaron cariotipos en sangre periférica entre 2015 a 2019, se obtuvieron 336 pacientes que presentaron algún tipo de alteraciones cromosómicas, se determinó la frecuencia de acuerdo con el tipo de alteración cromosómica encontrada y se pudo comprobar que las alteraciones cromosómicas numéricas fueron las más frecuentes presentándose en un 85% y el 15% corresponden a las alteraciones cromosómicas de tipo estructural.

Estas frecuencias corresponden con las reportadas en otros estudios con características similares. En la Provincia de Córdoba (Argentina), Aiassa y Gorlat (2010), analizaron estadísticamente 103 cariotipos con anomalías cromosómicas, el 63,10% correspondió a alteraciones numéricas y el 24,27% a alteraciones estructurales.

Como lo es también el caso de una publicación reportadas en Chile, Estay et al, (2007) en donde evaluaron 534 análisis cromosómicos, la muestra incluyó a recién nacidos lactantes, preescolares y escolares, donde un 22,50% de 61 los exámenes mostraron alteraciones cromosómicas, de los cuales la mayoría correspondió a alteraciones cromosómicas numéricas.

Al revisar los datos obtenidos a partir de los estudios realizados a los pacientes con alteraciones cromosómicas numerales de los cuales 244 pacientes, se obtuvo el siguiente resultado: La Trisomía 21 es la más frecuente de los casos con un 86 %; Síndrome de Turner con el 5%; Trisomía 13 con el 4%; Trisomía 18 con el 3% y con menor frecuencia Síndrome de Klinefelter 47, XXY y alteraciones cromosómicas numerales Mosaicismo con el 1%.

Según en la publicación de Chai et al, (2019) en los casos de pacientes pediátricos, las alteraciones cromosómicas numéricas observadas con mayor frecuencia fueron trisomía 21 (42,37%), 47, XXY (7,63%), 45, X (6,78%) y trisomía 18 (2,82%).

Cabe mencionar que en las citas bibliográficas que se consultaron hay coincidencia absoluta con relación al predominio de la trisomía 21, pero se evidencia las variaciones con respecto a las demás alteraciones, lo que puede atribuirse

es que en el presente análisis se tomaron por separado como los mosaicismos, las alteraciones cromosómicas según sexo y, con respecto a los cariotipos que mostraron constitución única.

A pesar de que la trisomía 21 sea fácilmente reconocible, es imprescindible realizar el estudio cromosómico a todos los pacientes que al momento del nacimiento presentan el fenotipo característico de este síndrome, principalmente, porque esto permite confirmar la presencia de la alteración cromosómica y detecta mucho mejor aquellos casos potencialmente heredables, situación en la que se hace necesario estudiar a los progenitores.

Por esto, es fundamental que el personal de la salud tenga el conocimiento y poder informar y educar a los padres y familiares lo importante que es la aplicación de la estimulación temprana a estos pacientes.

Con respecto a las alteraciones que afectan a los cromosomas sexuales de 21 casos (7%) de los 285 casos total numéricos, como se mostró anteriormente, a los pacientes que se le reportaron síndrome de Turner 14 casos, síndrome de Turner en mosaico 2 casos, mosaicismo ambos cromosomas sexuales 1, síndrome de Klinefelter 2, síndrome de Klinefelter en mosaico 1 y Súper macho 1.

En el estudio realizado por Estay et al, (2007), el 12,5% de las alteraciones afectan a los cromosomas sexuales. De ellos, en aquél estudio se mencionan 11 casos que presentaron diferentes formas de monosomía X (síndrome de Turner). Hubo tres casos relacionados con síndrome de Klinefelter (2 con cariotipo 47, XXY y 1 con cariotipo 49, XXXXY) y 1 caso con cariotipo 47, XYY.

El 15% de los pacientes que presentaron alteraciones cromosómicas estructurales, dentro de estos datos con mayor porcentaje fueron las translocaciones con un 31%,

seguidos de los cromosomas con heterocromatina + con 20%, deleciones con 16%, las inversiones con 12%, las duplicaciones con un 6%, los Isocromosomas y Material adicional ambas con un 4%; y las inserciones y sitio frágil con el más bajo porcentaje con un 2 % cada una; estos datos también concuerdan en líneas generales con la mayoría de los estudios publicados según población de las mismas.

En esta parte del estudio, no concuerda con lo publicado por Aiassa y Gorlat (2010) en la Argentina, en la provincia de Córdoba, estudiaron 103 pacientes con cariotipos alterados, entre las alteraciones cromosómicas estructurales observadas, 44% fueron deleciones, en tanto ocurrieron con menor frecuencia inversiones, translocaciones y cromosomas marcadores. En el 12,62% restante, observaron fragilidad del cromosoma X y reversión del sexo.

En cambio, en el estudio publicado en la revista chilena de pediatría por Estay F. A, P. L. (Ago.de 2007). Alteraciones cromosómicas en linfocitos de sangre periférica, entre agosto de 1997 y junio de 2006, se hicieron 534 análisis cromosómicos en linfocitos de sangre periférica. De ellos, 120 casos (22,5%) fueron alterados, con un 23,33% (28) de alteraciones estructurales alcanzando el 14,17% (17) de los casos alterados. De estos, 13 corresponden a alteraciones desbalanceadas (translocaciones) y 4 son translocaciones balanceadas.

Al analizar el número de pacientes con alteraciones cromosómicas y el período en que se detectó el mayor número de alteraciones cromosómicas por año, se pudo constatar que el periodo de año 2017 fue remitido al laboratorio una mayor cantidad de pacientes con respecto a los otros años que se han estudiados.

En el Laboratorio de Citogenética, los resultados de cariotipos son confirmados por Licenciados Tecnólogos Médicos especializados en esta área. Los estudios citogenéticos se han ido incorporando más pacientes al pasar de los años, inclusive hoy por hoy, podemos efectuar estudios moleculares para la confirmación de alteraciones cromosómicas que no se pueden detectar en un cariotipo convencional.

Los protocolos en el laboratorio de Citogenética para poder realizarle un cariotipo a un paciente deben ser siempre solicitados y evaluados por el médico especialista en Genética y dicha evaluación clínica si existe sospecha de alguna afección originada por una alteración cromosómica, tanto en número como en estructura, si este es comprobado, la coordinación en el abordaje y seguimiento del paciente, así como el asesoramiento genético integral en los padres les brinda una mejor calidad de vida para el paciente y la familia.

Conclusiones

El cariotipo evalúa el número y estructura de los cromosomas para poder detectar las posibles anomalías. Algunas de estas anomalías no es posible observarlas por otro método diagnóstico más moderno como la hibridación genómica comparativa o la secuenciación de nueva generación, para realizar esta prueba e interpretarla adecuadamente, se requiere profesionales con experiencia, por lo cual es importante dar a conocer el método de realización de este y toda la información que podemos obtener del mismo.

Destacamos que la más común de anomalía cromosómica se conoce como aneuploidía. La mayoría de las personas con aneuploidía tienen una trisomía y de ellas es la trisomía 21 la más frecuente.

Las segundas en frecuencia son las anomalías cromosómicas estructurales y de ellas la Traslocación Robertsoniana.

No existen datos precisos sobre la frecuencia de alteraciones cromosómicas en Panamá, pero esperamos que este trabajo sea el inicio de múltiples estudios sobre el tema, ya que un diagnóstico precoz asociado a la asesoría genética puede mejorar la calidad de vida de nuestros pacientes.



Fuente: Frecuencia de alteraciones cromosómicas encontradas en cariotipos de sangre periférica realizados en el Laboratorio de Genética y Genómica del Hospital del Niño - Dr. José Renán Esquivel, años 2015 a 2019.

Consideraciones Éticas

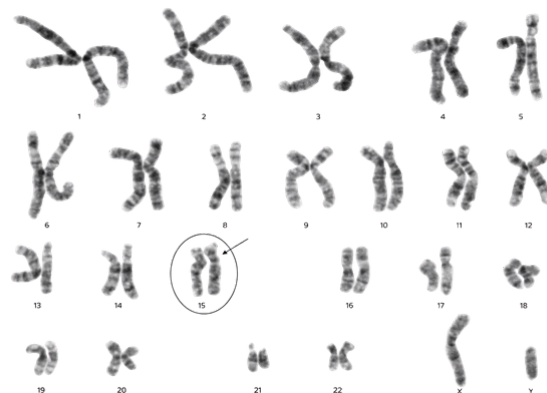
Este estudio fue sometido a la revisión y aprobación del Comité de Bioética en Investigación del Hospital del Niño Dr. José Renán Esquivel, bajo el protocolo titulado "Frecuencia de Alteraciones Cromosómicas encontradas en Cariotipo de Sangre Periférica realizados en el Laboratorio de Genética y Genómica del Hospital del Niño Dr. José Renán Esquivel años 2015 a 2019".

La aprobación fue otorgada en sesión ordinaria celebrada el 16 de junio de 2022, según consta en el memorando CBIHN-M-202206-012, garantizando el cumplimiento de los principios éticos establecidos en la Declaración de Helsinki.

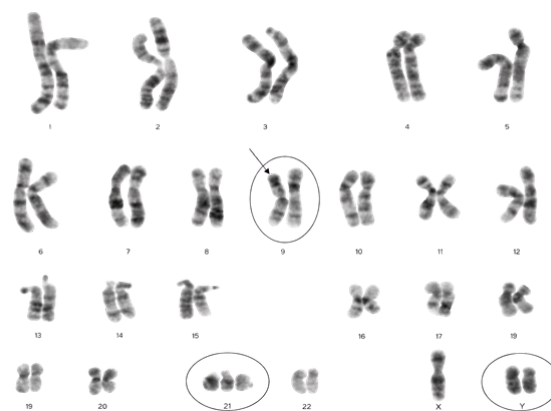
Apéndice B. Resultados de Cariotipos con Alteraciones Cromosómicas Numéricas y Estructurales

Imágenes obtenidas del Laboratorio de Genética, Sección de Citogenética del Hospital del Niño Dr. José Renán Esquivel.

Cariotipo con Alteración cromosómica Estructural. 46, XY, inv15 (p11; q11)



Cariotipo con Alteración cromosómica Numérica y Estructural. 48, XYY+21, inv9(p11; q13)



Referencias

1. Aiassa D, Gorlat N. (2010). Prevalencia de anomalías cromosómicas en pacientes referidos para diagnóstico citogenético en la ciudad de Río Cuarto, Argentina. *Rev Exp Méd.* 28(1),5-16.
2. Analysis of 10-Year Data Assessed the Diagnostic Accuracy and Efficacy of Cytogenomic Abnormalities in Current Prenatal and Pediatric Settings. *Front Genet. USA.*10:1162.
3. Blanco PI, M. T. (2013). Alteraciones Cromosómicas diagnosticadas en Sangre Periférica. *Revista Ciencias Médicas de Pinar del Río*, 17(6), 130-139.
- Chai H, Diadamo A, Grommisch B, Xu F, Zhou Q, Wen J, et al. (2019) A Retrospective
4. Esparza-García E., C.-C. A.-M.-S. (2017). Cromosomas, Cromosomopatías y su Diagnóstico. *Revista Mexicana de Pediatría*, 84, 30-39.
5. Estay F. A, P. L. (Ago. de 2007). Alteraciones cromosómicas en linfocitos de sangre periférica. *Revista chilena de pediatría*, 78(4), 363-368.
6. Gómez-Valencia L., R.-A. M.-H.-G. (may./jun. de may./jun.2011). Síndrome de Down por trisomía 21 regular asociado a translocación robertsoniana 13;14 de origen materno en el producto de un embarazo gemelar biamniótico. *Boletín médico del Hospital Infantil de México*, 68(3), 225-229.
7. Martínez-Fernández, M. L. (2016). Estudio Clínico Epidemiológico de las Alteraciones Cromosómicas Estructurales como Causa de Anomalías Congénitas Humanas. 63-69. Madrid. Obtenido de <https://eprints.ucm.es/id/eprint/36336/>
8. Martínez-Frías, M. L. (2011). Análisis de alteraciones cromosómicas estructurales y su distribución por cromosoma en la serie de recién nacidos con defectos congénitos del ECEMC. *Bol ECEMC. Rev Dismor Epidemiol Madrid, España*, VI(1), 66-82.
9. Nazer H J, A. T. (Jun. 2003). Prevalencia al Nacimiento de Alteraciones Cromosómicas en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile 1990-2001. *Revista Médica de Chile*, 131(6), 651-658.
10. Ortíz Gómez, T. N. (2014). Frecuencia de Alteraciones Cromosómicas en Estudiantes con Discapacidad Intelectual que asisten a Centros de Educación Básica Especial. 21-53. Lima.
11. Pineda Pérez E. J, E. M. (enero-marzo de 2013). Conocimientos de padres de niños con síndrome de Down sobre trastornos del lenguaje antes y después de una estrategia educativa. *Revista Cubana de Medicina General Integral*, 29(1), 54-63.
12. Velásquez, M. (2013). Principales Alteraciones Cromosómicas Asociadas a Malformaciones Congénitas Quirúrgicas en cariotipo realizados en la UCIN del Hospital para el Niño Poblano en los últimos 10 Años. 46-53. Puebla, México.