

Deleción del brazo largo del cromosoma X en mujer abortadora

Deletion of the long arm of the X chromosome in aborting woman

Odalys Molina Gamboa^{1*} <https://orcid.org/0000-0003-1151-3509>

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

Luis Alberto Méndez Rosado¹ <https://orcid.org/0000-0002-4401-0054>

María Teresa Amor¹ <https://orcid.org/0000-0002-7368-2802>

Ismely Rodríguez¹ <https://orcid.org/0000-0002-0935-0280>

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

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

RESUMEN

Introducción: Las deleciones constituyen un tipo de aberración estructural, que afecta en gran medida en la reproducción, lo cual 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. Causa una monosomía parcial y generalmente tiene efecto deletéreo.

Objetivo: Describir una deleción Xq en una paciente con abortos espontáneos y diferidos.

Presentación del caso: Se realizó el cariotipo en sangre periférica en el laboratorio de citogenética del Centro Nacional de Genética Médica. En el estudio se utilizó la microtécnica de cultivo de linfocitos y el bandeo GTG según técnicas estandarizadas en el laboratorio. En 15 células analizadas fue hallada una deleción terminal del cromosoma X (46, X, del (X), (q21.2)).

Conclusiones: El estudio citogenético resulta de especial interés en la delineación y correlación cariotipo-fenotipo, así como en la determinación de las causas fisiopatológicas de determinados síndromes cromosómicos como en el caso reportado.

Palabras clave: cromosoma x; deleción; aborto espontáneo.

ABSTRACT

Introduction: A deletion is a structural aberration that greatly affects reproduction. It consists in the loss of a fragment of chromosomal material due to a defect in meiotic recombination resulting in an imbalance whose clinical

consequences depend on the deleted size and the number or function of the genes it contains. It causes partial monosomy and generally has a deleterious effect.

Objective: Describe an Xq deletion in a patient with spontaneous and deferred abortions.

Case presentation: A peripheral blood karyotype was obtained at the cytogenetics laboratory of the National Center for Medical Genetics. The study was based on the lymphocyte culture microtechnique and GTG banding, according to standard laboratory techniques. Terminal deletion of the X chromosome (46, X, del (X), (q21.2)) was found in 15 cells.

Conclusions: Cytogenetic analysis is of special interest to karyotype-phenotype correlation and delineation, as well as to determine the pathophysiological causes of certain chromosomal syndromes, as in the case reported.

Keywords: X chromosome; deletion; spontaneous abortion.

Recibido: 26/12/2018

Aceptado: 14/08/2019

Introducción

El estudio de las alteraciones de los cromosomas sexuales como causas de infertilidad, desarrollo anormal y diferenciación sexual constituye en la actualidad un tema de gran interés. Estas alteraciones suelen aparecer como fenómenos aislados aparentemente, sin factores predisponentes, con excepción de la edad avanzada en la gestante, que parece jugar un papel importante en los casos con errores en la meiosis I materna. Se ubican entre los trastornos genéticos humanos más comunes con una frecuencia global aproximada de 1 por cada 500 nacimientos.^(1,2,3)

Las deleciones constituyen un tipo de aberración cromosómica estructural, que afectan la reproducción. Consisten 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 del número o función de los genes que contiene. La recombinación entre dos cromosomas mal apareados o dos cromátides mal alineadas, conocido como entrecruzamiento desigual, conduce a la duplicación o a la deleción del material genético. Si el fragmento delecionado conserva el centrómero, podrá ser

transmitido a la descendencia porque el mismo le permitirá desplazarse durante la división celular. Pero si por el contrario no tiene centrómero se perderá el material genético.^(2,4)

Las deleciones parciales del brazo largo del cromosoma X originan diferentes manifestaciones clínicas, dependiendo de la región cromosómica involucrada, entre las que podemos encontrar el fallo ovárico prematuro, las amenorreas y los abortos.^(5,6,7)

En el presente trabajo nos proponemos reportar el hallazgo citogenético de una deleción del brazo largo del cromosoma X en una paciente con abortos espontáneos y diferidos.

Presentación del caso

Se realizó un estudio cromosómico de sangre periférica en el Laboratorio de Citogenética del Centro Nacional de Genética Médica a una paciente de 29 años de edad remitida por los servicios de Genética Clínica del Policlínico Docente González Coro, del municipio Marianao. Es primera hija de dos de un matrimonio no consanguíneo. Presentó su menarquia a los 11 años y mantiene una fórmula menstrual regular. Historia reproductiva: 6 embarazos, 0 partos, 5 abortos (1 regulación voluntaria, 1 aborto espontáneo, 3 abortos diferidos; todos de menos de 12 semanas) con dos parejas diferentes.

Presentó estudios inmunológicos positivos para Citomegalovirus y Mycoplasma previo al estudio citogenético. Actualmente está embarazada de 12.5 semanas, con marcadores ultrasonográficos del primer trimestre normales. Peso 59 kg, talla 152,5 cm.

Al examen físico de la paciente se encuentra: cuello corto, cúbito valgo, acortamiento ligero de tercer y cuarto metacarpiano en ambas manos, ligera sindactilia membranosa entre el segundo y tercer dedo del pie izquierdo, separación de primer y segundo dedo en ambos pies. Baja talla. Lleva tratamiento con bromocriptina hace dos años por hiperprolactinemia.

Estudio citogenético

Para la realización del cariotipo se utilizó la microtécnica de cultivo de linfocitos sin suero exógeno y bandas GTG, según técnicas estandarizadas en el laboratorio. Se observaron 15 metafases al microscopio óptico y se tomaron imágenes de al

menos 5 cariotipos y se imprimieron 2 metafases de mejor calidad. La fórmula cromosómica fue: 46, X, del (X), (q21.2-qter) (Fig. 1 y 2).

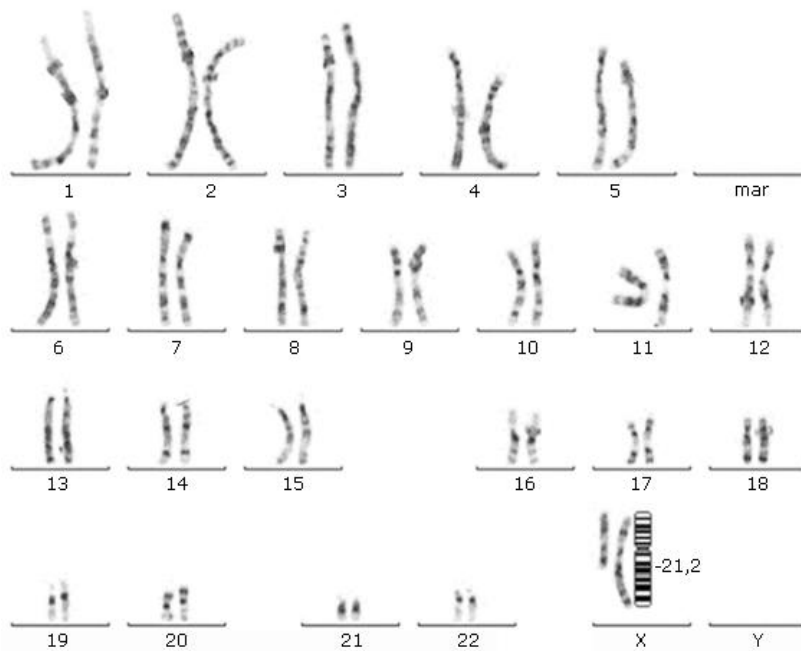


Fig. 1 - Cariotipo de la paciente con la deleción.

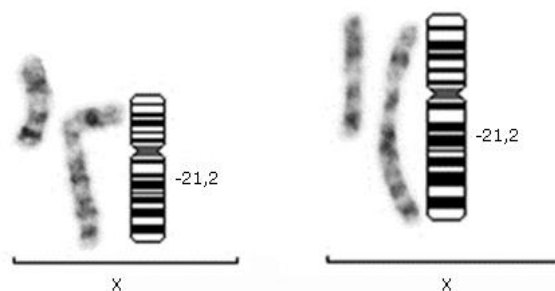


Fig. 2 - Cariotipo parcial de la paciente.

Discusión

Las deleciones en el brazo largo del cromosoma X podrían traer como consecuencias anomalías del sistema reproductivo, entre ellas una amenorrea primaria o secundaria.⁽⁸⁾

Las deleciones del cromosoma X, desde Xq13.3 a Xq27, han sido caracterizadas por fallos en el desarrollo y función ovárica reportados en 13 % de los casos. Estas deleciones del cromosoma X pueden tener consecuencias muy variables para las portadoras, desde la muerte intrauterina fetal, con aborto espontáneo precoz, hasta el desarrollo sexual normal, función ovárica normal y capacidad reproductiva adecuada en un amplio período de la vida.⁽⁵⁾

La mayoría de los pacientes con del Xq (delección del brazo largo del cromosoma x) desarrollan antes o después un fallo ovárico precoz (FOP) o una menopausia prematura, y disgenesia gonadal independientemente del lugar de la delección.^(5,6,8)

En nuestra paciente varias de estas características mencionadas anteriormente están presentes, además de una baja estatura, rasgo este reportado por varios autores.^(9,10,11) Sin embargo, no está presente la amenorrea por lo que el cromosoma X delecionado ha sido inactivado de manera selectiva debido a esta aberración estructural.⁽⁸⁾

Esta región del cromosoma X delecionado se asocia a FOP con frecuencias que van de 8,8 a 33 %⁽¹²⁾ y de estos, entre 10 y 15 % de los casos son anomalías numéricas o estructurales del X (deleciones, inversiones y translocaciones X/autosomas).^(13,14,15) Nuestro caso presenta ciclos menstruales regulares y logra embarazos que terminan en abortos tempranos. Debido a la edad de nuestra paciente (29 años) manifestaciones como el FOP no están presentes, pero podrían desarrollarse más adelante debido a la alta frecuencia reportada en la literatura en este tipo de delección.

Teóricamente, la infertilidad en pacientes con aberraciones cromosómicas puede ser explicada de varias maneras. Primero, las aberraciones cromosómicas pueden inactivar un gen importante para la función gonadal⁽¹⁵⁾ y los rearrreglos estructurales que involucran el cromosoma X pueden interrumpir el apareamiento normal durante el arresto meiótico.⁽¹⁴⁾ Sin embargo, debemos considerar en nuestro caso la haploinsuficiencia, debido a la delección, como una causa preponderante para la baja fertilidad. Un gen haploinsuficiente se define como aquel que necesita la expresión de los dos alelos para ser funcional. La falta de expresión de aquellos genes contenidos en la delección y que normalmente escapan a la inactivación del X, puede amenazar la vida intrauterina de su progenie.⁽¹⁶⁾

La delección parcial del brazolargo, 46, XX, del(X), (pter-q21.3, q27-qter) induce elevación de los niveles de gonadotropinas y FOP a los 30 a 40 años de edad.^(14,15)

El fenotipo de mujeres portadoras de deleciones del X es altamente variable. Por ejemplo, algunas mujeres con deleción Xq27-q28 en la región crítica pueden tener varios hijos y menopausia temprana (entre 40 y 45 años), algunas tienen menstruaciones irregulares y FOP secundario y otras pocas presentan FOP primario.⁽¹⁵⁾ Es posible que otros factores ligados al X o a autosomas se necesiten para manifestar los fenotipos reproductivos.^(14,15) Nuestro reporte de caso proporciona evidencia de que la haploinsuficiencia de los genes contenidos en la deleción puede no ser suficiente para provocar disfunción ovárica y otras alteraciones fenotípicas. La inactivación del X delecionado y la posible haploinsuficiencia de aquellos genes de Xq que escapan a la inactivación podrían ser causa de este fenotipo menos severo en esta paciente.

Conclusiones

Las características fenotípicas de nuestra paciente y el hallazgo de la deleción en Xq son una evidencia más de la variabilidad fenotípica que podemos encontrar en estos casos y de las múltiples causas que podrían afectar la esfera reproductiva de estas mujeres. De ahí que el estudio citogenético resulte de especial interés en la delineación y correlación cariotipo-fenotipo, así como en la determinación de las causas fisiopatológicas de determinados síndromes genéticos.

Referencias bibliográficas

1. Novo Villaverde, FJ. Genética humana. Conceptos, mecanismos y aplicaciones de la genética en el campo de la genética. Cap. 13. Madrid: Pearson Educación, S.A.; 2007. p. 180-7.
2. Lantigua CA. Introducción a la Genética Médica. Cap. 8. 2 ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2011. p. 122- 3.
3. Robin GC, Ferte D. Infertilidad Femenina de origen endocrino. EME. Ginecología y Obstetricia. 2012;48(4):1-28.
4. Thompson & Thompson. Genética en Medicina. Cap. 5. 7 ed. España: Elsevier Masson; 2008. p. 64-74.
5. Lara ML, Escalante C. Falla Ovárica Prematura. Rev Venez Endocrinol Metab. 2015;13(3)136-45.
6. Rizzolio F, Bione S, Sala C, Goegan M, Gentile M, Gregato G, Chromosomal rearrangements in Xq and premature ovarian failure: mapping of 25 new cases and review of the literature. Human Reproduction. 2006;21(6):1477-83.
7. Maraschio P, Tupler R, Barbierato L, Dainotti E. An analysis of Xq deletions. Hum Genet. 1996 Mar;97(3):375-81.

8. Therman E, Susman B. The similarity of phenotypic effects caused by Xp and Xq Deletions in the human female: a hypothesis. *Hum Genet.* 1990 Jul;85(2):175-83.
9. Geerkens C, Just W, Vogel W. Deletions of Xq and growth deficit: a review. *Am J Med Genet.* 1994 Apr 1;50(2):105-13.
10. Trunca C, Therman E, Rosenwaks Z. The phenotypic effects of small, distal Xq deletions. *Hum Genet.* 1984;68:87-9.
11. Mercer CL, Lachlan K, Karcianas A. Detailed clinical and molecular study of 20 females with Xq deletions with special reference to menstruation and fertility. *Eur J Med Genet.* 2013 Jan;56(1):1-6.
12. Juárez RK, Lara AR, García OJ. Insuficiencia ovárica prematura: Una revisión. *Rev. chil obstet Ginecol.* 2012;77(2).
13. Tachdjian G, Aboura A. Cryptic Xp duplication including the SHOX gene in a woman with 46, X, Del(X), (q21.31) and premature ovarian failure. *Hum Reprod.* 2008;23:222-6.
14. Beke A, Piko H, Haltrich I. Molecular cytogenetic analysis of Xq critical regions in premature ovarian failure. *Molecular Cytogenetics.* 2013;6:62.
15. Kuan LC, Su MT. A family with Xq22.3q25 interstitial deletion and normal ovarian function. *Fertility and Sterility?* July 2011;96(1).
16. Gardner RJM, Sutherland GR, Shaffer LG. Gametogenesis and conception, pregnancy loss and infertility. In: *Chromosome abnormalities and genetic counseling.* 4th ed. New York: Oxford University Press Inc; 2012.

Conflicto de intereses

Los autores no refieren ningún conflicto de intereses para la presentación de este artículo.

Contribución de los autores

Odalís Molina Gamboa: Concepción, diseño, análisis, redacción.

Anduriña Barrios Martínez: Análisis, revisión.

Luis Alberto Méndez Rosado: Análisis, revisión.

María Teresa Amor: Análisis, revisión.

Ismely Rodríguez: Revisión del manuscrito.