

Cariotipos fetales mediante amniocentesis y cordocentesis en Costa Rica

ISABEL CASTRO-VOLIO,^a FERNANDO ORTIZ-MORALES^a

RESUMEN

Objetivo: Identificar cromosomopatía fetal en embarazos de alto riesgo, así como brindar adecuada atención obstétrica, pediátrica y asesoramiento genético.

Material y métodos: En 290 embarazadas se obtuvieron células fetales mediante amniocentesis, realizadas desde enero de 2000 hasta agosto de 2003 inclusive, en hospitales de la seguridad social y en la consulta privada. La indicación de las punciones fue por examen ultrasonográfico anormal en 44% de los casos y por edad materna avanzada en 39%. El 91% de los estudios se realizaron en el segundo trimestre del embarazo. Se utilizó el sistema cerrado de histocultivo y la cosecha por suspensión. El resultado final se obtuvo en 16 días (mediana). Durante el mismo periodo se estudiaron 18 embarazos mediante cordocentesis y cariotipo fetal. La indicación en todos los casos, excepto uno, fue examen ultrasonográfico anormal. Las cordocentesis se realizaron desde la semana 17 hasta la 35.

Resultados: Los 230 cariotipos fetales obtenidos en muestras de líquido amniótico fueron anormales en 28 casos (12%). Se encontró concordancia entre el cariotipo y el fenotipo del feto o recién nacido, al igual que entre el diagnóstico ultrasonográfico fetal y la condición del neonato. El cariotipo en muestras de sangre fetal fue anormal en el 27% de los estudios.

Conclusiones: La cromosomopatía fetal es la responsable de un buen número de alteraciones sonográficas durante el embarazo y de desenlaces obstétricos desfavorables. Conviene su detección precoz para tratar de minimizar el daño asociado a estos defectos citogenéticos.

PALABRAS GUÍA: Amniocentesis, cordocentesis, diagnóstico prenatal, muestra percutánea del cordón umbilical, cariotipo fetal, Costa Rica.

ANTECEDENTES

El diagnóstico prenatal es hoy día un elemento fundamental de la atención obstétrica y los servicios genéticos en muchos países. Como consecuencia de los avances de la ultrasonografía y de la tecnología del ADN,

actualmente es posible identificar en el feto casi todas las patologías de origen genético que se diagnostican en el adulto. Existen cuatro métodos diagnósticos principales, de los cuales, el único no invasivo es la ecografía. La biopsia de las vellosidades coriónicas, la amniocentesis y la toma de muestras de sangre fetal o cordocentesis, son métodos invasivos utilizados para obtener células o tejidos fetales para su análisis de laboratorio.

Amniocentesis

En Costa Rica se tiene suficiente experiencia con las técnicas de ecografía, de amniocente-

^aSección de Genética Humana, Instituto de Investigaciones en Salud (INISA), Universidad de Costa Rica.

Correspondencia:
Dra. Isabel Castro Volio, INISA, Universidad de Costa Rica 2060, San José, Costa Rica. Fax: (506)207-5130.
Correo electrónico: icastr@carriari.ucr.ac.cr

Recibido: 02 de marzo de 2004.
Aceptado: 11 de junio de 2004.

sis y, más recientemente, con la cordocentesis. A partir de diciembre de 1999 se ha desarrollado una línea de investigación con el objetivo de identificar cromosomopatía fetal en voluntarias con embarazos de alto riesgo genético, brindar adecuada atención obstétrica, pediátrica y brindar asesoramiento genético. En este estudio se obtuvieron células fetales mediante la técnica de amniocentesis (realizadas desde 1986) en 842 embarazadas. Las punciones fueron transabdominales, guiadas por ultrasonografía y se realizaron en hospitales del sistema de seguridad social y en la consulta privada. La indicación de las amniocentesis fue por examen ultrasonográfico anormal en 48% de los casos; mientras que 35% de las punciones fue por edad materna avanzada. Otras indicaciones de amniocentesis menos frecuentes comprendieron 17% restante. En 66% de las veces el estudio se realizó durante el segundo trimestre del embarazo y 34% de las ocasiones en el tercer trimestre. Se utilizó el sistema cerrado de histocultivo y la cosecha por suspensión. El resultado final se obtuvo en 14 días (mediana). De las 842 muestras de líquido amniótico, en 217 no fue posible obtener resultados debido a la ausencia del crecimiento celular, por lo general, en muestras de mujeres en edades gestacionales avanzadas o contaminadas con sangre. De los 625 cariotipos fetales obtenidos, fueron anormales 55 casos (9%): 33 cariotipos resultaron ser trisómicos (incluyendo una trisomía 13 por translocación robertsoniana de los cromosomas 13 y 14); ocho casos con síndrome de Turner (45,X); tres mosaicos cromosómicos (incluyendo una trisomía 22 en mosaico); y, 11 cariotipos anormales por otras causas (translocaciones balanceadas y desbalanceadas, cromosomas estructuralmente anormales extra y otros defectos). Además, se detectaron cinco casos de pseudomosaicismo. Al comparar la cantidad de defectos cromosómicos, en relación con la indicación para efectuar la amniocentesis, se encontró 17% de cromosomopatía en los casos estudiados por ultrasonograma anormal y 2.5% en los casos investigados por razón de la edad materna. En el seguimiento de 211 casos se encontró

concordancia entre el cariotipo y el fenotipo del recién nacido, al igual que entre el diagnóstico ultrasonográfico fetal y la condición del neonato.¹ Este estudio concluyó satisfactoriamente, pero la demanda por el diagnóstico prenatal citogenético se mantuvo. De manera que a partir de enero del año 2000 se ofrece este servicio en los hospitales de la seguridad social y de la medicina privada. Los resultados que presentamos aquí corresponden a este último periodo.

Cordocentesis

Además de obtener cariotipos fetales a partir de muestras de líquido amniótico, desde el año 1992 hasta el 2001, inclusive, se estudiaron 103 embarazos mediante la extracción de sangre fetal del cordón umbilical (cordocentesis) y cariotipo fetal. Antes de esta fecha, el país no contaba con perinatólogos con destreza suficiente para realizar la técnica de cordocentesis. En este estudio previo, la indicación en todos los casos, excepto en cinco, fue examen ultrasonográfico anormal, ya sea porque éste detectó al menos una malformación fetal, polioliogamnios, retardo simétrico del crecimiento intrauterino, marcadores sonográficos de cromosomopatía, higroma quístico o hidropesía fetal. Las cordocentesis se realizaron desde la semana 15, hasta la semana 38 de gestación. Para los análisis citogenéticos se utilizaron preparaciones cromosómicas con bandas G, el nivel de resolución fue de 300-400 bandas y se estudiaron 20 figuras mitóticas por caso, provenientes de al menos dos cultivos independientes. El cariotipo se obtuvo en 90 casos, fue normal en 76 embarazos y anormal en 14 (15%), a saber: trisomía, 18 en ocho casos; trisomía 13, en dos fetos y; un caso cada uno de 45,X (síndrome de Turner); 92,XXY (tetraploidía); 46,XY,der21 (cromosoma 21 anormal); 46,XX,t(8;21)mat (translocación heredada de la madre). El diagnóstico prenatal de cromosomopatía permitió el asesoramiento genético, y el manejo obstétrico y pediátrico de los casos, de manera adecuada. En los embarazos con cariotipo normal, esta información alivió la preocupación de muchos de los padres.

MATERIAL Y MÉTODOS

El presente trabajo se trata de un estudio prospectivo, con reclutamiento no aleatorio de mujeres embarazadas con algún factor de riesgo de cromosopatía fetal. Desde enero del año 2000, hasta un corte en agosto del 2003, se procesaron 290 muestras de líquido amniótico provenientes del Hospital R.A. Calderón Guardia (N = 201), de consultorios privados (N = 48), del Hospital México (N = 19), del Hospital de las Mujeres Dr. A. Carit E. (N = 19) y del Hospital Tony Facio de Limón (N = 3). Todos los hospitales mencionados pertenecen a la seguridad social. Usualmente se recibieron de 20 a 30 mL de líquido amniótico de aspecto normal, no se rechazaron muestras por cantidad insuficiente, por contaminación hemática o por edad gestacional avanzada (aunque en otro trabajo, se demostró que tienen pocas posibilidades de crecimiento exitoso).¹

Los "amniocitos" se cultivaron en botellas T mediante el sistema cerrado. El medio de cultivo fue Ham's F10 (Gibco 81200-040) con 10% de suero bovino fetal (Gibco 26140-095), tampón Hepes (Sigma H-3375) y antibióticos (Gibco 15140-122). Cuando el crecimiento celular se consideró suficiente, las células se cosecharon por suspensión y se hicieron preparaciones cromosómicas de la manera usual. Las figuras mitóticas se bandearon y se analizaron células provenientes de al menos dos cultivos independientes. Se determinó el número cromosómico en 20 células y se realizó

el cariotipo de un mínimo de cuatro de ellas, en las que mostraban bandas bien definidas y un nivel de resolución de alrededor de 400 bandas G por conjunto haploide.

RESULTADOS

Se realizó amniocentesis en 89% de los casos en el II trimestre, y en el III trimestre de gestación 9%. En siete casos no se informó la edad gestacional (Tabla 1). La indicación de amniocentesis más frecuente fue por existir un examen ultrasonográfico anormal 44.5%: ya sea porque se apreciaron defectos en las estructuras fetales, 20%; hidropesía fetal, 7%; cantidad anormal de líquido amniótico, 4%; marcadores sonográficos de aneuploidía, 4%; y otras alteraciones. Por edad materna de 35 años o más, 39%, de los cuales 34 comprendían las edades de entre 35 y 39 años, 78 correspondieron a edades entre 40 y 45 años y un caso más de 49 años de edad materna. Las indicaciones menos frecuentes fueron: 16 casos con historia de embarazos previos con aneuploidía, 13 embarazadas sin factores de riesgo, pero con ansiedad respecto a la salud del feto, nueve casos de antecedente de muerte neonatal debido a malformaciones y otras (Tabla 2).

La apariencia del líquido amniótico fue normal en 67% de los casos, turbio en 16%, teñido de color café en 3% y contaminado con sangre en 12% de los casos.

En cuanto a las cordocentesis se recibieron, desde enero de 2002 hasta agosto de 2003, 18

Tabla 1
Edad gestacional en la realización de los estudios de amniocentesis

Edad gestacional (sem)	Número	Porcentaje (%)
Segundo trimestre	257	88.6
12-16	35	12.1
17-18	87	30.0
19-20	50	17.2
21-27	85	29.3
Tercer trimestre	26	9.0
Se ignora	7	2.4
Total	290	100.0



Tabla 2
Tipo de indicación por la que se realizaron los estudios de amniocentesis

Tipo de indicación	Número	Porcentaje (%)
Ultrasonografía anormal	129	44.5
Defectos en estructuras fetales	58	20.0
Hidropesía fetal	20	6.9
Cantidad anormal de líquido amniótico	11	3.8
Marcadores sonográficos de aneuploidía	11	3.8
Otras alteraciones	29	10.0
Edad materna (35 o más años)	113	39.0
Historia de embarazos previos con aneuploidía	16	5.5
Ansiedad de la madre respecto al estado del producto	13	4.5
Antecedentes de muerte neonatal con malformaciones	9	3.1
Otras	10	3.4
Total	290	100.0

muestras más. La indicación en 13 casos fue defectos en estructuras fetales observados mediante ultrasonografía, hidropesía fetal en cuatro casos y un caso con edad materna de 41 años. Las semanas gestacionales fueron desde 17 hasta 35, con un promedio de cordocentesis a las 25 semanas. Las muestras se procesaron como ya ha sido descrito.² Todos los casos en los que se detectó cromosopatía fetal recibieron asesoramiento genético por parte de uno de los autores. (I.C.)

Cariotipos fetales mediante amniocentesis

Se obtuvieron 230 cariotipos fetales mediante amniocentesis: 107 femeninos normales, 95 masculinos normales y 28 anormales (Tabla 3). Los cariotipos anormales representaron 12% del total. La razón por sexo (H/M: 123/107) fue de 1.1.

En 60 casos fue imposible obtener resultados. En 32 muestras recibidas durante el año 2000 las células empezaron a crecer de manera normal, pero pocos días antes de estar listas para ser cosechadas, el fondo de las botellas sobre las que se producía el crecimiento se llenaba de lo que parecía un precipitado salino y se tornaba blanquecino. Esto entorpecía el crecimiento celular y los cultivos se perdían. Se realizó toda clase de estudios bacteriológicos para determinar la causa de este

fenómeno sin poderla encontrar. Se probó cambiar cada uno de los reactivos utilizados en la preparación de los medios de cultivo y no fue sino hasta que cambiamos el suero bovino fetal cuando cesó el problema. En las 28 muestras restantes las causas por las que fracasaron fue por cantidad insuficiente de líquido, N = 4; por contaminación hemática del mismo, N = 18; por contaminación bacteriana del cultivo, N = 3; o porque la cosecha rindió preparaciones en cantidad o calidad insuficientes para el diagnóstico, N = 3.

La mediana del tiempo transcurrido desde que se recibió la muestra hasta el resultado final fue 16 días, con una desviación estándar de cinco días. El desenlace obstétrico de los embarazos afectados con cromosopatía fetal se resume en la tabla 4.

Los resultados de las cordocentesis que se obtuvieron cuatro días después de iniciado el cultivo se muestran en la tabla 5. La razón sexual (H/M: 6/12) fue de 0.5.

La cromosopatía fetal fue de 27%. El desenlace obstétrico de los embarazos con fetos afectados se aprecia en la tabla 6. En tres casos no se pudo obtener el cariotipo fetal, pues la sangre venía muy diluida al contaminarse con líquido amniótico.

Tabla 3
Cariotipos fetales patológicos, semanas de edad gestacional sonográfica al momento de la amniocentesis e indicación para realizar la punción

No.	Cariotipo informado	Indicación	Edad gestacional (semanas)
1.	47, XX,+21 (s. Down)	Marcadores sonográficos de trisomía	18
2.	47,XY,+21	Edad materna 41 años	24
3.	47,XX,+18 (trisomía 18)	Defectos estructurales fetales	31
4.	47,XX,+18	42 años + antecedente de trisomía 13	17
5.	47,XX,+18	Cantidad anormal de líquido amniótico	25
6.	47,XX,+18	Edad materna 41 años	17
7.	47,XY,+18	Cantidad anormal de líquido amniótico	26
8.	47,XY,+18	Pie bot y labio leporino fetal+poliamnios	21
9.	47,XY,+18	Exceso de líquido amniótico (poliamnios)	21
10.	47,XY,+18	Quistes plexo coroides + hidropesía +pie <i>bot</i> bilateral	21
11.	47,XY,+18	Marcadores sonográficos de trisomía	17
12.	47,XX,+13 (trisomía 13)	Edad materna 43 años	23
13.	47,XXY (s. Klinefelter)	Labio y paladar fetal hendidos + malformación de Dandy Walker + hidrocefalia + cardiopatía congénita + edad materna de 39 años	28
14.	47,XXY	Edad materna 43 años	18
15.	47,XXX	Marcadores sonográficos de trisomía	33
16.	45,X (s. Turner)	Hidropesía fetal	18
17.	45,X	Higroma quístico fetal	16
18.	45,X	Higroma quístico fetal	17
19.	69,XXX (triploidía)	Retardo del crecimiento intrauterino fetal	23
20.	69,XXX	Cantidad anormal de líquido amniótico	16
21.	69,XXY	Holoprosencefalia fetal	16
22.	Mos 45,X/46,X,+mar/ 47,X,+2mar (mosaico)	Higroma quístico fetal + cardiopatía (displasia de cámaras)	19
23.	Mos 45,X/ 46,XX	Higroma quístico fetal	22
24.	Mos 47,XXX/ 46,XX	Edad materna 40 años	20
25.	Mos 46,XX,t(13;14)/ 46,XX (pseudomosaico)	Exposición a Ciproxina en el primer trimestre de embarazo	16
26.	46,XY,mar	Síndrome de "prune belly" + oligoamnios	18
27.	46,XY,t(1;11)mat	42 años + historia de cinco abortos	21
28.	45, XX, t(13;14)mat	Retardo crecimiento fetal + tres abortos	26

DISCUSIÓN

Además de un aumento en el porcentaje de cromosomopatía en amniocentesis (de 9 a 12%) se aprecian algunos otros cambios, entre el estudio previo y el presente. Lo que más llama la atención es la tendencia a realizar

estudios en edades gestacionales más tempranas (en el estudio actual, las punciones del II trimestre fueron 89% de los casos y en el estudio previo representaron 66%).¹ Cuanto más temprano durante el embarazo se obtenga el diagnóstico, mejor será el abordaje



Tabla 4
Cariotipos fetales patológicos obtenidos mediante amniocentesis y desenlace obstétrico

No.	Cariotipo	Desenlace obstétrico y situación actual
1.	47,XX,+21	No hay datos
2.	47,XY,+21	Niño con síndrome de Down, un año de edad, aún no se sienta solo, padece infecciones de repetición, no tiene malformaciones congénitas
3.	47,XX,+18	Llegó al término del embarazo, murió a los cinco días después de nacer
4.	47,XX,+18	Llegó al término del embarazo, murió a los dos días después de nacer
5.	47,XX,+18	No hay datos
6.	47,XX,+18	Aborto selectivo en Francia
7.	47,XY,+18	No hay datos, parto fuera del Hospital Calderón G
8.	47,XY,+18	Nació por cesárea, poco después falleció
9.	47,XY,+18	Parto prematuro a las 26 semanas de gestación, sobrevivió 30 minutos
10.	47,XY,+18	Parto vaginal espontáneo a las 24 semanas, falleció
11.	47,XY,+18	Embarazo en evolución de 24 semanas de gestación, cursa con poliamnios
12.	47,XX,+13	Muerte fetal intrauterina
13.	47,XXY	Cesárea por oligoamnios, sobrevivió 10 minutos
14.	47,XXY	Niño con 26 meses de edad, se desarrolla normalmente
15.	47,YYY	No hay datos
16.	45,X	No hay datos
17.	45,X	Muerte fetal intrauterina a las 19 semanas de embarazo
18.	45,X	No hay datos, parto fuera del Hospital Calderón G.
19.	69,XXX	Muerte fetal intrauterina a las 25 semanas de gestación
20.	69,XXX	Muerte fetal intrauterina a las 24 semanas de gestación
21.	69,XXY	Muerte fetal intrauterina a las 17 semanas de gestación
22.	mos45,X/ 46,X,+mar/ 47,X,+ 2mar	Muerte perinatal, polimalformada
23.	mos45,X/ 46,XX	Nació por cesárea, tiene tres meses de edad, fue operada por coartación de la aorta, tiene edema podal leve, por lo demás se encuentra en buen estado de salud
24.	mos47,XXX/ 46,XX	Niña sana de 37 meses con un atraso de tres meses en el desarrollo psicomotor
25.	pseudomos46,XX, t(13;14)/ 46,XX	Niña sana con desarrollo normal de 25 meses de edad
26.	46,XY,mar	Nació por cesárea, Apgar 7 y 8
27.	46,XY,t(1;11)mat	Niño sano con 16 meses de edad, ha tenido un desarrollo normal. Nació por cesárea debido a oligoamnios a las 36 semanas de gestación y tuvo problemas respiratorios al nacer
28.	45,XX,t(13;14)mat	Niña sana de 15 meses con desarrollo normal

obstétrico, psicológico y pediátrico de los casos. Otra diferencia sustancial es la presencia (durante el año 2000) de alguna sustancia en el suero fetal que afectó los cultivos. Ahora

sabemos que probablemente se trató de un agente infeccioso. Las nanobacterias son los microorganismos con pared celular más pequeña. Hasta hace pocos años fueron

Tabla 5
Edad gestacional al momento de la cordocentesis,
indicación y cariotipo obtenido

No.	Cariotipo	Indicación	Edad gestacional (semanas)
1.	No se obtuvo	Hidropesía fetal	28
2.	No se obtuvo	Hidropesía fetal	27
3.	46,XX	Hidropesía fetal + poliamnios	27
4.	46,XY	Hidropesía fetal + edema subcutáneo + derrame pericárdico	20
5.	46,XX	Hidropesía + higroma quístico + poliamnios	31
6.	47,XX,+13	Holoprosencefalia + microftalmia + cardiopatía + displasia renal + proboscis.	31
7.	46,XX	Cardiopatía y poliamnios	32
8.	46,XX	Masa quística gigante en abdomen fetal	24
9.	46,XX	Edad materna 41 años	23
10.	46,XX+21	Atresia duodenal + micromelia y poliamnios	35
11.	46,XX	Higroma quístico + oligoamnios + obstrucción urinaria	22
12.	47,XY,+13	Higroma quístico + cardiomegalia + hepatoesplenomegalia+ obstrucción vías urinarias	17
13.	46,XX	Riñones poliquisticos y pliegue nucal aumentado	23
14.	47,XY,+18	Cardiopatía + atresia esofágica + pie bot + edad materna 43 años	25
15.	46,XX	Onfalocele fetal y edad materna 37 años	22
16.	No se obtuvo	Higroma quístico + hidropesía fetal	20
17.	46,XX	Holoprosencefalia, edad materna 39 años	21
18.	46,XX	Edad materna 47 años + masa abdominal fetal	34

Tabla 6
Cariotipos fetales patológicos obtenidos mediante cordocentesis y desenlace obstétrico

No.	Cariotipo	Desenlace obstétrico
6.	47,XX,+13	Llegó al término del embarazo, murió pocas horas después.
10.	47,XX,+21	Nació por cesárea, Apgar 7 y 9.
12.	47,XY,+13	Fue necesario provocar el parto prematuramente pues la madre desarrolló preeclampsia, el niño murió tres horas después.
14.	47,XY,+18	El feto murió en el vientre materno a las 29 semanas de gestación.

descubiertas en sangre humana y bovina e histocultivos comerciales. Parece que durante todas las fases de su crecimiento producen apatita biogénica en su envoltura celular, este mineral es en efecto carbonato de apatita. La biomineralización en el medio de histocultivo

produce una película opaca y agregados minerales a pH de 7.4, que contienen concentraciones fisiológicas de fosfato y calcio. Estas nanobacterias son citotóxicas tanto *in vitro* como *in vivo* y su detección es difícil con los métodos microbiológicos estándares. Atra-



viesan filtros de 0.1 μm , son excepcionalmente resistentes al calor, su tiempo de generación es bastante largo, de alrededor de tres días. Su multiplicación se detiene con dosis altas de irradiación γ o con antibióticos aminoglucósidos.³ Actualmente todo el suero fetal bovino comercial para histocultivo se irradia con rayos γ , pero en el año 2000 se preparaba en nuestros laboratorios a partir de suero "crudo" que se adquiría en el matadero. Como los cultivos de sangre se incuban solamente por tres días, este suero, probablemente contaminado, condujo al fracaso de los mismos.

Trisomías de autosomas

Son los cariotipos numerados del uno al 12 (Tabla 3). Como es de esperar, los casos de síndrome de Down se sospecharon indirectamente, por la edad materna avanzada o por la presencia del pliegue nucal aumentado de tamaño, el cual es un marcador sonográfico de trisomía. En cambio, la mayoría de los fetos con trisomía 18 mostraron alteraciones sonográficas graves y relacionadas con cromosopatía fetal, tales como el exceso de líquido amniótico (poliamnios) y malformaciones. Se ha insistido últimamente que la presencia de quistes del plexo coroides es un marcador sonográfico de trisomía 18, solamente cuando se acompaña de alguna otra alteración, y nuestros casos lo confirman, pues se acompaña de hidropesía fetal y pie equino varo bilateral (Tabla 3).

Aneuploidías de gonosomas

Son los cariotipos numerados del 13 al 18 (Tabla 3). En ambos casos el síndrome de Klinefelter se asoció con edad materna avanzada. El pronóstico para estos fetos es bueno, los signos físicos del síndrome se empiezan a manifestar cuando el niño entra en la pubertad. De manera que es entre los 12 y 14 años, cuando se empiezan a presentar los signos de una falla testicular primaria, deficiencia de la hormona masculina testosterona y fracaso en la producción de espermatozoides. Los niveles hormonales se sitúan en niveles bajos o normales-bajos, por lo cual no se produce la aparición de las características sexuales

secundarias. Aunque las características de los muchachos son muy variables, en términos generales, es posible que los afectados tengan alguna de las siguientes características físicas: testículos pequeños, ginecomastia, voz infantil, vello facial y corporal escaso o ausente, poco desarrollo de los músculos principales, poca actividad motora, temblor en las manos, bronquitis crónica, cuerpo delgado, brazos y piernas largos, estatura alta, menor tamaño del pene. Además, no serán fértiles en la edad adulta, pues no producen espermatozoides. Afortunadamente, la mayoría de las alteraciones que presentan tienen tratamiento, lo único que no se puede curar es la infertilidad. El tratamiento es con testosterona, el cual se inicia entre los 11 y 12 años, lo que permite que experimenten los cambios normales de la pubertad, de igual manera que el resto de sus compañeros de escuela o colegio. Cuando se inicia después de la pubertad, el tratamiento produce aumento del vello facial y púbico, una distribución más masculina de la grasa corporal, mayor densidad de los huesos, mejora la autoestima, la fatiga e irritabilidad, y aumentan la masa, la fuerza muscular y la libido. El tratamiento se debe mantener de por vida. Además de los efectos virilizantes descritos, la testosterona aumenta la cantidad de eritrocitos y de leucocitos, no afecta el tamaño testicular ni la producción de espermatozoides, y casi nunca reduce la ginecomastia (aunque este problema se elimina con cirugía plástica). Problemas intelectuales: aunque los hombres con síndrome de Klinefelter pueden ser muy inteligentes, la mayoría tienen dificultades de aprendizaje con bajo rendimiento escolar, reducción en el coeficiente intelectual verbal, adquisición retardada del lenguaje y del habla, disminución de la memoria reciente, aumento en la incidencia de dislexia y déficit de la atención, con pobre control de impulsos.⁴⁻⁶ Uno de nuestros casos murió al nacer, pues, además de labio y paladar hendidos tenía hidrocefalia, malformación de Dandy-Walker y cardiopatía congénita (Tabla 4). Lo más probable es que estas malformaciones y el síndrome de Klinefelter sean eventos independientes.

Otro caso, el número 15 (Tabla 3) presentó el controvertido cariotipo 47,XYY, que se encuentra en uno de cada 1,000 varones. Esta anomalía se asoció en un principio con conducta antisocial, pero actualmente se acepta que esto no es así. La estatura de los adultos suele ser superior al percentil 75. La mayoría de los niños son de apariencia normal. El desarrollo puberal suele ser normal, con acné facial severo. Son heterosexuales y con fertilidad normal. Son torpes, el coeficiente intelectual suele ser 10-15 puntos inferior al de los hermanos. Pueden ser hiperactivos, con déficit atencional, berrinchosos y con poca tolerancia a la frustración.⁵

Síndromes de Turner

Correspondieron a los casos 16 al 18, así como a los casos número 22 y 23 (pero en mosaico, es decir, se encuentran dos o más líneas celulares con cariotipo diferente, una de los cuales es 45X) (Tabla 3). La presencia de una bolsa de líquido alrededor del cuello —higroma quístico— fue lo característico de los ultrasonogramas fetales. El pronóstico suele ser malo, pero si el embarazo logra llegar a término, y si las niñas no nacen con defectos cardíacos severos, sobrevivirán hasta la edad adulta. En caso de que se produjeran complicaciones, si son tratadas adecuadamente, las mujeres podrían tener una vida bastante normal, especialmente si el tratamiento hormonal es efectivo al aumentar su estatura y al favorecer un desarrollo más adecuado de sus características sexuales secundarias. No podrán tener hijos de manera natural, pero la fertilización *in vitro* con donación de óvulo, les podrían permitir tenerlos. No hay ninguna conexión entre el síndrome de Turner y retardo mental. Puede ser que tengan algunas diferencias en el estilo de aprendizaje que hagan que el aprendizaje verbal sea más fácil y las matemáticas o los problemas espaciales más difíciles. A pesar de estos desafíos, las mujeres pueden tener vidas provechosas y exitosas en muchos tipos diferentes de carreras.⁵

Triploidía

Los fetos con 69 cromosomas o triploides rara vez consiguen llegar al término del

embarazo, de hecho, ésta es una causa relativamente común de abortos espontáneos. Vemos cómo los tres fetos detectados murieron en el II trimestre de gestación (Tabla 4). La triploidía detectada en el marco del diagnóstico prenatal se aborta espontáneamente casi siempre, algunas veces, cuando ya la gestación está más avanzada. Un caso rarísimo sobrevivió hasta el quinto mes posnatal y otro hasta 10 meses. Las anomalías fenotípicas más frecuentes son: retardo del crecimiento intrauterino, hipotonía, anomalías craneofaciales (macro/hidrocefalia, orejas displásicas de implantación baja, puente nasal ancho), sindactilia, extremidades malformadas, hipoplasia adrenal, cardiopatía y defectos cerebrales.⁷

Triple X

El caso número 24 (Tabla 4) es una trisomía del cromosoma X en mosaico con otra línea celular normal. Ésta es la anomalía gonosómica más frecuente en recién nacidas, ocurre en una de cada mil. Se asocia con incremento en la edad materna, como en el caso nuestro. Se inactivan dos de los cromosomas X, las anomalías pueden ser resultado de la presencia de tres cromosomas X en la embriogénesis temprana, antes de la inactivación de los X, o por genes en el cromosoma X, que se escapan de la inactivación. El fenotipo no presenta un síndrome reconocible. La mayoría de las mujeres son físicamente normales, aunque existe un pequeño incremento en la frecuencia de anomalías menores. El peso al nacer promedio está en el percentil 40, la talla en el 70 y la circunferencia cefálica en el percentil 30. En general, las adultas son de talla elevada, con un promedio de 172 cm. El desarrollo puberal es normal y la mayoría tienen fertilidad normal, aunque un pequeño número de ellas tiene disfunción ovárica. Hay un pequeño incremento en el riesgo de descendencia cromosómicamente anormal, por lo que se les debe ofrecer el diagnóstico prenatal en todos los embarazos. La mayoría goza de buena salud, pero un estudio ha encontrado un 25% de dolor abdominal recurrente no orgánico en las adolescentes. Referente al desarrollo, este



cariotipo es cuatro a cinco veces más frecuente en poblaciones de mujeres institucionalizadas por retardo mental o psicosis. Sin embargo, la variabilidad entre ellas es muy grande y es imposible anticipar el pronóstico de una niña al nivel individual. En un estudio se siguió longitudinalmente once recién nacidas hasta la edad adulta. La mayoría mostraron patrones serios de disfunción, tales como retrasos de aparición temprana en el desarrollo motor, cognitivo y del habla; se describieron como tímidas, retraídas e inmaduras, con coordinación pobre. El coeficiente intelectual promedio se ubicó en el ámbito de 85-90, 26 puntos menos que sus hermanos/as normales controles. No tuvieron retardo mental, pero sí problemas de aprendizaje. Todas fueron heterosexuales. Tenían un mayor riesgo de presentar problemas psicológicos, incluyendo depresión y ocasionalmente psicosis. Sin embargo, muchas fueron capaces de sobreponerse a estos problemas, tuvieron estudios superiores, trabajo y estabilidad en su matrimonio.⁸⁻¹¹ En el caso de trisomía en mosaico (Tabla 4), cabe esperar que la presencia de la línea celular normal atenúe los rasgos propios de esta alteración.

Translocaciones

El caso número 28, es una translocación robertsoniana (13;14), es decir, los brazos largos de los cromosomas acrocéntricos 13 y 14 se fusionan por el centrómero y se pierden los brazos cortos de ambos cromosomas. De esta manera se forma un solo cromosoma más grande y que contiene la información genética de ambos cromosomas. La pérdida de los brazos cortos no afecta la salud, pues estos pequeñísimos brazos contienen genes que están repetidos en otros cromosomas acrocéntricos. Los portadores, por lo tanto, tienen 45 cromosomas puesto que dos de ellos se han fusionado y formado uno solo. Esta translocación es el tipo de rearrreglo más frecuente en la raza humana. Se estima que una de cada 1,300 personas es portadora de translocación robertsoniana (13;14). Los portadores no sufren consecuencias directas para su salud, puesto que la información

genética está completa, nada sobra y nada falta, lo que sucede es que está ordenada de manera diferente. Los problemas podrían surgir cuando la persona portadora engendra un hijo, ya que podría producir gametos desbalanceados. Al unirse durante la fecundación, un gameto desbalanceado con otro normal, se produce una criatura con exceso o con falta de material genético y, por lo tanto, con malformaciones asociadas tan graves, que casi siempre son incompatibles con la vida y se abortan espontáneamente. Esta situación se refleja en este caso, pues la madre portadora de la misma translocación que ha heredado a su hija, refiere historia de tres abortos. Otro caso similar es el 27 (Tabla 3), en la que la madre, con el antecedente de cinco abortos, hereda la misma translocación a su feto. Ambos bebés se desarrollan normalmente, como era de esperar (Tabla 4), pero tendrán problemas reproductores y aumento del riesgo de tener descendencia anormal. Además, el caso 25 es una translocación 13;14 en mosaico. La diferencia con el anterior es que existe una trisomía 14, pues el cariotipo es de 46 cromosomas, con dos número 14 libres, además del que se encuentra translocado (Tabla 3). En este caso solamente recibimos 13 mL de muestra, por lo tanto se cultivó sólo una botella y el análisis de las células reveló dos células con la translocación y 26 células normales. Para decidir si se trata de un mosaico verdadero o de un pseudomosaico, surgido *in vitro*, es necesario analizar las células de otro cultivo independiente, las cuales, de ser normales, confirman el diagnóstico de pseudomosaico. En otras circunstancias hubiera sido necesario repetir la amniocentesis o hacer una cordocentesis para hacer un nuevo análisis, pero en este caso no pareció necesario por varias razones, entre ellas, que no está demostrado que el medicamento Ciproxina cause aberraciones cromosómicas, que una trisomía 14 necesariamente causa alteraciones en el ultrasonograma, el cual era totalmente normal y que la trisomía 14 es incompatible con la vida, más allá de las primeras semanas gestacionales. Por lo tanto, la confirmación del pseudomosaico se

consiguió hasta que nació la niña sana (Tabla 4).

Los marcadores (mar) son cromosomas supernumerarios, estructuralmente anormales y ninguna de sus partes se puede identificar. En el caso 22 (Tabla 3) se vieron al microscopio dos marcadores diferentes, uno era puntiforme y el otro era acrocéntrico grande. En el caso 26 (Tabla 3) nos encontramos con un cromosoma no supernumerario, pero imposible de identificar, desgraciadamente a esto contribuyó el hecho de que el cultivo rindió preparaciones cromosómicas pobres en cantidad y calidad.

Una paciente francesa con diagnóstico de trisomía 18 fetal refirió durante la sesión de asesoramiento genético su deseo de interrumpir el embarazo en su país natal (Tabla

4). Esta oportunidad de elegir no la tienen las costarricenses por motivos legales.

En cuanto a los cariotipos fetales obtenidos mediante cordocentesis, el porcentaje de 27% de trisomía encontrado es bastante más alto en relación con las amniocentesis. Obviamente, como la técnica implica cierto grado de riesgo, se realiza preferentemente en los casos en que la sospecha de cromosopatía fetal es más fuerte.

AGRADECIMIENTOS

A la perinatóloga Ana Rosa Cordero Fernández por su colaboración en el seguimiento de algunos casos y a las enfermeras Paula Obando Murillo y Carmen Geayle Holness por su excelente apoyo logístico en el Hospital R. A. Calderón Guardia.

ABSTRACT

Objective: The identification of fetal abnormal chromosomes to allow proper pediatric and obstetric management of the cases as well as genetic counseling.

Material and methods: The results of 290 genetic amniocentesis from January 2000 to August 2003, are reported. There were two main reasons for referral: abnormal ultrasound assessment (44% of cases) and advanced maternal age (39%). Most procedures (91%) were performed during the second trimester of pregnancy. Fetal cells were closed cultured and suspension harvested. Turn around time was 16 days median. G banded (300-400 bands resolution) chromosomes from 20 cells provided by two independent cultures were karyotyped in each case. The results of 18 genetic percutaneous umbilical cord samplings from January 2002 to August 2003, are also reported. Almost all procedures were performed due to abnormal ultrasound findings from gestational week 17 to 35.

Results: In 230 fetal karyotypes obtained from amniotic fluid, 27 (12%) were abnormal, due to 12 autosomal trisomies, three cases of monosomy X, three mosaics involving chromosome X, three triploid karyotypes, two balanced translocations of maternal origin, one structurally abnormal chromosome and three other defects of sexual chromosomes in males. Prenatal cytogenetic and sonographic findings correlated with the fetal or newborn phenotype in all cases available for follow-up. Fetal abnormal chromosomes obtained from fetal blood were: two cases of trisomy 13, one fetus with trisomy 18, and one case of trisomy 21.

Conclusion: Chromosome defects are an important reason for ultrasonographic fetal abnormalities and adverse pregnancy outcomes. Normal results provided reassurance to the parents.

KEY WORDS: Amniocentesis, percutaneous umbilical cord sample, prenatal diagnosis, fetal karyotypes, cordocentesis, Costa Rica.



REFERENCIAS

1. Castro-Volio I, Sander-Mangel M, Vargas-Prado L, Sánchez-Cháves G. Escalante-López. Diagnóstico prenatal citogenético mediante amniocentesis durante los trimestres II y III de gestación en Costa Rica. *Rev Biol Trop* 2001; 49: 1227-36.
2. Castro-Volio I, Ortiz-Morales F. Cordocentesis para diagnóstico fetal citogenético en Costa Rica. *Prog Diag Trat Prenat* 2003; 15: 116-9.
3. Kajander EO, Çiftçioglu N. Nanobacteria: an alternative mechanism for pathogenic intra- and extracellular calcification and stone formation. *Proc Natl Acad Sci* 1998; 95: 8274-9.
4. Smyth CM, Bremner WJ. Klinefelter syndrome. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1309-21.
5. Powell CM. Sex chromosomes and sex chromosome abnormalities. En: Gersen S, Keagle M. (eds.). *The Principles of Clinical Cytogenetics*. Nueva Jersey, Totowa: Humana; 1999, p. 229-58.
6. Amory JK, Anawalt BD, Paulsen CA, Bremner WJ. Klinefelter's syndrome. *Lancet* 2000; 356: 333-6.
7. Mittal TK, Vujanic GM, Morrissey BM, Jones A. Triploid: antenatal sonographic features with post-mortem correlation. *Prenat Diagn* 1998; 18: 1253-62.
8. Bender B, Harmon R, Linden M, Bucher-Bartelson B, Robinson A. Psychosocial Competence of unselected young adults with sex chromosome abnormalities. *Am J Med Gen* 1999; 88: 200-6.
9. Harmon R, Bender B, Linden M, Robinson A. Transition from adolescence to early adulthood: adaptation and psychiatric status of women with 47, XXX. *J Am Acad Child Adoles Psych* 1998; 37: 286-91.
10. Ratcliffe SG, Pan H, McKie M. The growth of XXX females: population-based studies. *Ann Hum Biol* 1994; 21: 57-66.
11. Rovet J, Netley C, Bailey J, Keenan M, Stewart D. Intelligence and achievement in children with extra X aneuploidy. *Am J Med Genet* 1995; 60: 356-60.