

67
29



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE CIENCIAS

**"ESTUDIO CITOGENETICO DE UN GRUPO DE
PACIENTES NEUROLOGICOS Y/O
PSIQUIATRICOS"**

TESIS PROFESIONAL

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

B I O L O G O

P R E S E N T A :

JOSE SALVADOR GARCIA DELGADO

México, D. F.

1990

**TESIS CON
FALLA DE COPIA**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

| | PAGINA |
|------------------------|--------|
| I. RESUMEN | 1 |
| II. INTRODUCCIÓN | 2 |
| III. OBJETIVOS | 24 |
| IV. MATERIAL Y METODOS | 25 |
| V. RESULTADOS | 31 |
| VI. DISCUSIÓN | 52 |
| VII. CONCLUSIONES | 56 |
| VIII. BIBLIOGRAFIA | 58 |

RESUMEN

EL CONOCIMIENTO DE LA GENÉTICA CLÍNICA HA AVANZADO NOTABLEMENTE EN LOS ÚLTIMOS AÑOS, CADA DÍA SE INCREMENTA EL NÚMERO DE ENFERMEDADES HEREDITARIAS MONOGÉNICAS, SUPERANDO YA LAS 4000 SE HA CALCULADO QUE DE ESTAS, MÁS DE 500 TIENEN MANIFESTACIONES IMPORTANTES EN EL SISTEMA NERVIOSO. EL DESARROLLO DE NUEVAS TÉCNICAS CITOGENÉTICAS HA PROPORCIONADO EVIDENCIAS DE QUE LAS ALTERACIONES CROMOSÓMICAS SON ETIOLÓGICAMENTE SIGNIFICATIVAS EN UN ELEVADO NÚMERO DE SÍNDROMES, MUCHOS DE LOS CUALES PRESENTAN MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS, PRINCIPALMENTE RETRASO MENTAL Y CONVULSIONES (29).

CON EL OBJETO DE CONOCER EL NÚMERO Y TIPO DE ABERRACIONES CROMOSÓMICAS QUE SE PRESENTAN EN UNA POBLACIÓN CON PROBLEMAS NEUROLÓGICOS Y/O PSIQUIÁTRICOS, SE PROCEDIÓ A HACER UN ANÁLISIS CITOGENÉTICO DE ESTOS PACIENTES.

LOS RESULTADOS MUESTRAN QUE LAS ABERRACIONES MÁS FRECUENTES SON DEL TIPO DE LOS CROMOSOMAS DICÉNTRICOS, LOS ROMPIMIENTOS Y GAPS O BRECHAS CROMATÍDICAS, LAS QUE PUEDEN SER CONSECUENCIA DE LA MEDICACIÓN CONSTANTE QUE DEBEN OBSERVAR LA MAYORÍA DE ESTOS PACIENTES.

INTRODUCCION

HISTORIA

LA HERENCIA DE LOS RASGOS FÍSICOS Y DE LAS ENFERMEDADES SE CONOCE DESDE EL INICIO DE LA HISTORIA DE LA MEDICINA OCCIDENTAL. HIPÓCRATES OBSERVÓ QUE NO SOLO LOS OJOS AZULES Y LA CALVICIE TENÍAN OCURRENCIA FAMILIAR, SINO QUE TAMBIÉN ENFERMEDADES COMO LA EPILEPSIA SEGUÍAN UN PATRÓN SIMILAR. ANTES DEL SIGLO XX LA HERENCIA SE CONSIDERABA COMO UNA MEZCLA DE CARACTERES, UNA VARIACIÓN CONTÍNUA; ESTO ES PROBABLEMENTE LO QUE HIPÓCRATES TENÍA EN MENTE. SIN EMBARGO, EL ÉNFASIS DE ESTA TEORÍA SE DESPLAZÓ DESPUÉS DEL REDESCUBRIMIENTO DE LAS LEYES DE MENDEL, DE LAS UNIDADES DE LA HERENCIA Y DE LA LOCALIZACIÓN DE LAS PARTÍCULAS HEREDITARIAS O GENES EN LOS CROMOSOMAS. CIERTAMENTE, ENTRE LOS PRIMEROS EJEMPLOS PUBLICADOS DE HERENCIA MENDELIANA ESTÁ LA ALCAPTONURIA DESCRITA EN 1902 POR SIR ARCHIBALD GARROD. SIGUIERON A ESTA OBSERVACIÓN UN GRAN NÚMERO DE PADECIMIENTOS ATRIBUIBLES A MUTACIONES GÉNICAS SIMPLES Y EN LA ACTUALIDAD SE HAN CATALOGADO 2208 ENFERMEDADES CON UNA FIRME BASE MENDELIANA (56).

CITOGENÉTICA: 5 ETAPAS DE CROMOSOMOLOGÍA HUMANA

1882-1956 (LA ETAPA DE GESTACIÓN)

LOS CROMOSOMAS FUERON IDENTIFICADOS POR PRIMERA VEZ POR WALTHER FLEMING, PROFESOR DE ANATOMÍA, EN KIEL EN 1877. TAMBIÉN ES POSIBLE QUE ESTE PROFESOR HAYA PUBLICADO LOS PRIMEROS

DIBUJOS DE CROMOSOMAS EN 1882. ERAN CROMOSOMAS MITÓTICOS EN CÉLULAS TUMORALES HUMANAS.

EN LAS DOS ÚLTIMAS DÉCADAS DEL SIGLO PASADO, SE DESCRIBIERON DETALLADAMENTE LOS FENÓMENOS DE LA MITOSIS Y LA MEIOSIS. COMO LA MEIOSIS PROPORCIONA UNA PLAUSIBLE BASE FÍSICA PARA EL MENDELISMO, ESTE AVANCE PROBABLEMENTE FUÉ DE GRAN PESO PARA LA RÁPIDA ACEPTACIÓN DEL MENDELISMO, CUANDO FUE REDESCUBIERTO COMO YA SE MENCIONÓ ANTES EN 1900 (53).

HASTA 1956 NO SE SABÍA Y SE DEBATÍA SOBRE EL NÚMERO DE CROMOSOMAS EN EL HOMBRE, EL NÚMERO ACEPTADO DE CROMOSOMAS ($2N=48$) ERA INCORRECTO.

EN 1949 MURRAY BARR Y SU ESTUDIANTE BERTRAM, DESCRIBIERON LA CROMATINA SEXUAL, POSTERIORMENTE CONOCIDA COMO CUERPO DE BARR Y MÁS RECIENTEMENTE COMO CROMATINA X. AL PRINCIPIO DE LOS AÑOS 50s, ANTES DEL DESARROLLO SATISFACTORIO DE TÉCNICAS PARA EL ESTUDIO ADECUADO DE LOS CROMOSOMAS, LA CROMATINA SEXUAL SE USABA EN EL ESTUDIO DE ANOMALÍAS SEXUALES EN EL HOMBRE. EN MUESTRAS DE MUCOSA ORAL (LA FORMA MÁS CONVENIENTE DE OBTENER CÉLULAS PARA ESTUDIAR EL CUERPO DE BARR) PACIENTES CON SÍNDROME DE TURNER ERAN CROMATIN-NEGATIVOS COMO LOS HOMBRES, PACIENTES CON EL SÍNDROME DE KLINEFELTER FUERON CROMATIN-POSITIVOS COMO LAS MUJERES Y PACIENTES CON EL SÍNDROME DE FEMINIZACIÓN TESTICULAR ERAN CROMATIN-NEGATIVOS COMO LOS HOMBRES, A PESAR DE QUE EN CADA CASO EL SEXO FENOTÍPICO ERA DE LA VARIEDAD OPUESTA.

LA CROMATINA Y (O CUERPO F) FUÉ DESCUBIERTO POR ZECH Y CASPERSSON EN ESTOCOLMO CUANDO SE INICIABA LA TINCIÓN DE LOS

CROMOSOMAS CON FLUORESCENCIA.

EN LOS AÑOS 50S NUEVAS TÉCNICAS PREPARARON EL CAMINO PARA LA DESCRIPCIÓN DEL NÚMERO NORMAL DE CROMOSOMAS EN HUMANO. ESTAS INCLUYERON EL USO DE SOLUCIONES HIPOTÓNICAS PARA PROVOCAR EL HINCHAMIENTO DEL NÚCLEO Y EL ESPARCIMIENTO DE LOS CROMOSOMAS DESCUBIERTO POR T.C. HSU, ENTONCES EN GALVESTON, TEXAS E INDEPENDIENTEMENTE POR HUGHES EN LA UNIVERSIDAD DE CAMBRIDGE. EL USO DE LA COLCHICINA PARA PROVOCAR EL DETENIMIENTO DEL CICLO CELULAR EN METAFASE, CUANDO SE FACILITA SU ESTUDIO, FUÉ OTRO IMPORTANTE AVANCE TÉCNICO. LA INTRODUCCIÓN DE LA FITOHEMAGLUTININA POR PETER NOWELL EN 1960 FUÉ OTRO GRAN AVANCE. ANTES DE SU INTRODUCCIÓN, SE EXTRAÍA MÉDULA ÓSEA PARA OBTENER CÉLULAS EN MITOSIS PARA ESTUDIO CROMOSÓMICO.

EN 1956 TJIO Y LEVAN EN SUECIA, ESTUDIANDO CÉLULAS MITÓTICAS DE PULMÓN HUMANO, DEMOSTRARON QUE EL NÚMERO CORRECTO EN HUMANO ES $2N=46$. ESE MISMO AÑO, CHARLES FORD Y JOHN HAMERTON EN INGLATERRA, ESTUDIANDO CÉLULAS MEIÓTICAS EN MATERIAL TESTICULAR DEMOSTRARON QUE EL NÚMERO HAPLOIDE ES 23 (53).

1956-1966 (LA ÉPOCA DE ORO DE LA CITOGENÉTICA HUMANA)

1959 VIÓ EL AMANECER DE LA CITOGENÉTICA CLÍNICA. EN UN PERÍODO DE 2 O 3 MESES, PRIMERO EN ESE AÑO SE DESCRIBIÓ LA TRISOMÍA 21 EN EL SÍNDROME DE DOWN (O MONGOLISMO COMO SE LE LLAMÓ ENTONCES) POR LEJEUNE EN PARÍS; EL 45 XO SE DESCRIBIÓ EN EL SÍNDROME DE TURNER POR FORD ET AL Y EL 47 XXY FUÉ DESCRITO EN EL SÍNDROME DE KLINEFELTER POR PATRICIA JACOBS Y STRONG EN EDINBURGO. OTRAS TRISOMÍAS AUTOSÓMICAS Y ANORMALIDADES DE NÚMERO EN

LOS CROMOSOMAS SEXUALES FUERON RAPIDAMENTE DEMOSTRADAS, DESPUÉS LA TRISOMÍA D (TRISOMÍA 13) POR PATAU EN MADISON, WISCONSIN; LA TRISOMÍA E (TRISOMÍA 18) POR JOHN EDWARDS EN BIRMINGHAM, INGLATERRA; LAS MUJERES XXX POR JACOBS Y EL TIPO XXXY DEL SÍNDROME DE KLINEFELTER POR MALCOM FERGUSON SMITH (1960) EN BALTIMORE. LA ÚLTIMA FUÉ UN HALLAZGO PARTICULARMENTE NOTABLE PORQUE FUÉ LA PRIMERA ANOMALÍA QUE NO ERA EXPLICABLE EN BASE A UN EVENTO DE NO DISYUNCIÓN (53).

EN 1960 PAUL POLAMI Y MARCO FRACARO INDEPENDIENTEMENTE DESCRIBIERON LA TRANSLOCACIÓN EN EL SÍNDROME DE DOWN. ESAS ERAN TRANSLOCACIONES ROBERTSONIANAS, FUSIÓN DE DOS CROMOSOMAS ACRO-CÉNTRICOS, FRECUENTEMENTE ENTRE EL 21 Y EL 14, COMO SE DEMOSTRÓ POSTERIORMENTE POR AUTORADIOGRAFIA Y LAS TÉCNICAS DE BANDEO.

EL SÍNDROME DE CRI-DU-CHAT, DESCRITO POR LEJEUNE ET AL EN 1963 FUÉ EL PRIMER EJEMPLO DE UN SÍNDROME POR DELECCIÓN CROMOSÓMICA.

LAS BASES CROMOSÓMICAS DE LAS NEOPLASIAS, PROPUESTAS POR BOVERI EN 1914 TUVIERON SU PRIMER APOYO CONCRETO EN 1959 CON LA DESCRIPCIÓN DEL CROMOSOMA PHILADELFIA (PH) EN LA LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA. ESTE FUÉ UN CROMOSOMA DEL GRUPO G CON PARTE DE SUS BRAZOS LARGOS AUSENTE. SE LE LLAMÓ ASI PORQUE EN ESOS TIEMPOS SE ESTABAN ESTUDIANDO VARIANTES DE HEMOGLOBINA Y LOS CROMOSOMAS ANORMALES SE DESIGNABAN POR LA CIUDAD EN LA CUAL SE DESCUBRIERON. NOWELL Y HUNGERFORD ASUMIERON QUE EL CROMOSOMA PH ERA UN CROMOSOMA 21 DELECTADO, ESTO ES, QUE SE DERIVABA DEL MISMO CROMOSOMA QUE EN LA TRISOMÍA DEL SÍNDROME DE DOWN. NO OBTAN

TE CON LA LLEGADA DE LAS TÉCNICAS DE BANDEO QUEDÓ CLARO QUE EL CROMOSOMA PH NO ES EL DEL SÍNDROME DE DOWN, SINO EL OTRO DEL GRUPO G EL 22 Y JANET ROWLEY DE CHICAGO DEMOSTRÓ QUE NO ES UNA SIMPLE DELECIÓN DEL CROMOSOMA 22 SINO UNA TRANSLOCACIÓN DE LA PORCIÓN TERMINAL DE LOS BRAZOS LARGOS DEL 22 SOBRE EL EXTREMO DE OTRO CROMOSOMA, FRECUENTEMENTE EL 9 (53).

EN 1964 DOS INVESTIGADORES DESCRIBIERON ROMPIMIENTOS CROMOSÓMICOS EN ENFERMEDADES AUTOSÓMICAS RECESIVAS. ELLOS FUERON T. M. SCHROEDER EN HEIDELBERG, ALEMANIA TRABAJANDO CON ANEMIA DE FANCONI Y JAMES GERMAN TRABAJANDO EN NUEVA YORK SOBRE SÍNDROME DE BLOOM.

LA HIPÓTESIS DE LYON FUÉ PROPUESTA DE UNA FORMA PARTICULARMENTE LÚCIDA POR MARY LYON EN 1961, PERO SIMULTÁNEA E INDEPENDIENTEMENTE POR ERNEST BLEUTER Y ALGUNOS OTROS QUE ESTABAN TRABAJANDO Y ESCRIBIENDO SOBRE LO MISMO. MARY LYON ES UNA GENETISTA QUE TRABAJA CON RATONES Y CONCLUYÓ QUE EL FENOTIPO "PARCHADO" PRESENTE EN LAS RATONAS HETERÓCIGAS PARA MUTACIONES EN LAS SERIES MOTEADAS ALÉLICAS, BIEN PODRÍA SER EXPLICADO EN BASE A UNA INACTIVACIÓN AL AZAR EN EL DESARROLLO TEMPRANO DE UN CROMOSOMA X EN CADA CÉLULA, YA SEA EL PATERNO O EL MATERNO. EN 1962 LA DRA. LYON TAMBIÉN PUBLICÓ UN ARTÍCULO SUGIRIENDO LA APLICABILIDAD DE ESTA HIPÓTESIS AL HOMBRE.

A MEDIADOS DE LOS 70s, LOS PROBLEMAS DE PERSONALIDAD Y CONDUCTA RELATIVOS A UNA ANORMALIDAD CROMOSÓMICA DENIMINADA CONDICIÓN XYY FUERON DESCRITOS POR CASEY EN SHEFFIELD INGLATERRA, POR PATRICIA JACOBS Y KURT BROWN EN EDINBURGO Y POR OTROS. AUNQUE EL ADJETIVO "AGRESIVO" UTILIZADO POR LOS PRIMEROS INVESTI-

GADDRES, PUEDE NO SER EL APROPIADO PARA LOS VARONES XYY (IMPULSIVO PUEDE SER MEJOR) Y AUNQUE LA RELACIÓN DEL CROMOSOMA Y EXTRA CON PECULIARIDADES CONDUCTUALES SE HA CUESTIONADO POR ALGUNOS, PARTICULARMENTE POR AQUELLOS QUE TEMEN QUE LA INFORMACIÓN FUERA USADA EN DESVENTAJA DEL INDIVIDUO, LA VALIDEZ DE LA ASOCIACIÓN AHORA NO ES ACEPTADA POR LA MAYORÍA (53).

1966-1969 (LA ÉPOCA DE "DESCANSO")

DURANTE ESTE PERIODO LA CITOGENÉTICA HUMANA ESTUVO EN CALMA. SE NECESITABAN NUEVAS TÉCNICAS ANTES DE LOGRAR EL AVANCE QUE SE ESPERABA. EN SU DISCURSO DE INTRODUCCIÓN A LA CONFERENCIA DE CHICAGO SOBRE LA ESTANDARIZACIÓN EN CITOGENÉTICA HUMANA (1966), LIONEL PENROSE HIZO EL SIGUIENTE Y PROFÉTICO COMENTARIO "ES FÁCIL SER LLEVADO LEJOS POR LAS PECULIARIDADES DETECTABLES Y OLVIDAR QUE MUCHA DE LA VARIEDAD FUNDAMENTAL ESTÁ AÚN OCULTA DE NUESTRA VISTA, HASTA QUE ALGUNAS NUEVAS TÉCNICAS REVELEN LA ESTRUCTURA FINA DE LOS CROMOSOMAS...".

TAMBIÉN DURANTE ESTE PERIODO, A PESAR DE LA RELATIVA CALMA, SE DESARROLLARON EL DIAGNÓSTICO PRENATAL DE ANORMALIDADES CROMOSÓMICAS, ASÍ COMO DE LAS ANOMALÍAS BIOQUÍMICAS MEDIANTE EL ESTUDIO DE CÉLULAS FETALES DEL LIQUIDO AMNIÓTICO OBTENIDAS POR AMNIOCENTESIS POR CEUL JACOBSON EN WASHINGTON, HENRI NADLER EN CHICAGO Y OTROS.

1969-1972 (LA ERA DEL BANDEO)

LAS ESPERADAS NUEVAS TÉCNICAS EN CITOGENÉTICA LLEGARON DURANTE ESOS AÑOS. POR MEDIO DE LA TINCIÓN DE LOS CROMOSOMAS

CON QUINA-CRINA Y ESTUDIANDOLOS CON FLUORESCENCIA, T. CASPERSSON, L. ZECH Y OTROS EN ESTOCOLMO INTRODUJERON LA LLAMADA TÉCNICA DE BANDAS "Q". ELLOS PUBLICARON LAS FOTOGRAFÍAS DE CROMOSOMAS CON BANDAS EN 1968, ERAN CROMOSOMAS DE PLANTAS; POCO DESPUÉS EMPEZARON EL ESTUDIO DE CROMOSOMAS HUMANOS. EL MÉTODO PARA TEÑIR LA REGIÓN CENTROMÉRICA O HETEROCROMATINA CONSTITUTIVA (BANDAS "C") FUÉ INTRODUCIDO POR PARDUE Y GALL EN YALE Y POR ARRIGHI Y T. C. HSU EN HOUSTON. EL MÉTODO GIEMSA (BANDAS "G") FUÉ INTRODUCIDO POR H. JOHN EVANS DE EDINBURGO Y HERBERT LUBS Y OTROS EN ESTADOS UNIDOS ENTRE OTROS. EL MÉTODO DE LAS BANDAS G CON ALGUNAS MODIFICACIONES, LLEGÓ A SER EL MÉTODO ESTANDAR POR SU FACILIDAD Y MEJOR DEFINICIÓN QUE LA QUINA-CRINA Y FLUORESCENCIA.

LOS MÉTODOS DE BANDEO PERMITIERON LA IDENTIFICACIÓN ÚNICA DE CADA CROMOSOMA. ESTO FUÉ ÚTIL EN LA IDENTIFICACIÓN DE LA ABERRACIÓN EXACTA EN SITUACIONES COMO LA DEL CROMOSOMA PH, EN MAPEO CROMOSÓMICO Y EN LAS DEFINICIONES DE NUEVOS SÍNDROMES. SI PREVIAMENTE SE HABÍA RECONOCIDO UNA PEQUEÑA DELECCIÓN O TRANSLOCACIÓN, EL LUGAR PRECISO AFECTADO POR LA ANORMALIDAD, NO PODÍA SER DETERMINADO CON CERTEZA. ESTO PUEDE HACERSE CON LAS TÉCNICAS DE BANDEO, SE PUEDEN COLECTAR SERIES DE CASOS CON LA MISMA ABERRACIÓN CROMOSÓMICA, COMPARAR FENOTIPOS Y DELINEAR UN CUADRO CLÍNICO CARACTERÍSTICO (53).

FRECUENCIA DE ALTERACIONES CROMOSOMICAS

ALREDEDOR DE 5 DE CADA 1000 NACIDOS VIVOS TIENEN UNA ANORMALIDAD CROMOSÓMICA DETECTABLE; EN APROXIMADAMENTE LA MITAD LA ANORMALIDAD CROMOSÓMICA ES ACOMPAÑADA POR ANOMALÍAS CONGÉNI-

TAS Y/O RETRASO MENTAL O POR CAMBIOS FENOTÍPICOS QUE SE MANIFIESTAN MÁS TARDE EN LA VIDA. EN LOS OTROS CASOS DE ANORMALIDAD CROMOSÓMICA HAY YA SEA UN REARREGLO QUE NO RESULTA EN Desequilibrio CROMOSÓMICO O UNA ANOMALÍA EN LOS CROMOSOMAS SEXUALES NO ASOCIADA CON LOS EFECTOS FENOTÍPICOS, POR EJEMPLO: ALGUNOS MOSAICOS, ALGUNOS CASOS DE XXX Y ALGUNOS CASOS DE XYY (14).

LA PROPORCIÓN MÁS ALTA DE ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS APARECE EN ABORTOS ESPONTÁNEOS TEMPRANOS; EN APROXIMADAMENTE EL 50 % DE ESOS ABORTOS, EL FETO TIENE ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS. PARA ESTUDIAR ESTOS CASOS SE OBTIENEN MUESTRAS POR AUTOPSIA O EN TEJIDOS FETALES PLACENTARIOS.

ESTUDIOS EN NIÑOS CON RETRASO MENTAL SEVERO HAN MOSTRADO QUE APROXIMADAMENTE EL 12 % TIENE UN PROBLEMA CROMOSÓMICO. CUANDO LA SELECCIÓN SE LIMITA A AQUELLOS CON ANOMALÍAS CONGÉNITAS MÚLTIPLES O BAJO PESO AL NACER, LA FRECUENCIA SE ELEVA A UN 23 %, DE LOS CUALES LA MITAD ES POR SÍNDROME DE DOWN. ESTO, SIN INCLUIR LOS CASOS DE SÍNDROME X FRÁGIL QUE AHORA SE CREÉ ES TAN COMÚN COMO EL SÍNDROME DE DOWN. EL ANÁLISIS CROMOSÓMICO ES ENTONCES ESENCIAL PARA CUALQUIER NIÑO CON RETRASO MENTAL DE ETIOLOGÍA INCIERTA, PARTICULARMENTE SI ES ACOMPAÑADO POR CARACTERES DISMÓRFICOS, ANORMALIDADES CONGÉNITAS Y/O BAJO PESO AL NACER (14).

LA FRECUENCIA ESTIMADA PARA EL SÍNDROME DE DOWN ES DE 1 POR 660 RECIENTES NACIDOS, DE LOS CUALES EL 94 % ES POR TRISOMÍA REGULAR, EL 2.4 % POR MOSAICO Y EL 3.3 % POR TRANSLOCACIONES ENTRE CROMOSOMAS ACROCÉNTRICOS. LA TRISOMÍA 13 TIENE UNA INCIDENCIA DE APROXIMADAMENTE 1 POR 5000 Y LA TRISOMÍA 18 O SÍNDROME

DE EDWARDS DE APROXIMADAMENTE 0,3 POR 1000. PARA EL SÍNDROME DE KLINEFELTER SE CALCULA EN 1 EN 500 VARONES. LA FRECUENCIA PARA EL SÍNDROME DE TURNER ES DE 1 EN 5000 RECIEN NACIDAS CROMATIN-NEGATIVAS PRESUMIBLEMENTE XO (14).

LA CONSTITUCIÓN CROMOSÓMICA HUMANA NORMAL ES DE 46 CROMOSOMAS (23 PARES) UNO DE CADA PAR, DE LA MADRE VIA EL ÓVULO Y DEL PADRE VIA EL ESPERMATOZOIDE. LOS 23 PARES INCLUYEN 22 PARES DE AUTOSOMAS QUE SE NUMERAN SEGÚN SU TAMAÑO DEL 1 AL 22; EL OTRO PAR ES EL JUEGO DE CROMOSOMAS SEXUALES DENOMINADOS X Y Y. PARA SU ANÁLISIS, MICROFOTOGRAFÍAS DE LOS CROMOSOMAS SE ORDENAN POR PARES DE ACUERDO A SU TAMAÑO, POSICIÓN DEL CENTRÓMERO Y PATRÓN DE BANDEO.

ALTERACIONES CROMOSÓMICAS

UNA CONSTITUCIÓN CROMOSÓMICA ANORMAL PUEDE HEREDARSE O TENER SU ORIGEN ANTES DE LA CONCEPCIÓN EN UN GAMETO PARENTAL. Y PUEDE TAMBIÉN SER EL RESULTADO DE UN ERROR EN LA SEPARACIÓN CROMOSÓMICA DURANTE UNA DIVISIÓN CELULAR EMBRIONARIA TEMPRANA. AUNQUE SE SABE DE AGENTES QUE INDUCEN ROMPIMIENTOS CROMOSÓMICOS - RADIACIONES IONIZANTES, DROGAS QUIMIOTERAPÉUTICAS-, SE PIENSA QUE TIENEN UN POTENCIAL PARA PRODUCIR GAMETOS CROMOSÓMICAMENTE ANORMALES. LA DETERMINACIÓN DE LA CAUSA DE CUALQUIER ABERRACIÓN CROMOSÓMICA PARTICULAR ES GENERALMENTE IMPOSIBLE.

TIPOS DE ALTERACIONES

LOS TRASTORNOS CROMOSÓMICOS SE PUEDEN CLASIFICAR DE ACUERDO AL TIPO DE CAMBIO CROMOSÓMICO Y EL NÚMERO CROMOSÓMICO

INVOLUCRADO EN LA ANORMALIDAD. PARA ESCRIBIR EL CARIOTIPO DE UN INDIVIDUO SE UTILIZA UNA FÓRMULA ESTANDARIZADA INTERNACIONALMENTE.

LAS ABERRACIONES CROMOSÓMICAS HEREDABLES SE PUEDEN TRANSMITIR EN FORMA BALANCEADA O NO BALANCEADA DE UNA GENERACIÓN A OTRA. COMO REGLA, ESTA TRANSMISIÓN NO SIGUE UNA FORMA MENDELIANA DE HERENCIA Y LOS RIESGOS DE RECURRENCIA SE BASAN EN DATOS EMPÍRICOS (14).

ALTERACIONES NUMERICAS Y ESTRUCTURALES

LAS ALTERACIONES NUMÉRICAS PUEDEN SER DE DOS TIPOS: EUPLOIDIAS Y ANEUPLOIDIAS. LAS EUPLOIDIAS SON CUANDO LA ALTERACIÓN EN EL NÚMERO ES UN MULTIPLO DE $n=23$ Y ANEUPLOIDIAS CUANDO EL NÚMERO NO ES MULTIPLO DE $n=23$.

ENTRE LAS EUPLOIDIAS TENEMOS:

TRIPLOIDIA: CUANDO SE PRESENTAN TRES COPIAS DE CADA CROMOSOMA EN VEZ DE LAS DOS COPIAS NORMALES. PUEDE RESULTAR POR FALLA EN LA DISYUNCIÓN DURANTE LA MEIÓISIS, RESULTANDO EN UN GAMETO DIPLOIDE EN LUGAR DE UNO HAPLOIDE O DE LA FERTILIZACIÓN DE UN ÓVULO POR DOS ESPERMATOZOIDES.

TETRAPLOIDIA: CUANDO SE PRESENTAN CUATRO COPIAS DE CADA CROMOSOMA; APARENTEMENTE OCURRE POR UNA FALLA DE LA DIVISIÓN MITÓTICA EN EL HUEVO ORIGINALMENTE FERTILIZADO NORMAL CROMOSÓMICAMENTE.

AMBAS ANORMALIDADES SON EXTREMADAMENTE RARAS EN NIÑOS NACIDOS VIVOS Y SON INCOMPATIBLES CON LA VIDA DESPUÉS DEL PERIODO NEONATAL. EN AMBOS CASOS LOS CROMOSOMAS SON APARENTEMENTE NORMALES Y EL RIESGO DE RECURRENCIA NO SE ESPERA QUE SE ELEVE.

ENTRE LAS ANEUPLOIDIAS TENEMOS:

MONOSOMÍA: CUANDO SOLO HAY UNA COPIA DE UN CROMOSOMA PARTICULAR.

TRISOMÍA: CUANDO SE PRESENTAN TRES COPIAS DE UN CROMOSOMA PARTICULAR.

AMBAS PUEDEN SER REGULARES O MOSAICOS. EN LOS MOSAICOS ALGUNAS CÉLULAS PRESENTAN LA ANORMALIDAD Y OTRAS NO, ES DECIR, EXISTEN DOS O MÁS LINEAS CELULARES.

LA TRISOMÍA REGULAR RESULTA DE UNA SEGREGACIÓN ANORMAL EN LA MEIOSIS DEJANDO A UN GAMETO CON UN CROMOSOMA EXTRA. ESTO PUEDE SER DE ORIGEN PATERNO O MATERNO. LAS EVIDENCIAS SUGIEREN QUE PARA EL SÍNDROME DE DOWN ES MATERNA EN UN 75 % DE LOS CASOS LAS MONOSOMÍAS TAMBIÉN PUEDEN RESULTAR POR LA MISMA ANORMALIDAD EN LA MEIOSIS, PERO LAS CONCEPCIONES CON ESTA CONDICIÓN GENERALMENTE SE ABORTAN EN EL PRIMER TRIMESTRE DEL EMBARAZO, CON EXCEPCIÓN DE LA MONOSOMÍA X (14).

ALTERACIONES ESTRUCTURALES

LOS REARREGLOS CROMOSÓMICOS CONDUCE A DELECCIONES PARCIALES O DUPLICACIONES DE UNO O MÁS CROMOSOMAS.

DELECIÓN: PÉRDIDA DE UNA PORCIÓN DE UN CROMOSOMA (A VECES LLAMADA MONOSOMÍA PARCIAL).

DUPLICACIÓN: UNA PORCIÓN DE UN CROMOSOMA EXTRA (A VECES LLAMADA TRISOMÍA PARCIAL).

TRANSLOCACIÓN: TRANSFERENCIA DE UN SEGMENTO DE CROMOSOMA A OTRO O DE UN CROMOSOMA COMPLETO A OTRO.

INVERSIÓN: REARREGLO CROMOSÓMICO DONDE UNA PORCIÓN ROTA SE INSERTA EN DIRECCIÓN CONTRARIA.

CROMOSOMA EN ANILLO: RUPTURA DE AMBOS EXTREMOS DE UN CROMOSOMA RESULTANDO LA FUSIÓN DE LOS DOS EXTREMOS ROTOS PARA FORMAR UN ANILLO.

LOS REARREGLOS CROMOSÓMICOS, INICIALMENTE RESULTAN DE ROMPIMIENTOS QUE NO SON ADECUADAMENTE REPARADOS. LAS TRANSLOCACIONES E INVERSIONES PUEDEN PORTARSE EN FORMA BALANCEADA, DONDE NO HAY PÉRDIDA NI GANANCIA DE MATERIAL, PERO SE HA REARREGLADO. LOS INDIVIDUOS PORTADORES DE UN REARREGLO BALANCEADO SERÁN FENOTÍPICAMENTE NORMALES, SIN EMBARGO, EN LA GAMETOGÉNESIS TIENEN EL RIESGO DE PRODUCIR GAMETOS CON CONSTITUCIONES CROMOSÓMICAS DESBALANCEADAS. PUEDEN PRODUCIR GAMETOS QUE PUEDEN CONDUCIR A DESCENDENCIA CROMOSÓMICAMENTE NORMAL O PORTADORES BALANCEADOS COMO ELLOS MISMOS.

LOS REARREGLOS CROMOSÓMICOS DESBALANCEADOS RESULTARÁN EN DELECCIONES PARCIALES Y DUPLICACIONES DEL MATERIAL CROMOSÓMICO, QUE PUEDE PRODUCIR MALFORMACIONES CONGÉNITAS Y RETRASO MEN-

TAL EN LOS RECIEN NACIDOS VIVOS O PROVOCAR ABORTOS O QUE NAZCA MUERTO EL PRODUCTO (14).

CUALQUIER CROMOSOMA SE PUEDE INVOLUCRAR EN UN REARREGLO Y LOS ROMPIMIENTOS PUEDEN SER EN CUALQUIER PARTE DEL CROMOSOMA. AUNQUE EN GENERAL LOS ROMPIMIENTOS PUEDEN OCURRIR AL AZAR, HAY ALGUNOS REARREGLOS QUE SON MÁS COMUNES QUE OTROS. ALGUNAS DELECCIONES Y DUPLICACIONES SE HAN DESCRITO FRECUENTEMENTE EN ALGÓN SÍNDROME QUE SE PUEDE DECIR ESTÁ ASOCIADO CON UN CAMBIO CROMOSÓMICO, POR EJEMPLO 5p⁻ O SÍNDROME DE CRI-DU-CHAT Y LAS TRANSLOCACIONES EN EL SÍNDROME DE DOWN.

RECIENTEMENTE ALGUNAS DELECCIONES (DEL) SOLO DETECTABLES CON LAS TÉCNICAS DE ALTA RESOLUCIÓN, SE HAN ENCONTRADO EN PACIENTES CON RETINOBLASTOMA UNA DEL (13)(q14); EN EL SÍNDROME DE PRADER-WILLI UNA DEL (11)(p13). PROBABLEMENTE MUCHAS MÁS ASOCIACIONES SERÁN DESCUBIERTAS.

CUANDO SE DETECTA UNA ANORMALIDAD CROMOSÓMICA EN UN NIÑO SE DEBEN ESTUDIAR LOS CROMOSOMAS PATERNOS PARA DETERMINAR SI SON PORTADORES DE ALGÓN REARREGLO BALANCEADO. ALREDEDOR DE LA MITAD DE LAS VECES, EL CAMBIO CROMOSÓMICO SE ENCUENTRA EN ALGUNO DE LOS PADRES. SI LOS PADRES TIENEN CARIOTIPO NORMAL, ENTONCES SE DICE QUE EL REARREGLO APARECIÓ DE NOVO. EL DIAGNÓSTICO PRENATAL PUEDE DETECTAR CUALQUIER DESCENDIENTE DESBALANCEADO QUE SOBREVIVA HASTA EL MOMENTO DEL ESTUDIO.

CUANDO SE ENCUENTRA QUE UN PADRE ES PORTADOR DE UNA TRANSLOCACIÓN BALANCEADA O INVERSIÓN, OTRO MIEMBRO DE LA FAMILIA FENOTÍPICAMENTE NORMAL PUEDE PORTAR EL MISMO REARREGLO CRO-

MOSÓMICO Y ESTAR EN EL MISMO RIESGO DE TENER DESCENDENCIA CON UN DEFECTO CROMOSÓMICO DESBALANCEADO. LOS ESTUDIOS CROMOSÓMICOS DE PADRES PORTADORES, HERMANOS E HIJOS INAFECTADOS PUEDE REVELAR QUE TAN EXTENDIDA ESTÁ LA ABERRACIÓN EN LA FAMILIA

SITIOS FRAGILES

EN ALGUNOS INDIVIDUOS SE HAN VISTO FRECUENTES ROMPIMIENTOS EN UNA REGIÓN CROMOSÓMICA PARTICULAR. TALES SITIOS FRÁGILES SE HAN DESCRITO EN VARIOS CROMOSOMAS, FRECUENTEMENTE SIN NINGUNA CONSECUENCIA CLÍNICA APARENTE. SIN EMBARGO, UN SITIO FRÁGIL VISTO COMO UNA CONSTRICCIÓN DE LOS BRAZOS LARGOS DEL CROMOSOMA X EN Q27 A Q28 ESTÁ ASOCIADO CON EL SÍNDROME DEL X FRÁGIL QUE SE CARACTERIZA POR RETRASO MENTAL MODERADO. ESTA PARECE SER UNA ANOMALÍA RELATIVAMENTE COMÚN ESTIMADA EN 1 POR 2000 VARONES.

EL SÍNDROME DEL X FRÁGIL SE HEREDA EN FORMA RECESIVA LIGADA AL X, SIENDO PASADO EL CROMOSOMA X CON EL SITIO FRÁGIL POR UNA PORTADORA FEMENINA. EL RIESGO ES DE 50 % PARA HIJOS DE UNA MUJER PORTADORA DE ESTAR AFECTADOS Y PARA LAS HIJAS DE SER PORTADORAS. SI EL HOMBRE SE REPRODUCE, TODOS SUS HIJOS SON NORMALES Y TODAS SUS HIJAS SERÁN PORTADORAS

SINDROMES ASOCIADOS CON ROMPIMIENTOS CROMOSOMICOS ESPONTANEOS

UNA TASA MUCHO MÁS ALTA DE LA NORMAL DE ROMPIMIENTOS CROMOSÓMICOS SE ENCUENTRA EN CULTIVOS DE PACIENTES CON CIERTAS ENFERMEDADES QUE SE HEREDAN EN FORMA RECESIVA, QUE FRECUENTEMENTE ESTÁN ASOCIADAS CON FALLAS EN EL CRECIMIENTO, ANOMALÍAS CONGÉNITAS, DEFICIENCIAS INMUNOLÓGICAS Y ELEVADAS TASAS DE CANCER.

ESTAS INCLUYEN: LA ANEMIA DE FANCONI, LA ATAXIA TELANGIECTASIA, EL SÍNDROME DE BLOOM Y EL XERODERMA PIGMENTOSUM.

LA ATAXIA TELANGIECTASIA ES UN PADECIMIENTO POCO FRECUENTE QUE PRESENTA UN GRAN NÚMERO DE MANIFESTACIONES FENOTÍPICAS INCLUYENDO DEGENERACIÓN PROGRESIVA DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL, DEFICIENCIA INMUNOLÓGICA, HIPERSENSIBILIDAD A LAS RADIACIONES IONIZANTES Y UN ELEVADO RIESGO DE DESARROLLAR ENFERMEDADES MALIGNAS, ASI COMO INESTABILIDAD CROMOSÓMICA. EN LOS ESTUDIOS CROMOSÓMICOS DE ESTOS PACIENTES SE HA OBSERVADO MAYOR SENSIBILIDAD A LOS AGENTES MUTAGÉNICOS, LA CUAL SE EXPRESA POR UNA MAYOR INCIDENCIA DE ROMPIMIENTOS Y REARREGLOS CROMOSÓMICOS DEL TIPO DE LOS CROMOSOMAS DICÉNTRICOS Y ESTRUCTURAS CUADRIRRADIALES. LOS PUNTOS DE ROMPIMIENTO Y REUNIÓN NO PARECEN OCURRIR AL AZAR YA QUE INVOLUCRAN PREFERENTEMENTE A CROMOSOMAS DE LOS GRUPOS B, D Y E (42). SE HA POSTULADO QUE EN ESTE PADECIMIENTO PUEDE HABER UN DEFECTO EN LA REPARACIÓN DEL ADN (44, 56, 62).

DIAGNOSTICO PRENATAL

EL DIAGNÓSTICO PRENATAL ES FACTIBLE PARA DETECTAR ANORMALIDADES CROMOSÓMICAS VIA EL ESTUDIO CITOGÉNÉTICO DE CÉLULAS FETALES. LAS CÉLULAS FETALES SE OBTIENEN POR AMNIOCENTÉISIS ENTRE LAS SEMANAS 16 Y 18 DE GESTACIÓN PARA SU ANÁLISIS. LA MUESTRA DE VELLOSIDADES CORIÓNICAS EN CUANTO SE IMPLANTE COMO TÉCNICA DE RUTINA PERMITIRÁ ESTUDIOS EN EL PRIMER TRIMESTRE DEL EMBARAZO.

COMO TODOS LOS PROCEDIMIENTOS MÉDICOS, EL DIAGNÓSTICO PRENATAL TIENE RIESGOS Y LIMITACIONES QUE DEPENDEN DE LA TÉCNICA

CA ESPECÍFICA UTILIZADA Y DEBEN SER TOTALMENTE EXPLICADOS EN CONSEJO (GENÉTICO) (15).

EL DIAGNÓSTICO PRENATAL ESTÁ INDICADO EN SITUACIONES TALES COMO: EDAD MATERNA AVANZADA, PRODUCTO PREVIO CON ALGUNA ANORMALIDAD CROMOSÓMICA, PADRE CON ALGUNA ANOMALÍA CROMOSÓMICA CONOCIDA, PRODUCTO ANTERIOR CON OTRA ENFERMEDAD GENÉTICA O METABÓLICA, PADRES PORTADORES O POSIBLES PORTADORES, HISTORIA FAMILIAR DE DEFECTOS DEL TUBO NEURAL, ABORTOS MÚLTIPLES, PRODUCTO ANTERIOR CON ANOMALÍAS MÚLTIPLES NO DIAGNOSTICADAS, AMPLIA HISTORIA FAMILIAR DE NO DISYUNCIÓN.

CUALQUIER ANOMALÍA CROMOSÓMICA CONOCIDA SE PUEDE DEMOSTRAR POR EL ANÁLISIS CITOGENÉTICO DE CÉLULAS FETALES CULTIVADAS. CULTIVADAS Y TEÑIDAS CON UNA VARIEDAD DE MÉTODOS DE RECIENTE DESARROLLO QUE PERMITEN UNA MEJOR CARACTERIZACIÓN DE CADA CROMOSOMA O ANORMALIDAD ESPECÍFICA, EL COMPLEMENTO CROMOSÓMICO FETAL REVELARÁ: LA PRESENCIA DE UN NÚMERO ANORMAL DE CROMOSOMAS, DEFECTOS ESTRUCTURALES O ABERRACIONES FUNCIONALES QUE PODRÍAN SIGNIFICAR ANORMALIDAD CLÍNICA. EL SEXO FETAL SE OBTIENE INCIDENTALMENTE DEL CARIOTIPO, PERO PUEDE LLEGAR A SER IMPORTANTE CUANDO EL DIAGNÓSTICO PRENATAL ES INDICADO POR ALGUNA ENFERMEDAD LEGADA AL X (15).

EN EL ATLAS DE ENFERMEDADES CROMOSÓMICAS PUBLICADO POR DE GROUCHY Y TURLEAU EN 1977, HABÍA DESCRITAS 60 ALTERACIONES CROMOSÓMICAS Y NO SE HABÍAN DESCRITO ALTERACIONES DE LOS CROMOSOMAS 2, 16 Y 17. EN LA EDICIÓN DE 1985, SE DESCRIBEN 81 ALTERACIONES Y YA VIENEN REPORTES DE ALTERACIONES EN LOS CROMOSOMAS 2, 16 Y 17. EN 8 AÑOS SE ENCONTRARON 21 ALTERACIONES CROMOSÓMICAS

NUEVAS ASOCIADAS A PATOLOGÍAS.

RETRASO MENTAL

EL RETRASO MENTAL ES UNA PATOLOGÍA QUE FRECUENTEMENTE ACOMPAÑA A LAS ALTERACIONES CROMOSÓMICAS. AUNQUE LA ETIOLOGÍA DEL RETRASO MENTAL EN LA MAYORÍA DE LOS INDIVIDUOS PERMANECE AÚN DESCONOCIDA, MUCHAS CAUSAS DEL RETRASO MENTAL SON AHORA YA CONOCIDAS Y LAS NUEVAS TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO PROMETEN IDENTIFICAR OTRAS. EL RETRASO MENTAL AFECTA DEL 1 AL 3 % DE LA POBLACIÓN TOTAL (13).

LA ETIOLOGÍA DEL RETRASO MENTAL RECORRE LA GAMA DESDE ANORMALIDADES GENÉTICAS BIÉN DEFINIDAS, A CONDICIONES DE ORIGEN PURAMENTE GENÉTICO, E INCLUYEN TRASTORNOS MULTIFACTORIALES QUE PUEDEN SER CAUSADOS POR AMBOS COMPONENTES: GENÉTICOS Y AMBIENTALES. LA ETIOLOGÍA GENÉTICA TAMBIÉN PUEDE SER INDIRECTA VIA EL MEDIO AMBIENTE INTRAUTERINO POR EJEMPLO, EN EL RETRASO MENTAL DE NIÑOS BIOQUÍMICAMENTE INAFECTADOS NACIDOS DE MADRES FENILCETONÚRICAS. DESPUÉS DE RECONOCER LAS CAUSAS DEL RETRASO MENTAL, QUEDAN LOS CASOS IDIOPÁTICOS PARA LOS CUALES NO SE HA IDENTIFICADO NINGUNA CAUSA. MUCHOS DE ESOS CASOS EFECTIVAMENTE, TIENEN COMPONENTE GENÉTICO AÚN NO IDENTIFICADO.

EL RETRASO MENTAL SEVERO ES MÁS PROBABLE QUE TENGA UNA ETIOLOGÍA GENÉTICA QUE LAS FORMAS LEVES. SE HA ESTIMADO QUE ALREDEDOR DE UN TERCIO DE LOS CASOS DE RETRASO MENTAL SEVERO SON CLARAMENTE GENÉTICOS Y QUE PROBABLEMENTE LA MITAD DE LOS RESTANTES TAMBIÉN TIENEN COMPONENTES GENÉTICOS. EXCEPTO PARA AQUELLOS MIEMBROS DE LA FAMILIA QUE HAN HEREDADO EL MISMO DÉFICIT, LAS

FAMILIAS DE INDIVIDUOS SEVERAMENTE RETRASADOS, POR LO GENERAL NO ESTÁN INTELECTUALMENTE DETERIORADOS, INDICANDO LA PROBABILIDAD DE UNA SOLA CAUSA MAYOR. EL RETRASO MENTAL LEVE O MODERADO ES FRECUENTE, Y AUNQUE NO SIEMPRE, SE CREÉ QUE TIENE UNA ETIOLOGÍA MULTIFACTORIAL (13).

EN UN ESFUERZO POR ESTABLECER UN DIAGNÓSTICO, SE DEBEN CONSIDERAR TODAS LAS ETIOLOGÍAS, GENÉTICAS Y NO GENÉTICAS. LAS FORMAS GENÉTICAS DE RETRASO MENTAL PUEDEN HEREDARSE EN FORMA AUTOSÓMICA DOMINANTE, AUTOSÓMICA RECESIVA, LIGADA AL X, MULTIFACTORIAL O PUEDE SER CAUSADA POR ABERRACIONES CROMOSÓMICAS. MUCHAS ESTÁN ASOCIADAS CON OTRAS ANOMALÍAS. ALREDEDOR DE 200 DE LOS DEFECTOS AL NACIMIENTO LISTADOS EN EL CURRENT BIRTH DEFECTS COMPENDIUM ESTÁN ASOCIADOS CON RETRASO MENTAL. LOS RIESGOS DE RECURRENCIA DEPENDEN DEL MODO DE HERENCIA.

EL ESTABLECIMIENTO DE UN DIAGNÓSTICO EXACTO Y LOS RIESGOS DE RECURRENCIA SON DE CAPITAL IMPORTANCIA, NO SOLO POR EL CONSEJO SINO PARA SU MANEJO Y REGISTRO, YA QUE ALGUNAS FORMAS DE RETRASO MENTAL PUEDEN AHORA SER EVITADAS O TRATADAS AFORTUNADAMENTE. ENTRE LAS LTRATABLES O POTENCIALMENTE TRATABLES DEFECTOS QUE CAUSAN RETRASO MENTAL, ESTÁN LOS ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO (13). OTRA CAUSA FÁCILMENTE PREVENIBLE ES EL HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO, CUANDO EL TRATAMIENTO HORMONAL SE INICIA PRONTO AL NACIMIENTO.

AUNQUE TODAS LAS FORMAS GENÉTICAS DE RETRASO MENTAL SE ORIGINAN PRENATALMENTE, EL INICIO DE LOS SÍNTOMAS PUEDE SER INDICIO PARA LA CAUSA. ADEMÁS EL RETRASO MENTAL SE PUEDE PRESENTAR CON O SIN OTRAS DISFUNCIONES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

COMO ESPASTICIDAD, HIPOTONÍA, ATAQUES, ETC. SIN OTRAS CAUSAS EVIDENTES O EN UNA ETAPA IMPREDECIBLE DEL DESARROLLO. EL MISMO RETRASO MENTAL PUEDE SER DEBIDO A UNA ENFERMEDAD INFECCIOSA PRE NATAL, LA MANIFESTACIÓN DE HIPOTIROIDISMO Y RETRASO LEVE ASOCIADO CON ALGUNAS ANOMALÍAS DE LOS CROMOSOMAS SEXUALES.

EPILEPSIA

LA EPILEPSIA ES UN TRASTORNO ETIOLOGICAMENTE HETEROGÉNEO QUE AFECTA DEL 1 AL 2 % DE LA POBLACIÓN GENERAL. EL RIESGO ACUMULATIVO PARA CUALQUIER INDIVIDUO DE TENER ATAQUES RECURRENTES AFEBRILES, ESTÁ RELACIONADO CON LA EDAD Y SE ESTIMA QUE ES DEL 1 % A LOS 20 AÑOS, 2 % A LOS 40 Y 3 % A LOS 80, INCLUYENDO ATAQUES ASOCIADOS CON OTROS TRASTORNOS. SE CONSIDERA QUE UNA PERSONA TIENE EPILEPSIA IDIOPÁTICA SOLO SI HA TENIDO DOS O MÁS CRISIS EN AUSENCIA DE FACTORES DESENCADENANTES, TALES COMO FIEBRE, INFECCIÓN, TRAUMATISMO, ENFERMEDAD METABÓLICA O NEUROTOXICA (17).

LAS CRISIS GENERALMENTE SE CLASIFICAN EN DOS TIPOS: A) PARCIALES QUE INCLUYEN SIMPLES Y COMPLEJAS Y B) GENERALIZADAS QUE INCLUYEN AUSENCIAS, MIOCLÓNICAS, ESPASMOS INFANTILES, CLÓNICAS, TÓNICAS, TÓNICO-CLÓNICAS, CRISIS ATÓNICAS Y CRISIS AKINÉTICAS. LOS FACTORES GENÉTICOS JUEGAN UN INNEGABLE PAPEL EN LA PRE DISPOSICIÓN A LOS ATAQUES.

LA EPILEPSIA PUEDE APARECER SOLA O COMO PARTE DE UN SÍNDROME CROMOSÓMICO O MENDELIANO. A PESAR DE QUE MÁS DE 130 RASGOS MENDELIANOS ESTÁN ASOCIADOS CON EPILEPSIA O CRISIS, TOTALIZAN SOLO UNA PEQUEÑA FRACCIÓN DE TODOS LOS TRASTORNOS CONVULSI-

VOS. CUANDO NO SE IDENTIFICA ALGÚN TRASTORNO MENDELIANO O CROMOSÓMICO, LA EPILEPSIA EN GENERAL SE LE CONSIDERA MULTIFACTORIAL, CON RIESGO DE RECURRENCIA PARA LOS DISTINTOS TIPOS DE CRISIS, BASADOS EN DATOS EMPÍRICOS.

LA EDAD Y EL SEXO SON RASGOS IMPORTANTES PARA MODIFICAR LA EXPRESIÓN DE CRISIS EN FAMILIARES. EL RIESGO DE RECURRENCIA ES MAYOR EN LOS HIJOS DE MUJERES EPILÉPTICAS, QUE EN LOS HOM-BRES. EL RIESGO DE RECURRENCIA PARA LOS HERMANOS E HIJOS DE INDIVIDUOS AFECTADOS PARECE SER IGUAL (17).

LA MORTALIDAD ENTRE LOS INDIVIDUOS CON EPILEPSIA SE ESTIMA EN EL DOBLE DE LA POBLACIÓN GENERAL. LAS MUERTES REPENTINAS Y ACCIDENTALES SE OBSERVAN CON ELEVADA FRECUENCIA.

EL EMBARAZO EN UNA EPILÉPTICA TIENE SEVEROS RIESGOS. LOS HIJOS DE UNA EPILÉPTICA SE SABE QUE TIENEN UN ELEVADO RIESGO DE PRESENTAR MALFORMACIONES TALES COMO DEFECTOS DEL CORAZÓN, PALADAR HENDIDO; MUCHOS ANTICONVULSIVOS ESTÁN ASOCIADOS CON TALES EFCTOS. EXISTE CONTROVERSIAS ENTRE SI EL ELEVADO RIESGO PARA MALFORMACIONES CONGÉNITAS SE DEBE SOLO A LOS MEDICAMENTOS O TAMBIÉN A OTROS FACTORES MATERNOS DESCONOCIDOS, TALES COMO UN METABOLISMO ALTERADO O A LA COMBINACIÓN DE AMBOS.

MALFORMACIONES CONGENITAS

LAS MALFORMACIONES CONGÉNITAS SON DEFECTOS ESTRUCTURALES PRIMARIOS QUE PUEDEN AFECTAR CUALQUIER PARTE DEL ORGANISMO Y ACOMPAÑARSE DE OTRAS ALTERACIONES ANATÓMICAS, FUNCIONALES O AMBAS.

LA HERENCIA MENDELIANA ENLISTA A MÁS DE 300 ENFERMEDADES CLÍNICAS QUE CURSAN CON MALFORMACIONES CONGÉNITAS. SIN EMBARGO, CONVIENE ACLARAR QUE NO TODAS LAS CONDICIONADAS POR HERENCIA MENDELIANA, PRODUCEN EFECTOS ESTRUCTURALES SINO QUE LA MAYORÍA SON DE CARACTER METABÓLICO O FUNCIONAL SIN REPERCUTIR EN LA ESTRUCTURA ANATÓMICA, AUNQUE TAMBIÉN HAY UNAS QUE CURSAN CON MALFORMACIONES CONGÉNITAS Y ALTERACIONES FUNCIONALES.

LAS MALFORMACIONES CONGÉNITAS PUEDEN CLASIFICARSE DE VARIAS MANERAS EN BASE A SU: ETIOLOGÍA (CROMOSÓMICA, GÉNICA O AMBIENTAL); MAGNITUD (MAYORES O MENORES); NÚMERO (MÚLTIPLES O ÚNICAS); REGIÓN ANATÓMICA (CARA, MIEMBROS, ETC.); EL SISTEMA AFECTADO (NERVIOSO CENTRAL, OSEO, MUSCULAR, ETC.).

LA INCIDENCIA GENERAL DE MALFORMACIONES CONGÉNITAS EXTERNAS ES DE 2 %, SIN EMBARGO, EN UNA REVISIÓN HECHA POR KENNEDY, DONDE SE COMPARAN LOS DATOS DE VARIOS PAÍSES, FLUCTÚAN DE 0.83 A 4.5 %.(79).

EN 1985 EL ÍNDICE GLOBAL DE MALFORMACIONES CONGÉNITAS, MAYORES O MENORES EN LA CIUDAD DE MÉXICO ERA DE 20.3 POR 1000 NACIMIENTOS, ESTA CIFRA SIGNIFICA QUE SI CALCULAMOS QUE EN EL PAÍS NACEN APROXIMADAMENTE 2.5 MILLONES DE NIÑOS POR AÑO, HABRÁ UNA CIFRA APROXIMADA DE 50 000 MALFORMADOS ANUALMENTE, CONTANDO SOLAMENTE A LOS QUE NACEN VIVOS. ESTE CÁLCULO ES CONSIDERABLE SOBRE TODO SI TOMAMOS EN CUENTA QUE LOS MÉTODOS DE ATENCIÓN MÉDICA MEJORAN DÍA A DÍA Y LOS PACIENTES MALFORMADOS QUE ANTES MORÍAN FRECUENTEMENTE EN LOS PRIMEROS AÑOS O MESES DE VIDA, AHORA LOGRAN ALCANZAR VARIOS AÑOS DE VIDA.

CABE ACLARAR QUE A ESTAS MALFORMACIONES, HAY QUE AGRE-

GAR LAS QUE SE PRESENTAN MUCHO DESPUÉS DEL NACIMIENTO Y QUE TRANSCURREN SILENCIOSAS DURANTE LOS PRIMEROS AÑOS O MESES DE VIDA.

ENTRE LAS MALFORMACIONES CONGÉNITAS MÁS COMUNES ESTÁN LAS EXTERNAS COMO LABIO Y/O PALADAR HENDIDO, POLIDACTILIA, PIE EQUINOVARO, ESTRABISMO, HIPERTELORISMO, TALLA BAJA, MICROTIA, SINDACTILIA, ETC. Y LAS INTERNAS COMO ANENCEFALIA, CARDIOPATÍA NEFROPATÍAS, ASI COMO DAÑO NEUROLÓGICO Y RETRASO MENTAL LAS CUALES FORMAN PARTE DE LOS CUADROS CLÍNICOS DE LA MAYORÍA DE LAS ENFERMEDADES CAUSADAS POR ABERRACIÓN CROMOSÓMICA.

ASI TENEMOS QUE EN EL SÍNDROME DE DOWN, LAS CARDIOPATÍAS SE PRESENTAN EN UN 40 % DE LOS CASOS Y EL RETRASO MENTAL EN UN 100%. EN LA TRISOMÍA 18 LAS PRINCIPALES MALFORMACIONES, QUE SE PRESENTAN EN UN 50 % O MÁS DE LOS PACIENTES SON: HIPOPLASIA DEL TEJIDO MUSCULO-ESQUELETICO, SUBCUTANEO Y ADIPOSO, OCCIPUSIO PROMINENTE, MICROGNATIA, CRIPTORQUIDIA Y CARDIOPATÍAS. TAMBIÉN EN UN PORCENTAJE DEL 50 O MÁS, EN EL SÍNDROME POR TRISOMÍA 13 SE PRESENTAN: POLIDACTILIA, HERNIA, CARDIOPATÍAS EN EL 80 %, LABIO HENDIDO EN EL 60-80 %, MICROFTALMIA, DEFECTO MENTAL SEVERO. EN EL SÍNDROME DE TURNER EL 100 % DE LAS AFECTADAS PRESENTA TALLA BAJA, UN 20 % DEFECTOS CARDIACOS Y EL 90 % PRESENTA DISGENESIA DE OVARIOS (79).

Y ENTRE LAS ALTERACIONES NEUROLÓGICAS Y PSIQUIÁTRICAS, LAS MANIFESTACIONES MÁS FRECUENTES SON LAS RELACIONADAS CON LA CONDUCTA, DONDE SE OBSERVAN TODO TIPO DE ALTERACIONES, SIN EMBARGO, LAS MÁS FRECUENTES SON DATOS COMPATIBLES CON AUTISMO, AUTOMUTILACIÓN (PRINCIPALMENTE MORDEDURA DE MANO) E HIPERACTIVIDAD (70).

OBJETIVOS

DETERMINAR LAS DISTINTAS ALTERACIONES CROMOSÓMICAS QUE SE PRESENTAN EN LOS PACIENTES CON ALTERACIONES NEUROLÓGICAS Y/O PSIQUIÁTRICAS.

CUANTIFICAR LAS ABERRACIONES CROMOSÓMICAS EN UNA POBLACIÓN DE PACIENTES CON ALTERACIONES NEUROLÓGICAS Y/O PSIQUIÁTRICAS

CONOCER LA FRECUENCIA DE LAS DIFERENTES ABERRACIONES CROMOSÓMICAS QUE SE PRESENTAN EN UNA POBLACIÓN DE INDIVIDUOS CON ALTERACIONES NEUROLÓGICAS Y/O PSIQUIÁTRICAS, QUE ASISTEN A LA CONSULTA EXTERNA DEL INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIROLOGÍA.

MATERIAL Y METODOS

EL MATERIAL DE ESTUDIO CONSISTIÓ DE UNA POBLACIÓN DE 110 PACIENTES CON PROBLEMAS NEUROLÓGICOS Y/O PSIQUIÁTRICOS DE LA CONSULTA EXTERNA DEL INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA, LOS CUALES FUERON CANALIZADOS AL DEPARTAMENTO DE GENÉTICA POR LAS DISTINTAS CLÍNICAS DEL HOSPITAL, POR CONSIDERAR LA POSIBLE PRESENCIA DE ALGÚN FACTOR HEREDITARIO. ASÍ COMO UN GRUPO DE 20 SUJETOS SANOS, LOS CUALES SIRVIERON COMO CONTROLES.

DE CADA PACIENTE SE OBTUVO UNA MUESTRA DE 5 ML. DE SANGRE PERIFÉRICA CON JERINGA HEPARINIZADA, POR PUNCIÓN DE LA VENA ANTEROCUBITAL. LA TOMA DE LAS MUESTRAS SE REALIZÓ CON EL MAYOR CUIDADO PARA PRESERVAR LA ESTERILIDAD DE LAS MISMAS; ÉSTA TOMA SE LLEVÓ A CABO EN EL PROPIO DEPARTAMENTO DE GENÉTICA PARA INMEDIATAMENTE PROCEDER A LA SIEMBRA. LO MISMO SE HIZO CON LOS CONTROLES.

CULTIVO DE LINFOCITOS

LAS PREPARACIONES CROMOSÓMICAS SE OBTUVIERON POR LA TÉCNICA DE MOORHEAD MODIFICADA Y LAS BANDAS "G" POR EXPOSICIÓN A TRIPSINA CON LA TÉCNICA DE SUMMER (1971).

SIEMBRA

EN CADA FRASCO DE CULTIVO SE COLOCÓ:
5 ML DE MEDIO DE CULTIVO RPMI 1640

1 ML. DE SUERO FETAL DE BOVINO
0,4 ML. DE FITOHEMAGLUTININA
0.5 ML. DE SANGRE PERIFÉRICA

SE INCUBARON A 37°C LAS SIGUIENTES 72 HORAS, TODOS LOS CULTIVOS SE REALIZARON POR DUPLICADO A FÍN DE TENER EL MATERIAL SUFICIENTE PARA EL ANÁLISIS. TREINTA MINUTOS ANTES DE LA COSECHA SE LES AGREGÓ COLCHICINA PARA UNA CONCENTRACIÓN FINAL DE 0.02 MG/ML.

COSECHA

EL CONTENIDO DE LOS FRASCOS SE PASÓ A TUBOS DE CENTRÍFUGA CÓNICOS DE 10 ML. DEBIDAMENTE ETIQUETADOS.

SE CENTRIFUGARON A 1800 RPM DURANTE 6 MINUTOS.

SE ELIMINÓ EL SOBRENADANTE Y SE RESUSPENDIÓ EL BOTÓN CELULAR EN 8 ML. DE SOLUCIÓN HIPOTÓNICA DE KCL 0.075 M.

SE INCUBARON A 37°C DURANTE 30 MINUTOS.

SE CENTRIFUGARON A 1800 RPM DURANTE 6 MINUTOS.

SE ELIMINÓ EL SOBRENADANTE Y EL BOTÓN CELULAR SE RESUSPENDIÓ EN FIJADOR CARNOY (3:1).

SE DEJARON REPOSAR 20 MINUTOS A TEMPERATURA AMBIENTE.

SE CENTRIFUGARON A 1800 RPM DURANTE 6 MINUTOS.

SE ELIMINÓ EL SOBRENADANTE Y SE LAVARON CON FIJADOR DOS VECES MÁS O HASTA OBTENER UN BOTÓN BLANCO.

DESPUÉS DE ELIMINAR EL SOBRENADANTE DEL ÚLTIMO FIJADOR SE ADICIONARON 0.5 ML. DE FIJADOR NUEVO Y SE PROCEDIÓ A LA ELABORACIÓN DE LAMINILLAS.

LAS LAMINILLAS SE ANALIZARON AL MICROSCOPIO EN CONTRASTE DE FASES, CON UN OBJETIVO 25 X PH 2 PARA OBSERVAR EL CRECI-

MIENTO CELULAR Y LA DISPERSIÓN DE LOS CROMOSOMAS.

PRUEBA DEL X FRAGIL

LA PRUEBA PARA LA DETECCIÓN DEL CROMOSOMA X FRÁGIL DE MANERA GENERAL CONSISTE EN OBTENER EL CRECIMIENTO DE LINFOCITOS EN UN MEDIO DE CULTIVO DEFICIENTE EN ÁCIDO FÓLICO, LO QUE INDUCE A LA MANIFESTACIÓN DE VARIOS SITIOS FRÁGILES, ENTRE ELLOS EL LOCALIZADO EN EL CROMOSOMA X EN Q27-Q28 QUE ES EL QUE ESTÁ ASOCIADO CON LA DEFICIENCIA MENTAL. LA MANIFESTACIÓN DE LOS SITIOS FRÁGILES NO SOLO SE LOGRA CRECIENDO LOS LINFOCITOS EN MEDIO DE CULTIVO DEFICIENTE EN ÁCIDO FÓLICO, YA QUE ÉSTOS TAMBIÉN SE PUEDEN EXPRESAR ADICIONANDO AL MEDIO DE CULTIVO UNA SOLUCIÓN DE METOTREXATE O FLUOROBROMO DEOXIURIDINA; O BIÉN DISMINUYENDOLE LA CONCENTRACIÓN DE SUERO O INCUBANDOLOS DURANTE UN LAPSO MAYOR; EL MEDIO DE CULTIVO SIEMPRE DEBE SER TC 199.

TINCIÓN Y BANDEO CROMOSOMICO

DESDE UN DÍA ANTES SE PUSO A INCUBAR SOLUCIÓN ISOTÓNICA (100 ML.) DE CLORURO DE SODIO AL 0,9 %. A ESTA SOLUCIÓN SE LE AGREGÓ UNA ALICUOTA DE 0,5 ML. DE TRIPSINA. A LAS LAMINILLAS SE LES DIÓ UNA EXPOSICIÓN INICIAL DE 50 SEG., A PARTIR DE LA CUAL SE AUMENTÓ O DISMINUYÓ SEGÚN FUERA NECESARIO.

SE LES DIERON DOS LAVADOS CON SOLUCIÓN ISOTÓNICA DE CLORURO DE SODIO A TEMPERATURA AMBIENTE Y SE TIÑERON CON GIEMSA DURANTE 3-5 MINUTOS.

SE ENJUAGARON CON AGUA DESTILADA, SE SECARON AL AIRE Y

SE OBSERVARON CON INMERSIÓN PARA CHECAR EL BANDEO Y LA TINCIÓN.

ANÁLISIS CITOGÉNÉTICO

EL ANÁLISIS CITOGÉNÉTICO SE REALIZÓ EN 25, 50 O 100 METAFASES DEPENDIENDO DEL DIAGNÓSTICO CLÍNICO PROBABLE.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

ENTRE LOS CRITERIOS DE SELECCIÓN DE METAFASES SE CONSIDERÓ:

- QUE PRESENTARAN BUENA DISPERSIÓN CROMOSÓMICA
- QUE TUVIERAN UN MÍNIMO DE 44 CROMOSOMAS
- QUE PRESENTARAN BUEN PATRÓN DE BANDEO

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

EL ANÁLISIS ESTADÍSTICO SE LLEVÓ A CABO CON LA PRUEBA DE LA "t" PAREADA CUYA FÓRMULA ES

$$t = \frac{\bar{d}}{sd^2/n}$$

DONDE \bar{d} = PROMEDIO DE LAS DIFERENCIAS Y

sd^2 = LA VARIANZA DE LAS DIFERENCIAS

SOLUCIONES Y REACTIVOS UTILIZADOS

MEDIO DE CULTIVO

MEDIO DE CULTIVO RPMI 1640 CON L-GLUTAMINA Y BICARBONATO DE SODIO MARCA IN VITRO.

ANTIBIÓTICOS

A CADA 100 ML. DE MEDIO DE CULTIVO SE LE ADICIONARON 20 MG. DE ESTREPTOMICINA Y 10 000 UI DE PENICILINA.

SOLUCIÓN DE COLCHICINA

SE PREPARA UNA SOLUCIÓN STOCK PESANDO 0.01 GR. DE COLCHICINA Y DISOLVIENDOLA EN 10 ML. DE AGUA DESTILADA. SE TOMA 1 ML. DEL STOCK Y SE AFORA A 100 ML. CON AGUA DESTILADA PARA LA SOLUCIÓN DE TRABAJO QUE SE ESTERILIZA POR FILTRACIÓN.

SOLUCIÓN HIPOTÓNICA

SE PREPARA UNA SOLUCIÓN DE CLORURO DE POTASIO (KCL) 0.075 M LA CUAL SE OBTIENE AL DISOLVER 5.5917 GR. DE KCL EN UN LITRO DE AGUA DESTILADA.

SOLUCIÓN FIJADORA

SE UTILIZÓ UNA SOLUCIÓN DE CARNOY QUE SE PREPARA PONIEN

DO 3 PARTES DE METANOL POR 1 DE ÁCIDO ACÉTICO GLACIAL.

TRIPSINA

SE PREPARA UNA SOLUCIÓN PESANDO 0.5 GR. DE TRIPSINA DIE
CO 1:250 Y DISOLVIENDOLA EN 10 ML. DE AGUA DESTILADA, PARA UNA
CONCENTRACIÓN DEL 5 %. SE DISTRIBUYE EN ALICUOTAS DE 0.5 ML.
QUE SE CONGELAN HASTA EL MOMENTO DE UTILIZARSE.

GIEMSA

EL COLORANTE SE PREPARÓ PONIENDO 2.5 ML. DE SOLUCIÓN A
(KH_2PO_4) 0.3 M, 2.5 ML. DE SOLUCIÓN B (Na_2HPO_4) 0.3 M, 2.5 ML.
DE GIEMSA MERCK Y 42.5 ML DE AGUA DESTILADA EN UN VASO DE KO-
PLIN.

SOLUCION A

LA SOLUCIÓN O BUFFER A SE PREPARA PESANDO 22.65 GR. DE
 KH_2PO_4 Y DISOLVIENDOLO EN 500 ML. DE AGUA DESTILADA.

SOLUCIÓN B

LA SOLUCIÓN O BUFFER B SE PREPARA PESANDO 29.66 GR. DE
 Na_2HPO_4 Y DISOLVIENDOLO EN 500 ML. DE AGUA DESTILADA.

RESULTADOS

DE LOS 110 PACIENTES ESTUDIADOS, 63 CORRESPONDIERON AL SEXO MASCULINO (57 %) Y 47 CORRESPONDIERON AL SEXO FEMENINO (43 %). EL RANGO DE EDAD FLUCTUÓ DESDE 3 MESES HASTA 55 AÑOS.

COMO GRUPO CONTROL SE ESTUDIARON 20 SUJETOS SANOS APARENTEMENTE NORMALES, DE LOS CUALES 10 CORRESPONDIERON AL SEXO MASCULINO (50 %) Y 10 CORRESPONDIERON AL SEXO FEMENINO (50 %). EN ESTE GRUPO CONTROL EL RANGO DE EDAD FLUCTUÓ ENTRE LOS 20 Y LOS 55 AÑOS.

LOS DIAGNÓSTICOS PROBABLES Y/O A DESCARTAR SE ORDENARON EN 6 GRUPOS: ABERRACIÓN CROMOSÓMICA, TRANSMISIÓN MENDELIANA DOMINANTE, TRANSMISIÓN MENDELIANA RECESIVA, TRANSMISIÓN MENDELIANA LIGADA AL CROMOSOMA X, PREDISPOSICIÓN HEREDITARIA Y FINALMENTE EL DENOMINADO OTROS, EL CUAL INCLUYÓ A AQUELLOS QUE NO CAYERON EN LOS ANTES MENCIONADOS. TABLA I.

EN LA TABLA II PUEDE OBSERVARSE COMO EL RETRASO MENTAL COMPRENDIÓ LA MAYOR FRECUENCIA CON UN 31.8 % DEL TOTAL DE LOS PACIENTES, SEGUIDO POR LAS CRISIS CONVULSIVAS CON RETRASO MENTAL QUE CORRESPONDIÓ AL 10 % DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA; LA DISTROFIA MIOTÓNICA ALCANZÓ UN 8.2 %, EL RETRASO PSICOMOTRIZ UN 6.4 %, EL SÍNDROME DE DOWN SE PRESENTÓ EN UN 5.5 % Y TANTO LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER COMO LA TALLA BAJA VS SÍNDROME DE TURNER SE PRESENTARON EN UN 4.5 %, LA EPILEPSIA SE PRESENTÓ EN UN 3.6 %, LA ATAXIA TELANGIECTASIA Y EL SÍNDROME DE KLINEFELTER SE

PRESENTARON EN UN 2.7 %, EL AUTISMO, LA ATAXIA HEREDITARIA, LAS ALTERACIONES SEXUALES Y EL SÍNDROME XYY SE PRESENTARON EN UN 1.8 % Y LOS PADECIMIENTOS RESTANTES SE PRESENTARON SOLO EN UN 0.9 % YA QUE SOLAMENTE SE ESTUDIÓ UN PACIENTE DE CADA UNO DE ELLOS.

LA TABLA III NOS MUESTRA EL RESULTADO DEL ESTUDIO CROMOSÓMICO DE LOS 110 PACIENTES, AQUI SE PUEDE OBSERVAR QUE 102 DE ELLOS, QUE CORRESPONDEN AL 97.2 % DEL TOTAL DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA RESULTARON NORMALES, Y 8 RESULTARON ANORMALES PARA UN 7.3 %. TODOS LOS ANORMALES, EXCEPTO EL DE RETRASO MENTAL, CORRESPONDIERON A PADECIMIENTOS QUE SE MANIFIESTAN POR ABERRACIÓN CROMOSÓMICA.

LOS RESULTADOS ANORMALES FUERON: UN MOSAICO 45XY-G/46XY EN UN PACIENTE CON RETRASO MENTAL; TRES TRISOMÍAS 21 REGULARES Y UN MOSAICO 47XX+21/46XX EN LOS PACIENTES CON SÍNDROME DE DOWN; UNA MONOSOMÍA 45XO Y UN MOSAICO 45XO/46XX EN LAS PACIENTES CON TALLA BAJA VS SÍNDROME DE TURNER Y FINALMENTE UN XYY POSITIVO, ES DECIR, UN PACIENTE CON UN CROMOSOMA Y EXTRA.

LA TABLA IV MUESTRA EL PORCENTAJE DE ABERRACIONES CROMOSÓMICAS NUMÉRICAS Y ESTRUCTURALES ENCONTRADAS EN LOS PACIENTES, LOS CUALES FUERON AGRUPADOS POR DIAGNÓSTICO PROBABLE. COMO PUEDE OBSERVARSE SOLO SE ENLISTAN LOS DIAGNÓSTICOS MÁS CONSPICUOS, ES DECIR, LOS QUE SE PRESENTAN CON MAYOR FRECUENCIA. COMO PUEDE APRECIARSE, EXISTE UN MARCADO PREDOMINIO DE LAS ABERRACIONES ESTRUCTURALES, ENTRE LAS QUE DESTACAN LOS ROMPIMIENTOS, LOS GAPS O BRECHAS, LOS CROMOSOMAS DICÉNTRICOS Y LAS TETRAPLOIDIAS, QUE SE PRESENTAN EN CASI TODOS LOS DIAGNÓSTICOS LISTADOS.

TABLA I Diagnóstico probable de 110 pacientes neurológicos y/o psiquiátricos a los que se les hizo estudio cromosómico en el departamento de Genética del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

| ABERRACION CROMOSOMICA | MODELO MENDELIANO | | | PREDISPOSICION HEREDITARIA | OTROS |
|--|---|--|-------------|---|--|
| | DOMINANTE | RECESIVO | LIGADO AL X | | |
| S. DE DOWN KLINEFELTER SINDROME XYY SINDROME 9p ⁻ TALLA BAJA VS TURNER | ENF. ALZHEIMER DISTROFIA MIOT. S. PRADER-WILLI S. DE MARFAN CRANEO SINOSTO- SIS. | S. DE SECKEL * ATAXIA TEL. * ATAXIA HERED. | S. DE RETT | RETRASO MENTAL EPILEPSIA * CRISIS C/R. M. RETRASO PSICO- MOTRIZ | DEPRESION AUTISMO * S. ALCOHOL F. * DEP/EPILEPSIA * ALT. SEXUALES * PROB. CONDUCTA LENTO APREND. * MALFORM. ESQ. STURGE-WEBER AUTISMO |
| 17.8 % | 17.8 % | 10.7 % | 3.6 % | 14.3 % | 35.7 % |

- * Ataxia Tel = Ataxia telangiectasia
- * Ataxia Hered = Ataxia hereditaria
- * Crisis C/R. M. = Crisis con retraso mental
- * S. Alcohol F = Síndrome alcohólico fetal
- * Dep/Epilepsia = Depresión con epilepsia
- * Alt. sexuales = Alteraciones sexuales
- * Prob. conducta = Problemas de conducta
- * Malform. Esq. = Malformaciones esqueléticas.

TABLA II Diagnóstico probable de 110 pacientes neurológicos y/o psiquiátricos estudiados en el departamento de Genética del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía agrupados por sexo.

| Diagnóstico | Masc. | % | Fem. | % | Total | % |
|--------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|------------|
| Retraso Mental | 19 | 30.15 | 16 | 34 | 35 | 31.8 |
| Crisis conv. C/R.M. | 6 | 9.5 | 5 | 10.6 | 11 | 10 |
| Distrofia Miotónica | 8 | 12.7 | 1 | 2.1 | 9 | 8.2 |
| Retraso Psicomotriz | 4 | 6.3 | 3 | 6.4 | 7 | 6.4 |
| Síndrome de Down | 3 | 4.8 | 3 | 6.4 | 6 | 5.5 |
| Enf. de Alzheimer | 2 | 3.1 | 3 | 6.4 | 5 | 4.5 |
| Talla Baja VS Turner | 0 | 0 | 5 | 10.6 | 5 | 4.5 |
| Epilepsia | 2 | 3.1 | 2 | 4.2 | 4 | 3.6 |
| Ataxia Telangiectasia | 0 | 0 | 3 | 6.4 | 3 | 2.7 |
| S. de Klinefelter | 3 | 4.8 | 0 | 0 | 3 | 2.7 |
| Autismo | 2 | 3.2 | 0 | 0 | 2 | 1.8 |
| Ataxia Hereditaria | 0 | 0 | 2 | 4.2 | 2 | 1.8 |
| Síndrome XYY | 2 | 3.2 | 0 | 0 | 2 | 1.8 |
| Alteraciones Sexuales | 1 | 1.5 | 1 | 2.1 | 2 | 1.8 |
| S. Alcohol Fetal | 0 | 0 | 1 | 2.1 | 1 | 0.9 |
| Cráneo sinostosis | 1 | 1.5 | 0 | 0 | 1 | 0.9 |
| Síndrome de Marfan | 1 | 1.5 | 0 | 0 | 1 | 0.9 |
| Síndrome de Seckel | 1 | 1.5 | 0 | 0 | 1 | 0.9 |
| S. de Prader-Willi | 1 | 1.5 | 0 | 0 | 1 | 0.9 |
| S. de Sturge-Weber | 1 | 1.5 | 0 | 0 | 1 | 0.9 |
| Temblor | 1 | 1.5 | 0 | 0 | 1 | 0.9 |
| Malform. Esqueléticas | 1 | 1.5 | 0 | 0 | 1 | 0.9 |
| Síndrome 9p ⁻ | 1 | 1.5 | 0 | 0 | 1 | 0.9 |
| Depresión/Epilepsia | 0 | 0 | 1 | 2.1 | 1 | 0.9 |
| Problemas de Conducta | 1 | 1.5 | 0 | 0 | 1 | 0.9 |
| Lento Aprendizaje | 1 | 1.5 | 0 | 0 | 1 | 0.9 |
| Síndrome de Rett | 0 | 0 | 1 | 2.1 | 1 | 0.9 |
| Distrofia Muscular | 1 | 1.5 | 0 | 0 | 1 | 0.9 |
| TOTAL | 63 | 57 | 47 | 43 | 110 | 100 |

TABLA III Resultado del estudio cromosómico (normales y anormales) de 110 pacientes neurológicos y/o psiquiátricos estudiados en el Departamento de Genética del INSN.

| Diagnóstico Probable | # casos | Normales | % | Anormales | % |
|--------------------------|------------|------------|-------------|-----------|------------|
| Retraso mental | 35 | 34 | 97.1 | 1* | 2.9 |
| Crisis conv. C/R.M. | 11 | 11 | 100 | 0 | 0 |
| Distrofia Miotónica | 9 | 9 | 100 | 0 | 0 |
| Retraso Psicomotriz | 7 | 7 | 100 | 0 | 0 |
| Síndrome de Down | 6 | 2 | 33.3 | 4** | 66.6 |
| Enf. de Alzheimer | 5 | 5 | 100 | 0 | 0 |
| Talla Baja VS Turner | 5 | 3 | 60 | 2*** | 40 |
| Epilepsia | 4 | 4 | 100 | 0 | 0 |
| Ataxia Telangiectasia | 3 | 3 | 100 | 0 | 0 |
| S. de Klinefelter | 3 | 3 | 100 | 0 | 0 |
| Autismo | 2 | 2 | 100 | 0 | 0 |
| Ataxia Hereditaria | 2 | 2 | 100 | 0 | 0 |
| Síndrome XYY | 2 | 1 | 50 | 1**** | 50 |
| Alteraciones Sexuales | 2 | 2 | 100 | 0 | 0 |
| S. Alcohol Fetal | 1 | 1 | 100 | 0 | 0 |
| Cráneo sinostosis | 1 | 1 | 100 | 0 | 0 |
| Síndrome de Marfan | 1 | 1 | 100 | 0 | 0 |
| Síndrome de Sockel | 1 | 1 | 100 | 0 | 0 |
| Síndrome de Prader-Willi | 1 | 1 | 100 | 0 | 0 |
| Síndrome de Sturge-Weber | 1 | 1 | 100 | 0 | 0 |
| Tenblor | 1 | 1 | 100 | 0 | 0 |
| Malform. Esqueléticas | 1 | 1 | 100 | 0 | 0 |
| Síndrome 9p- | 1 | 1 | 100 | 0 | 0 |
| Depresión/Epilepsia | 1 | 1 | 100 | 0 | 0 |
| Problemas de conducta | 1 | 1 | 100 | 0 | 0 |
| Lento Aprendizaje | 1 | 1 | 100 | 0 | 0 |
| Síndrome de Rett | 1 | 1 | 100 | 0 | 0 |
| Distonía muscular | 1 | 1 | 100 | 0 | 0 |
| TOTAL | 110 | 102 | 92.7 | 8 | 7.3 |

* Un mosaico 45XY-G/46XY ** 3 trisomías regulares y un mosaico

*** Una monosomía 45X0 y un mosaico 45X0/46XX **** Un XYY positivo.

TABLA IV Frecuencia (%) de aberraciones cromosómicas de los pacientes, agrupados por diagnóstico probable. Sólo los más representativos.

| Diagnóstico | # casos | Polim | Romp | Gaps | Trans | Dicen | Fragm | Tetra | Triplo | Anillo | Radial | Endored | Delec | S. Frágil |
|---------------|---------|-------|------|------|-------|-------|-------|-------|--------|--------|--------|---------|-------|-----------|
| Ret. Mental | 35 | 14.2 | 62.8 | 28.5 | 5.7 | 42.6 | 14.2 | 31.4 | 14.2 | 0 | 0 | 11.4 | 2.8 | 20 |
| Distr Miot. | 9 | 0 | 44.4 | 22.2 | 0 | 22.2 | 11.1 | 33.3 | 11.1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Crisis C/RM | 11 | 0 | 0 | 18.1 | 0 | 0 | 9 | 18.1 | 9 | 0 | 0 | 0 | 9 | 0 |
| Epilepsia | 4 | 0 | 0 | 25 | 0 | 0 | 50 | 25 | 0 | 0 | 25 | 25 | 0 | 0 |
| Autismo | 2 | 0 | 100 | 0 | 0 | 100 | 0 | 50 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 50 |
| S. de Down | 6 | 0 | 33.3 | 16.6 | 0 | 0 | 0 | 50 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 16.6 |
| E. Alzheimer | 5 | 0 | 20 | 20 | 0 | 60 | 0 | 80 | 40 | 0 | 0 | 20 | 20 | 0 |
| Klinefelter | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 33.3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| T.B.VS Turner | 5 | 0 | 20 | 40 | 0 | 20 | 0 | 40 | 20 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Ataxia Tel. | 3 | 0 | 66.6 | 0 | 0 | 100 | 66.6 | 0 | 0 | 33.3 | 33.3 | 66.6 | 0 | 0 |

Polim = Polimorfismo; Romp = Rompimiento; Gaps = Brechas; Trans = Translocaciones; Dicen = Dicéntricos; Fragn = Fragmento acéntrico; Tetra = Tetraploidia; Triplo = Triploidia; Anillo = Cromosoma en anillo; Radial = Estructura tri o cuadriradial; Endored = Endoreduplicación; Delec = Delección; S. Frágil = Sitio Frágil; Ret. mental = Retraso mental; Distr Miot. = Distrofia miotónica; Crisis C/RM = Crisis con retraso mental; Ataxia Tel. = Ataxia Telangiectasia. T.B. VS Turner = Talla baja VS Síndrome de Turner.

EN LA TABLA V SE MUESTRA EL NÚMERO TOTAL DE MITOSIS ANALIZADAS Y LA FRECUENCIA DE ABERRACIONES CROMOSÓMICAS NUMÉRICAS Y ESTRUCTURALES OBSERVADAS EN LOS 110 PACIENTES ESTUDIADOS, LOS CUALES FUERON AGRUPADOS POR DIAGNÓSTICO. COMO PUEDE OBSERVARSE, LAS ABERRACIONES CROMOSÓMICAS ESTRUCTURALES SE PRESENTAN EN CASI UN 500 % MÁS QUE LAS NUMÉRICAS, YA QUE ESTRUCTURALES SE ENCONTRARON 315 POR SOLO 67 DE LAS NUMÉRICAS. AQUI HAY QUE SEÑALAR TAMBIÉN LA GRAN CANTIDAD DE MITOSIS ANALIZADAS EN LOS PACIENTES CON RETRASO MENTAL, YA QUE ES CASI EL 50 % DEL TOTAL DE MITOSIS ANALIZADAS.

COMO CONTROL SE ESTUDIÓ UN GRUPO DE 20 INDIVIDUOS SANOS CUYAS EDADES FLUCTUARON EN UN RANGO DE 20 A 55 AÑOS. 50 % FUERON DEL SEXO MASCULINO Y 50 % DEL SEXO FEMENINO COMO PUEDE OBSERVARSE EN LA TABLA VI, DONDE TAMBIÉN SE MUESTRA LA FRECUENCIA DE ABERRACIONES CROMOSÓMICAS NUMÉRICAS Y ESTRUCTURALES Y QUE AL IGUAL QUE EN LOS PACIENTES SE PRESENTA UNA GRAN DIFERENCIA ENTRE AMBOS TIPOS DE ABERRACIONES.

LA TABLA VII MUESTRA EL NÚMERO DE MITOSIS ANALIZADAS PARA CADA CONTROL, ASI COMO EL PORCENTAJE DE CADA UNA DE LAS ABERRACIONES ANALIZADAS. COMO SE PUEDE OBSERVAR, LAS ABERRACIONES MÁS FRECUENTES FUERON LOS CROMOSOMAS DICÉNTRICOS Y LOS ROMPIMIENTOS.

EN LA TABLA VIII SE MUESTRA LA FRECUENCIA (%) DE ABERRACIONES POR PACIENTE DE LOS DIAGNÓSTICOS Y LAS ABERRACIONES MÁS REPRESENTATIVAS, ENTENDIENDOSE COMO MÁS REPRESENTATIVOS, LOS QUE SE PRESENTAN EN MAYOR CANTIDAD.

TABLA V Total de mitosis analizadas y la frecuencia de aberraciones numéricas y estructurales observadas en 110 pacientes neurológicos y/o psiquiátricos estudiados en el departamento de genética del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

| Diagnóstico probable | Número de Pacientes | Mitosis Analizadas | % | Aberraciones Numéricas | % | Aberraciones Estructurales | % |
|-----------------------|---------------------|--------------------|------------|------------------------|------------|----------------------------|------------|
| Retraso Mental | 35 | 1945 | 47.0 | 21 | 31.3 | 180 | 57.1 |
| Enf. de Alzheimer | 5 | 207 | 5 | 9 | 13.4 | 13 | 4.1 |
| Epilepsia | 4 | 102 | 2.5 | 1 | 1.5 | 8 | 2.6 |
| Talla Baja VS Turner | 5 | 135 | 3.2 | 3 | 4.5 | 7 | 2.2 |
| Síndrome de Down | 6 | 184 | 4.5 | 4 | 5.9 | 8 | 2.6 |
| Distrofia Miotónica | 9 | 209 | 5 | 5 | 7.5 | 9 | 2.9 |
| Crisis C/Ret. Mental | 11 | 297 | 7.2 | 4 | 6 | 6 | 1.9 |
| Ataxia Telangiectasia | 3 | 234 | 5.6 | 0 | 0 | 24 | 7.5 |
| Autismo | 2 | 140 | 3.4 | 3 | 4.5 | 13 | 4.1 |
| S. de Klinefelter | 3 | 85 | 2 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| Otros | 27 | 595 | 14.4 | 17 | 25.4 | 46 | 14.6 |
| TOTAL | 110 | 4143 | 100 | 67 | 100 | 315 | 100 |

TABLA VI FRECUENCIA DE ABERRACIONES CROMOSOMICAS, EDAD Y SEXO DEL GRUPO CONTROL

| CONTROL | EDAD | SEXO | MITOSIS ANALIZADAS | # DE ABERRACIONES | % | ABERRACIONES NUMERICAS | % | ABERRACIONES ESTRUCTURALES | % |
|---------|------|------|-----------------------|----------------------|----|---------------------------|---|-------------------------------|----|
| 1 | 28 | M | 25 | 2 | 8 | 1 | 4 | 1 | 4 |
| 2 | 54 | M | 25 | 9 | 36 | 0 | 0 | 9 | 36 |
| 3 | 20 | M | 25 | 8 | 32 | 0 | 0 | 8 | 32 |
| 4 | 42 | F | 25 | 2 | 8 | 0 | 0 | 2 | 8 |
| 5 | 36 | M | 25 | 3 | 12 | 0 | 0 | 3 | 12 |
| 6 | 22 | M | 25 | 4 | 12 | 1 | 4 | 3 | 12 |
| 7 | 25 | F | 25 | 5 | 20 | 0 | 0 | 5 | 20 |
| 8 | 33 | M | 25 | 4 | 16 | 1 | 4 | 3 | 12 |
| 9 | 29 | F | 25 | 9 | 36 | 0 | 0 | 9 | 36 |
| 10 | 28 | F | 25 | 8 | 32 | 0 | 0 | 8 | 32 |
| 11 | 23 | M | 25 | 1 | 4 | 0 | 0 | 1 | 4 |
| 12 | 35 | M | 25 | 1 | 4 | 0 | 0 | 1 | 4 |
| 13 | 27 | M | 25 | 1 | 4 | 1 | 4 | 0 | 0 |
| 14 | 39 | F | 25 | 4 | 16 | 2 | 8 | 2 | 8 |
| 15 | 28 | M | 25 | 2 | 8 | 1 | 4 | 1 | 4 |
| 16 | 28 | F | 25 | 2 | 8 | 1 | 4 | 1 | 4 |
| 17 | 26 | F | 25 | 2 | 8 | 0 | 0 | 2 | 8 |
| 18 | 25 | F | 25 | 2 | 8 | 1 | 4 | 1 | 4 |
| 19 | 34 | F | 25 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 20 | 41 | F | 25 | 2 | 8 | 0 | 0 | 2 | 8 |

TABLA VII FRECUENCIA DE ABERRACIONES CROMOSOMICAS OBSERVADAS EN EL GRUPO CONTROL

| | CONTROL | MITOSIS | POLIM(%) | ROMP(%) | GAP(%) | DIC(%) | FRAGM(%) | TETRA(%) | TRIPLO(%) | ENDO(%) | DEL(%) | TOTAL(%) |
|----|---------|---------|----------|---------|--------|--------|----------|----------|-----------|---------|--------|----------|
| 1 | 25 | 0 | 0 | 0 | 4 | 0 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 8 |
| 2 | 25 | 0 | 8 | 4 | 16 | 8 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 36 |
| 3 | 25 | 0 | 4 | 8 | 20 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 32 |
| 4 | 25 | 0 | 4 | 0 | 4 | 0 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 12 |
| 5 | 25 | 0 | 4 | 0 | 8 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 12 |
| 6 | 25 | 4 | 4 | 0 | 4 | 0 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 16 |
| 7 | 25 | 0 | 4 | 4 | 12 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 20 |
| 8 | 25 | 0 | 4 | 8 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 16 |
| 9 | 25 | 0 | 12 | 4 | 20 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 36 |
| 10 | 25 | 0 | 4 | 0 | 24 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 28 |
| 11 | 25 | 0 | 0 | 0 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 |
| 12 | 25 | 0 | 0 | 0 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 |
| 13 | 25 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 |
| 14 | 25 | 0 | 8 | 0 | 0 | 0 | 4 | 4 | 0 | 0 | 0 | 16 |
| 15 | 25 | 0 | 0 | 4 | 0 | 0 | 0 | 4 | 0 | 0 | 0 | 8 |
| 16 | 25 | 0 | 4 | 0 | 4 | 0 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 12 |
| 17 | 25 | 0 | 0 | 0 | 4 | 0 | 0 | 0 | 4 | 0 | 0 | 8 |
| 18 | 25 | 0 | 0 | 4 | 0 | 0 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 8 |
| 19 | 25 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 20 | 25 | 0 | 4 | 0 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 8 |

FINALMENTE LA TABLA IX MUESTRA LA FRECUENCIA (%) DE LAS ABERRACIONES CROMOSÓMICAS MÁS REPRESENTATIVAS DE LOS PACIENTES CON RETRASO MENTAL, DISTROFIA MIOTÓNICA, CRISIS CONVULSIVAS CON RETRASO MENTAL Y ENFERMEDAD DE ALZHEIMER COMPARADAS CON EL GRUPO CONTROL. PARA LOS PACIENTES CON RETRASO MENTAL, AL HACER EL ANÁLISIS ESTADÍSTICO SE ENCONTRÓ UNA $P < 0.01$ LA CUAL ES ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVA; PARA LOS PACIENTES CON DISTROFIA MIOTÓNICA SE ENCONTRÓ UNA $P < 0.05$ QUE TAMBIÉN ES ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVA; PARA LOS PACIENTES CON CRISIS CONVULSIVAS CON RETRASO MENTAL SE ENCONTRÓ UNA $P < 0.1$ LA CUAL NO ES ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVA Y FINALMENTE PARA LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD DE ALZHEIMER SE ENCONTRÓ UNA $P < 0.05$ QUE TAMBIÉN ES ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVA.

LA FIGURA 1 MUESTRA UNA METAFASE DE UN PACIENTE CON SÍNDROME XYY EN LA CUAL PUEDE APRECIARSE EL CROMOSOMA Y EXTRA.

LA FIGURA 2 MUESTRA UNA METAFASE DE UN PACIENTE CON RETRASO MENTAL EN LA CUAL SE PUEDE OBSERVAR UN ROMPIMIENTO CROMATÍDICO.

LA FIGURA 3 MUESTRA UNA METAFASE DE UNA PACIENTE CON ATAXIA TELANGIECTASIA EN LA CUAL SE OBSERVA UNA FIGURA CUADRI-RADIAL.

LA FIGURA 4 MUESTRA UNA ENDORREDUPLICACIÓN EN DONDE SE PUEDEN OBSERVAR UN ROMPIMIENTO CROMATÍDICO, UN POLIMORFISMO Y CROMOSOMAS DICÉNTRICOS.

LA FIGURA 5 MUESTRA UNA METAFASE CORRESPONDIENTE A UNA

PACIENTE CON ATAXIA TELANGIECTASIA, EN LA CUAL SE PUEDE APRECIAR UN CROMOSOMA EN ANILLO.

LA FIGURA 6 MUESTRA UNA METAFASE DE UNA PACIENTE CON ATAXIA TELANGIECTASIA EN LA CUAL SE OBSERVAN: UNA FIGURA TRIRRADIAL, FRAGMENTOS ACÉNTRICOS Y UN CROMOSOMA DICÉNTRICO.

TABLA VIII Frecuencia (%) de las aberraciones más frecuentes por paciente de los diagnósticos más representativos.

| Diagnóstico | # casos | Polim | Romp | Gaps | Dicentr | Tetraplo | Endoredupl |
|---------------|---------|-------|------|------|---------|----------|------------|
| Ret. Mental | 35 | 14.2 | 62.8 | 28.5 | 42.8 | 31.4 | 11.4 |
| Distr. Miot | 9 | 0 | 44.4 | 22.2 | 22.2 | 33.3 | 0 |
| Crisis C/RM | 11 | 0 | 0 | 18.1 | 0 | 18.1 | 0 |
| E. Alzheimer | 5 | 0 | 20 | 20 | 60 | 80 | 20 |
| Epilepsia | 4 | 0 | 0 | 25 | 0 | 25 | 25 |
| Autismo | 2 | 0 | 100 | 0 | 100 | 50 | 0 |
| S. de Down | 6 | 0 | 33.3 | 16.6 | 0 | 50 | 0 |
| Klinefelter | 3 | 0 | 0 | 0 | 33.3 | 0 | 0 |
| T.B.VS Turner | 5 | 0 | 20 | 40 | 20 | 40 | 0 |
| Ataxia Tel. | 3 | 0 | 66.6 | 0 | 100 | 0 | 66.6 |

Polim = Polimorfismo; Romp = Rompimiento; Gaps = Brechas; Dicentr = Cromosoma dicéntrico; Tetraplo = Tetraploidia; Endoredupl = Endoreduplicación; Ret. Mental = Retraso mental; Distr. Miot = Distrofia miotónica; Crisis C/RM = Crisis con retraso mental; Ataxia tel = Ataxia telangiectasia.

T.B.VS Turner = Talla baja VS Síndrome de Turner.

TABLA IX FRECUENCIA DE ABERRACIONES CROMOSOMICAS (%) EN PACIENTES Y CONTROLES ESTUDIADOS EN EL DEPARTAMENTO DE GENETICA DEL INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGIA Y NEUROCIRUGIA.

| | # CASOS | POLIM | ROMP | GAPS | DICENTR | TETRAPLOIDIAS | ENDOREDUPLO. |
|----------------|---------|-------|------|------|---------|---------------|--------------|
| RETRASO MENTAL | 35 | 14.2 | 62.8 | 28.5 | 42.8 | 31.4 | 11.4 |
| CONTROLES | 20 | 0.2 | 2.4 | 1.4 | 3 | 1.2 | 0.2 |

Diferencias casos vs controles

t= 4.12 p<0.01

| | # CASOS | POLIM | ROMP | GAPS | DICENTR | TETRAPLOIDIAS | ENDOREDUPLO. |
|-----------------|---------|-------|------|------|---------|---------------|--------------|
| DISTROFIA MIOT. | 9 | 0 | 44.4 | 22.2 | 22.2 | 33.3 | 0 |
| CONTROLES | 20 | 0.2 | 2.4 | 1.4 | 3 | 1.2 | 0.2 |

Diferencias casos vs controles

t= 2.73, p<0.05

TABLA IX CONTINUACION

| | # CASOS | POLIM | ROMP | GAPS | DICENTR | TETRAPLOIDIAS | ENDOREDUPLO. |
|------------------|---------|-------|------|------|---------|---------------|--------------|
| CRISIS CONV/R.M. | 11 | 0 | 0 | 18.1 | 0 | 18.1 | 0 |
| CONTROLES | 20 | 0.2 | 2.4 | 1.4 | 3 | 1.2 | 0.2 |

Diferencias casos vs controles

t= 1.19, p>0.1

| | # CASOS | POLIM | ROMP | GAPS | DICENTR | TETRAPLOIDIAS | ENDOREDUPLO. |
|----------------|---------|-------|------|------|---------|---------------|--------------|
| ENF. ALZHEIMER | 5 | 0 | 20 | 20 | 60 | 80 | 20 |
| CONTROLES | 20 | 0.2 | 2.4 | 1.4 | 3 | 1.2 | 0.2 |

Diferencias casos vs controles

t= 2.64, p<0.05



FIGURA 1 METAFASE CORRESPONDIENTE A UN PACIENTE CON EL SÍNDROME XYY EN LA CUAL PUEDE A PRECIARSE EL CROMOSOMA Y EXTRA.



**FIGURA 2 METAFASE CORRESPONDIENTE A UN PACIENTE
CON RETRASO MENTAL, LA CUAL MUESTRA UN
ROMPIMIENTO CROMATÍDICO.**



FIGURA 3 METAFASE CORRESPONDIENTE A UNA PACIENTE CON ATAXIA TELANGIECTASIA EN LA CUAL SE MUESTRA UNA FIGURA CUADRIRRADIAL.



FIGURA 4 ENDORREDUPLICACIÓN CORRESPONDIENTE A UN PACIENTE CON RETRASO MENTAL EN LA CUAL SE PUEDEN APRECIAR UN ROMPIMIENTO CROMATÍDICO, UN POLIMORFISMO Y CROMOSOMAS DÍCENTRICOS.



**FIGURA 5 METAFASE CORRESPONDIENTE A UNA PACIENTE
CON ATAXIA TELANGIECTASIA EN LA CUAL SE
MUESTRA UN CROMOSOMA EN ANILLO.**



FIGURA 6 METAFASE CORRESPONDIENTE A UNA PACIENTE CON ATAXIA TELANGIECTASIA EN LA CUAL SE PUEDEN APRECIAR: UNA FIGURA TRIRRADIAL, FRAGMENTOS ACÉNTRICOS Y UN CROMOSOMA DICÉNTRICO.

DISCUSION

LA POBLACIÓN QUE ASISTE AL INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA ES FUNDAMENTALMENTE ADULTA Y SOLO EN ALGUNOS CASOS EXCEPCIONALES SON ATENDIDOS MENORES DE EDAD, POR LO QUE LAS ALTERACIONES CROMOSÓMICAS DEL TIPO DE LAS TRISOMÍAS 13 Y 18 DESCRITAS FRECUENTEMENTE EN OTROS ESTUDIOS NO SE OBSERVARON EN ESTA SERIE.

DE LOS RESULTADOS DEL ANÁLISIS CITOGENÉTICO EN ALGUNOS PACIENTES NEUROLÓGICOS FITZGERALD REPORTÓ LA EXISTENCIA DE UN CROMOSOMA ACROCÉNTRICO EXTRA EN ALGUNAS CÉLULAS DE 5 PACIENTES CON DISTROFIA MIOTÓNICA (34), SIN EMBARGO ESTUDIOS POSTERIORES NO LO HAN CONFIRMADO. EN EL PRESENTE ESTUDIO SE ANALIZARON LOS CROMOSOMAS DE 9 PACIENTES AFECTADOS CON EL MISMO PADECIMIENTO Y EN NINGUNO SE ENCONTRÓ DICHA ALTERACIÓN, POR LO QUE NO SE PUEDE APOYAR ESTA DESCRIPCIÓN.

DE UN TOTAL DE 35 PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON RETRASO MENTAL, EL ESTUDIO CROMOSÓMICO SOLO MOSTRÓ UN CAROTIPO ANORMAL A 14 DE ESTOS 35 PACIENTES ADEMÁS SE LES PRACTICÓ LA PRUEBA PARA DESCARTAR EL SÍNDROME DEL X FRÁGIL, YA QUE EN LA LITERATURA SE HA DESCRITO LA PRESENCIA DE UN MARCADOR Xq27 EN INDIVIDUOS CON RETRASO MENTAL DE ETIOLOGÍA DESCONOCIDA (45, 61)

ESTA PRUEBA TAMBIÉN SE EFECTUÓ EN DOS PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON AUTISMO, YA QUE DESDE 1982 BROWN DESCRIBIÓ UNA ASOCIACIÓN ENTRE EL AUTISMO Y EL DENOMINADO SÍNDROME DEL X FRÁGIL.

(19).

COMO YA SE MENCIONÓ EN EL PRESENTE ESTUDIO, EXCEPTO UNO TODOS LOS PACIENTES CON RETRASO MENTAL RESULTARON CON CARIOTIPO NORMAL, INCLUSIVE AQUELLOS A LOS QUE SE LES APLICÓ LA PRUEBA PARA DESCARTAR LA PRESENCIA DEL CROMOSOMA X FRÁGIL, SOLO UN PACIENTE EN QUE SE ANALIZARON 102 MITOSIS SE ENCONTRÓ UN PROBABLE X FRÁGIL, LO CUAL NO ES SUFICIENTE PARA CONSIDERARLO POSITIVO YA QUE PARA ELLO ES NECESARIO CONTABILIZAR AL MENOS 4 CÉLULAS CON DICHA ALTERACIÓN EN 100 METAFASES ANALIZADAS (28).

POR OTRA PARTE CON RESPECTO A OTRO DE LOS PADECIMIENTOS NEUROLÓGICOS QUE PRESENTAN ALGUNOS DE LOS PACIENTES DE ESTE ESTUDIO Y AUNQUE EN LA MAYORÍA DE LOS CASOS LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER SON ESPORÁDICOS (60 %), LA NATURALEZA HEREDITARIA DE LA ENFERMEDAD FUÉ SEÑALADA POR PRIMERA VEZ EN 1932 Y DESDE ENTONCES SE HAN REALIZADO NUMEROSOS ESTUDIOS PARA INVESTIGAR LA FRECUENCIA DE FACTORES HEREDITARIOS (11, 24, 46).

DESDE EL PUNTO DE VISTA CITOGÉNÉTICO EXISTEN REPORTES EN LA LITERATURA (37, 57, 75) DONDE SE INFORMA DE UN INCREMENTO EN LA FRECUENCIA DE ANEUPLOIDIAS INESPECÍFICAS, ES DECIR, QUE PRESENTAN UNA AMPLIA VARIABILIDAD EN LOS CROMOSOMAS INVOLUCRADOS. EN LA PRESENTE SERIE SE LE HIZO ESTUDIO CROMOSÓMICO A 5 PACIENTES CON ESTE PADECIMIENTO, OBSERVANDO TAMBIÉN UNA MAYOR INCIDENCIA DE ANEUPLOIDIAS CON RESPECTO AL GRUPO CONTROL. SIN EMBARGO ALGUNOS AUTORES PIENSAN QUE ESTOS CAMBIOS SON LOS MISMOS QUE SE OBSERVAN EN EL PROCESO DE ENVEJECIMIENTO CON AUSENCIA DE DEMENCIA (57).

CON RESPECTO A OTRA ENFERMEDAD COMO ES LA ATAXIA TELANGIECTASIA QUE ES UN PADECIMIENTO POCO FRECUENTE QUE SE HEREDA EN FORMA AUTOSÓMICA RECESIVA Y QUE PRESENTA DIVERSAS CARACTERÍSTICAS FENOTÍPICAS QUE INCLUYEN DEGENERACIÓN PROGRESIVA DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL, HIPERSENSIBILIDAD A LAS RADIACIONES IONIZANTES, UN ELEVADO RIESGO PARA EL DESARROLLO DE ENFERMEDADES MALIGNAS, ASI COMO INESTABILIDAD CROMOSÓMICA. EN LOS ESTUDIOS CROMOSÓMICOS REALIZADOS A ESTOS PACIENTES SE HA DESCRITO MAYOR SENSIBILIDAD A LOS AGENTES MUTAGÉNICOS, LA QUE SE EXPRESA POR UNA MAYOR INCIDENCIA DE ROMPIMIENTOS CROMOSÓMICOS (59). LOS PUNTOS DE ROMPIMIENTO Y REUNIÓN NO PARECEN SER AL AZAR, YA QUE INVOLUCRAN PREFERENTEMENTE A CROMOSOMAS DE LOS GRUPOS B, D Y E (42).

EN TRES PACIENTES CON ESTE DIAGNÓSTICO PERTENECIENTES A LA POBLACIÓN OBJETO DEL PRESENTE ESTUDIO, SE LES ENCONTRÓ LA MAYORÍA DE LAS ABERRACIONES DESCRITAS ANTERIORMENTE (ROMPIMIENTOS GAPS O BRECHAS, CROMOSOMAS DICÉNTRICOS, ETC.) Y EN UNA DE ELLAS ADEMÁS SE ENCONTRÓ UNA FIGURA TRIRRADIAL, OTRA CUADRIRRADIAL Y UN CROMOSOMA EN ANILLO. SIN EMBARGO, Y DEBIDO A QUE LOS PACIENTES CON ATAXIA TELANGIECTASIA EXHIBEN UNA SINTOMATOLOGÍA TAN VARIADA QUE PARECE DIFÍCIL SEA ORIGINADA POR UNA SIMPLE MUTACIÓN AUTOSÓMICA RECESIVA. SIN EMBARGO LAS DIFERENTES MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE ESTE PADECIMIENTO SON INTERDEPENDIENTES Y FINALMENTE ÉSTAS PUDIERAN SER DEBIDAS A UN DEFECTO EN LA REPARACIÓN DEL ADN (44).

ESTOS RESULTADOS NOS HACEN PENSAR QUE EN TODO PACIENTE CON RETRASO MENTAL Y/O MALFORMACIONES CONGÉNITAS ESTÁ INDICADO HACER EL ESTUDIO CROMOSÓMICO. EN ESTA SERIE SE TUVO UN DIAGNÓSTICO INICIAL DE RETRASO MENTAL, CONVULSIONES Y/O MALFORMACIONES

EN 55 PACIENTES, DE LOS CUALES TODOS PRESENTARON ALTERACIONES NUMÉRICAS (100 %), SIENDO LA GRAN MAYORÍA ANEUPLOIDIAS INESPECÍFICAS, TETRAPLOIDIAS Y EN MENOR PROPORCIÓN TRIPLOIDIAS. LAS ABERRACIONES NUMÉRICAS QUE SE PRESENTARON ADEMÁS DE LAS MENCIONADAS FUERON LAS TRISOMÍAS ENCONTRADAS EN LOS PACIENTES CON SÍNDROME DE DOWN TANTO EN LOS MOSAICOS COMO EN LOS QUE PRESENTARON TRISOMÍA REGULAR, EN UNO DE LOS PACIENTES DIAGNOSTICADO CLÍNICAMENTE COMO PROBABLE XXX , ESTE RESULTADO QUEDÓ CONFIRMADO DEFINITIVAMENTE CON EL ANÁLISIS CROMOSÓMICO. OTRA DE LAS ABERRACIONES DETECTADAS FUERON LAS MONOSOMÍAS QUE SE PRESENTARON EN PACIENTES CUYO MOTIVO DE ESTUDIO FUÉ TALLA BAJA PARA DESCARTAR SÍNDROME DE TURNER, DE CINCO PACIENTES ESTUDIADAS, TRES RESULTARON CON CARIOTIPO NORMAL Y DOS ANORMALES; UNA CON MONOSOMÍA $45XO$ REGULAR Y OTRA CON UN MOSAICO $45XO/46XX$.

EN RELACIÓN AL ÚNICO PACIENTE DIAGNOSTICADO CLÍNICAMENTE COMO PROBABLE SÍNDROME DE PRADER-WILLI INCLUIDO EN ESTE ESTUDIO, NO PRESENTÓ NINGUNA DE LAS ANOMALÍAS DEL CROMOSOMA 15 QUE SE HAN DESCRITO EN ESTE PADECIMIENTO Y CON RESPECTO A OTRO CASO DIAGNOSTICADO CLÍNICAMENTE COMO UN PROBABLE $9P^-$, ESTE RESULTÓ NEGATIVO (47, 48).

EN TODOS LOS DEMÁS DIAGNÓSTICOS DESCRITOS EN EL PRESENTE ESTUDIO, LOS CUALES NO ESTÁN ASOCIADOS CON ABERRACIONES CROMOSÓMICAS NUMÉRICAS Y/O ESTRUCTURALES, TAMBIÉN SE REALIZO EL ESTUDIO CITOGENÉTICO YA QUE SI NO TODOS, SÍ LA GRAN MAYORÍA DE ELLOS CONSUMEN MEDICAMENTOS (ANTICONSULSIVOS, ANTIDEPRESIVOS, ANTIBIÓTICOS, TRANQUILIZANTES, ETC.) LOS CUALES ES POSIBLE QUE CAUSEN DAÑO DETECTABLE A NIVEL CROMOSÓMICO.

CONCLUSIONES

- EXISTEN DIFERENCIAS ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVAS EN CUANTO A LA FRECUENCIA Y TIPO DE ABERRACIONES CROMOSÓMICAS ENTRE LOS PACIENTES DE RETRASO MENTAL, DISTROFIA MIOTÓNICA Y ENFERMEDAD DE ALZHEIMER AL COMPARARLOS CON EL GRUPO CONTROL, LO QUE NOS INDICA QUE LA PRESENCIA DE ESTAS NO ES AL AZAR, POR LO QUE DEBEN EXISTIR REGIONES A LO LARGO DE LOS CROMOSOMAS INVOLUCRADOS CON CIERTA SUSCEPTIBILIDAD.
- EL NÚMERO Y TIPO DE ABERRACIONES ENCONTRADAS ES INDEPENDENTE DEL SEXO, EXCEPTO EN LOS CASOS DE SÍNDROME DE KLINEFELTER, SÍNDROME XYY Y SÍNDROME DE TURNER.
- LAS ABERRACIONES CROMOSÓMICAS MÁS FRECUENTES FUERON: POR LAS NUMÉRICAS LAS TETRAPLOIDIAS Y POR LAS ESTRUCTURALES LOS ROMPIMIENTOS, LOS CROMOSOMAS DICÉNTRICOS Y LOS GAPS O BRECHAS.
- LAS ABERRACIONES ESTRUCTURALES ESTUVIERON PRESENTES EN UNA PROPORCIÓN CERCANA AL 500 % MÁS QUE LAS NUMÉRICAS.
- NO ES POSIBLE ASEGURAR QUE LAS ABERRACIONES OBSERVADAS ESTÉN ASOCIADAS AL PADECIMIENTO, YA QUE SE DEBE TOMAR EN CUENTA QUE SI NO TODOS, SÍ LA MAYORÍA DE LOS PACIENTES NEUROLÓGICOS Y/O PSIQUIÁTRICOS CONSUMEN MEDICAMENTOS (ANTICONVULSIVOS, ANTIDEPRESIVOS, ANTIBIÓTICOS, TRANQUILIZANTES, ETC.) QUE PROBABLEMENTE TENGAN ALGÚN PAPEL EN EL ORIGEN DE LAS ABERRACIONES, LO QUE QUEDA POR DESCARTARSE.

- LA CONCLUSIÓN ANTERIOR NOS ABRE EL PANORAMA Y OFRECE OTRAS PERSPECTIVAS PARA LA REALIZACIÓN DE OTROS TRABAJOS TANTO "IN VITRO" COMO "IN VIVO" (CUANDO SEA POSIBLE) TENDIENTES A DETERMINAR QUE TANTA PARTICIPACIÓN TIENEN LOS MEDICAMENTOS EN LA PRODUCCIÓN DE LAS ABERRACIONES CROMOSÓMICAS, EN ESTE TIPO DE PACIENTES.

BIBLIOGRAFIA

1. ALFI O. S. ET AL.: THE 9P⁻ SYNDROME. ANN. GENET. 19:11, 1976
2. ALONSO M. E., GOMEZ L., ZUÑIGA M., SMITH P., FERNANDEZ A., GARCIA G. Y LOZANO D.: DISTROFIA MIOTÓNICA. ESTUDIO CLÍNICO GENÉTICO DE 21 CASOS EN 18 FAMILIAS. REV. INVEST. CLIN. (MEX) 39:155-162, 1987.
3. ALONSO M. E., GOMEZ L., OTERO E., FIGUEROA H.: IMPORTANCE OF HEREDITARY DISEASE AT A NEUROPSYCHIATRIC INSTITUTE IN MEXICO CITY. GENET. EPIDEMIOL. 6:589-595, 1989.
4. ALONSO M. E.: GENÉTICA DE LA EPILEPSIA. EN FERIA V. A., MARTINEZ D., RUBIO D. F. EPILEPSIA UN ENFOQUE MULTIDISCIPLINARIO. ED. TRILLAS PP. 290-299, 1986.
5. ALONSO M. E., ZAVALA C., FORSTER E., RUBIO F.: EPILEPSY: RECURRENCE RISKS OF FIRST DEGREE RELATIVES. V INTERNATIONAL CONGRESS OF HUMAN GENETICS. MÉXICO. ARMENDAREZ S., LISKER R (ED) EXCERPTA MEDICA PP. 58, 1976.
6. AN INTERNATIONAL SYSTEM FOR HUMAN CITOGENETIC NOMENCLATURE. (1985) ISCN 1985. REPORT OF THE STANDING COMITEE ON HUMAN CITOGENETIC NOMENCLATURE. HARNDEN D. G., KLINGER H. D. (ED) BIRTH DEFECTS VOL 21 N° 1, 1985.

7. ARMENDAREZ S.: SÍNDROME DE TURNER. DIAGNÓSTICO Y MANEJO TERAPÉUTICO. ED. SALVAT PP. 109, 1979.
8. AURIAS A., DUTRILLAUX B., GRISCELLI C.: TANDEM TRANSLOCATION T (14:14) IN ISOLATED AND CLONAL CELLS IN ATAXIA TELANGIECTASIA ARE DIFFERENT. HUM. GENET. 63:320-322, 1983.
9. AURIAS A., DUTRILLAUX B., BURRIOT D., LEJEUNE J.: HIGH FREQUENCY OF INVERSIONS AND TRANSLOCATIONS OF CHROMOSOME 7 AND 14 IN ATAXIA TELANGIECTASIA. MUTAT RES. 69:369-374, 1980.
10. AURIAS A., CROQUETTE M. F., NUYTS J. P.: NEW DATA ON CLONAL ANOMALIES OF CHROMOSOME 14 IN ATAXIA TELANGIECTASIA: TCT (14:14) AND INV (14). HUM. GENET. 72:22-24, 1986.
11. BERINI R. Y. AND KHAN E. (ED) ALZHEIMER'S DISEASE. EN CLINICAL GENETICS HANDBOOK. NATIONAL GENETICS FOUNDATION INC. ED MEDICAL ECONOMIS BOOKS. PP. 85-88, 1987.
12. BERINI R. Y. AND KHAN E. (ED) GENETIC NEUROMUSCULAR DISORDERS. EN CLINICAL GENETICS HANDBOOK. NATIONAL GENETICS FOUNDATION INC. ED. MEDICAL ECONOMICS BOOKS. PP. 91-101, 1987.
13. BERINI R. Y. AND KHAN E. (ED) MENTAL RETARDATION. EN CLINICAL GENETICS HANDBOOK. NATIONAL GENETICS FOUNDATION INC. ED. MEDICAL ECONOMICS BOOKS. PP. 38-45, 1987.
14. BERINI R. Y. AND KHAN E. (ED) CHROMOSOMAL SYNDROMES. EN CLINICAL GENETICS HANDBOOK. NATIONAL GENETICS FOUNDATION INC. ED. MEDICAL ECONOMICS BOOKS. PP. 46-56, 1987.

15. BERINI R. Y. AND KHAN E. (ED) PRENATAL DIAGNOSIS. EN CLINICAL GENETICS HANDBOOK. NATIONAL GENETICS FOUNDATION INC. ED. MEDICAL ECONOMICS BOOKS. PP. 24-36, 1987.
16. BERINI R. Y. AND KHAN E. (ED) SHORT STATURE. EN CLINICAL GENETICS HANDBOOK. NATIONAL GENETICS FOUNDATION INC. ED. MEDICAL ECONOMICS BOOKS. PP. 146-152, 1987.
17. BERINI R. Y. AND KHAN E. (ED) EPILEPSY. EN CLINICAL GENETICS HANDBOOK. NATIONAL GENETICS FOUNDATION INC. ED. MEDICAL ECONOMICS BOOKS. PP. 71-78, 1987.
18. BIRD T. D., HALL J. G.: CLINICAL NEUROGENETICS. A SURVEY OF THE RELATIONSHIP OF MEDICAL GENETICS TO CLINICAL NEUROLOGY NEUROLOGY 27:1057-1060, 1977.
19. BLOMQUIST H. K., BOHMAN M., EDVINSSON S. O., GILLBERG C., GUSTAVSON K. H., HOLMGREN G., WAHLSTROM J.: FREQUENCY OF THE FRAGILE X SYNDROME IN INFANTILE AUTISM: A SWEDISH MULTICENTER STUDY. CLIN. GENET. 27:113-117, 1985.
20. BUCKTON K. E.: THE IDENTIFICATION OF WHOLE CHROMOSOMES OR PARTS OF CHROMOSOMES BY THE NEW TECHNIQUES. EN CHROMOSOME IDENTIFICATION-TECHNIQUE AND APPLICATIONS IN BIOLOGY AND MEDICINE. CASPERSSON T. AND ZECH L. (ED) NOBEL FOUNDATION. STOCKOLM. ACADEMIC PRESS NEW YORK. PP. 196-200, 1973.
21. BUTLER M. G., HALL B. D., Mc CLEAN R. N., LOZZIO C. B.: DO SOME PATIENTS WITH SECKEL SYNDROME HAVE HEMATOLOGICAL PROBLEMS AND/OR CHROMOSOME BREAKAGE?. AM. J. MED. GENET. 27:

- 645-649, 1987.
22. BROWN W. T., JENKINS Z. C., ET AL.: FRAGILE X AND AUTISM: A MULTICENTER SURVEY. AM. J. MED. GENET. 23:341-352, 1986.
 23. CHUI CH., TENG L., HENDERSON V., MOY A.: CLINICAL SUBTYPES OF DEMENTIA OF THE ALZHEIMER TYPE. NEUROLOGY 35:1544-1550, 1985.
 24. COOK R. H., WARD B. E., AUSTIN J. H.: STUDIES IN AGING OF THE BRAIN: IV. FAMILIAL ALZHEIMER DISEASE: RELATION TO TRANSMISSIBLE DEMENTIA, ANEUPLOIDY, AND MICROTUBULAR DEFECT. NEUROLOGY 29:1402-1412, 1979.
 25. CARNEVALE A., HERNANDEZ M., REYES R. ET AL.: THE FREQUENCY AND ECONOMIC BURDEN OF GENETIC DISEASE IN A PEDIATRIC HOSPITAL IN MEXICO CITY. AMER. J. MED. GENET. 20:665-667, 1985.
 26. CORTÉS F.: BANDEO DE CROMOSOMAS. INVESTIGACIÓN Y CIENCIA 97:20-24, 1984.
 27. DANIEL A.: CLINICAL IMPLICATIONS AND CLASIFICACION OF THE CONSTITUTIVE FRAGILE SITES. AM. J. MED. GENET. 23:419-427, 1986.
 28. DE ARCE M. A., KEARNS A.: THE FRAGILE X SYNDROME: THE PATIENTS AND THEIR CHROMOSOMES. J. MED. GENET. 21:84-91, 1984.
 29. DE GROUCHY J., TURLEAU G.: ATLAS DES MALADIES CHROMOSOMI-

QUES (DEUXIEME EDITION) EXPANSION SCIENTIFIQUE FRANCAISE.
PP. 355, 1972.

30. ELDRIDGE R.: CLINICAL NEUROGENETICS: NEEDY VERSUS RESOURCES. NEUROLOGY 30:860-863, 1980.
31. DUTRILLAUX B.: APPLICATION TO THE NORMAL KARYOTYPE OF R-BAND AND G-BAND. TECHNIQUES INVOLVING PROTEOLITIC DIGESTION. EN CHROMOSOME IDENTIFICATION TECHNIQUE AND APPLICATIONS IN BIOLOGY AND MEDICINE. CASPERSSON T. AND ZECH L. (ED) NOBEL FOUNDATION. STOCKOLM. ACADEMIC PRESS, NEW YORK PP. 38-42, 1973.
32. EPSTEIN CH. J., EPSTEIN L. B., WEIL J., COX D. R.: TRISOMY 21: MECHANISMS AND MODELS. EN ALZHEIMER'S DISEASE, DOWN SYNDROME AND AGING. SINEX F. M., MERRIL C. R. (ED) ANNALS OF THE NEW YORK ACADEMY OF SCIENCES. 396:107-118, 1982.
33. FEDERMAN D. D.: ABNORMAL SEXUAL DEVELOPMENT, A GENETIC AND ENDOCRINE APPROACH TO DIFFERENTIAL DIAGNOSIS. ED. W. B. SAUNDERS COMPANY. PP. 27-57, 1968.
34. FITZGERALD P. H., CAUGHEY J. E. N. Z. MED. J. 61, 410, 1962
35. FITZGERALD P. H. LANCET 11, 456, 1962.
36. FIGUEROA H. H.: LA GENÉTICA EN RELACIÓN CON LA DEFICIENCIA MENTAL. EN CORONADO G. (ED) CEREBRO, DAÑO CEREBRAL Y DEFICIENCIA MENTAL. ED. CASA VELUX PP. 117-140, 1987.

37. GOMEZ L., ALONSO M. E., FIGUEROA H H., ESCOBAR A.: ENFERMEDAD DE ALZHEIMER, PRESENTACIÓN DE 7 CASOS EN 3 FAMILIAS. REV. INVEST. CLIN. 38:261-267, 1986.
38. GORLIN R. J.: CLASSICAL CHROMOSOME DISORDERS. EN YUNIS J. (ED) NEW CHROMOSOMAL SYNDROMES . ACADEMIC PRESS, NEW YORK PP. 60-118, 1977.
39. GORLIN R. J.: CLINICAL MANIFESTATIONS OF CHROMOSOME DISORDERS. EN YUNIS J. J. (ED) HUMAN CHROMOSOMES METODOLOGY. ACADEMIC PRESS, NEW YORK. PP. 197-270, 1974.
40. HAMERTON J. L.: CHROMOSOME BAND NOMENCLATURE- THE PARIS CONFERENCE. EN CHROMOSOME IDENTIFICATION-TECHNIQUE AND APLICATIONS IN BIOLOGY AND MEDICINE. CASPERSSON T. AND ZECH L. (ED) NOBEL FOUNDATION. STOCKOLM. ACADEMIC PRESS, NEW YORK. PP. 90-96, 1973.
41. HAMERTON J. L., RAY M., DOUGLAS G. R.: CHROMOSOME BANDING TECHNIQUES , IN CLINICAL CITOGENETICS. EN CHROMOSOME IDENTIFICATION-TECHNIQUE AND APLICATIONS IN BIOLOGY AND MEDICINE. CASPERSSON T. AND ZECH L. (ED) NOBEL FOUNDATION. STOCKOLM. ACADEMIC PRESS, NEW YORK. PP. 209-213, 1973.
42. HARNDEN D. G.: ATAXIA TELANGIECTASIA SYNDROME: CYTOGENETIC AND CANCER ASPECTS. EN GERMAN J. (ED) CHROMOSOMES AND CANCER. JHON WILEY & SONS, NEW YORK. PP. 619-636, 1974.
43. HASEGAWA T., HARA M., OSAWA M., FUKUYAMA Y., TAKAHASHI., ANDO M., YAMADA K.: CYTOGENETICS STUDIES OF FAMILIAL PRADER-WILLI SYNDROME. HUM. GENET. 65:325-330, 1984.

44. HUANG P. C., SHERIDAN R. B.: GENETIC AND BIOCHEMICAL STUDIES WITH ATAXIA TELANGIECTASIA. HUM. GENET. 59:1-9, 1981.
45. KÄNKÖNEN M., LEISTI J., WILSKA M., VARONEN S.: MARKER X-ASSOCIATED MENTAL RETARDATION. A STUDY OF 150 RETARDED MALES. CLIN. GENET. 23:397-404, 1983.
46. KATZMAN R.: ALZHEIMER DISEASE. NEW. ENGL. J. MED. 15:964-972, 1986.
47. LEDBETTER D. H., RICCARDI V. M., AIRHART S. D., STROBEL R. J., KEENAN B. S., CRAWFORD J. D.: DELETIONS OF CHROMOSOME 15 AS CAUSE OF THE PRADER-WILLI SYNDROME. NEW. ENGL. J. MED. 304:325-329, 1981.
48. LEDBETTER D. H., GREENBERG F., HOLM V. A., CASSIDY S. B.: CONFERENCE REPORT: SECOND ANNUAL PRADER-WILLI SCIENTIFIC CONFERENCE. AM. J. MED. GENET. 28:779-790, 1987.
49. LUBS H. A., LUBS M. L.: NEW CYTOGENETIC TECHNIQS APPLIED TO A SERIES OF CHILDRENS WITH MENTAL RETARDATION. EN CASPERSSON T. AND ZECH L. (ED) NOBEL FOUNDATION. STOCKOLM, ACADEMIC PRESS, NEW YORK. PP. 241-250, 1973.
50. MARQUEZ M. H., TRUJILLO J. M., HERNANDEZ A., LAMOTHE P.: MANUAL DE CITOGENÉTICA HUMANA. ED. LA PRENSA MÉDICA MEXICANA. 2A ED. 1980.
51. MC CUSICK V. A.: TRASTORNOS HEREDITARIOS DEL TEJIDO CONJUNTIVO. ED. LABOR PP. 1-36, 1976.

52. MC CUSICK V. A.: MENDELIAN INHERITANCE IN MAN, CATALOGS OF AUTOSOMAL DOMINANT, AUTOSOMAL RECESSIVE AND X-LINKED PHENOTYPES. JOHN HOPKINS PRESS. SIXTH EDITION, 1983.
53. MC CUSICK V. A.: A SHORT STORY OF MEDICAL GENETICS. EN KELLY THADEUS E.: CLINICAL GENETICS AND GENETIC COUNSELING. ED. YEAR BOOK MEDICAL PUBLISHERS INC. CHICAGO USA. PP. 2-6, 1977.
54. MOORHEAD P. S., NOWELL P. C. & MELLMAN W. J.: CHROMOSOME PREPARATIONS OF LEUCOCYTES CULTURED FROM HUMAN PERIPHERAL BLOOD. EXPERIMENTAL CELL RESEARCH, 20:623-619, 1960.
55. MENA M., FERNANDEZ E., CARRASCO R., ET AL.: PREVALENCIA DEL SÍNDROME ALCOHÓLICO FETAL EN ESCUELAS DE EDUCACIÓN DIFERENCIADA DE CONCEPCIÓN, CHILE. BOL. OF SANIT. PANAM 97(5):423-433, 1983.
56. NORA J. J., FRASER F. C.; GENÉTICA MÉDICA. ED. LA PRENSA MÉDICA MEXICANA. PP. 379, 1980.
57. NORDENSON I., ADOLFSON R., BECKMAN G., ET AL.: CHROMOSOMAL ABNORMALITY IN DEMENTIA OF ALZHEIMER TYPE. LANCET 1:481-482, 1980.
58. PARIS-CONFERENCE 1971.: STABDARIZATION IN HUMAN CYTOGENETICS. BIRTH DEFECTS: ORIGINAL ARTICLE SERIE, VOL 8 # 7.
59. PATERSON M. C., SMITH P. J.: ATAXIA TELANGIECTASIA. AN INHERITED HUMAN DISORDER INVOLVING HYPERSENSITIVITY TO IONI-

60. PEEBLES P., HOWARD A.: CLINICAL ANALYSIS OF THE X FRAGILE CHROMOSOME. KARIOGRAM 23:29-31, 1982.
61. PROOPS R., WEBB T.: THE "FRAGILE" X CHROMOSOME IN THE MARTIN-BELL-RENPENING SYNDROME AND IN MALES WITH OTHER FORMS OF FAMILIAL MENTAL RETARDATION. J. MED. GENET. 18:366-373, 1981.
62. RARY J. M., BENDER H. A., KELLY T. E.: CITOGENETIC STUDIES OF ATAXIA TELANGIECTASIA. AM. J. HUM. GENET. 26:70-A, 1974
63. ROWLEY J. D.: IDENTIFICATION OF HUMAN CHROMOSOMES. EN YUNIS J. J. (ED) HUMAN CHROMOSOMES METODOLOGY. ACADEMIC PRESS, NEW YORK. PP. 17-45, 1974.
64. SANCHEZ O., YUNIS J. J.: NEW CHROMOSOMES TECHNIQUES AND THEIR MEDICAL APLICATIONS. EN YUNIS J. J. (ED) NEW CHROMOSOMAL SYNDROMES. ACADEMIC PRESS, NEW YORK. PP. 1-54, 1977.
65. SCHNEDL W.: GIEMSA BANDING TECHNIQUES. EN CASPERSSON T. AND ZECH L. (ED) CHROMOSOME IDENTIFICATION- TECHNIQUE AND APLICATIONS IN BIOLOGY AND MEDICINE. NOBEL FOUNDATION, STOCKOLM. ACADEMIC PRESS, NEW YORK. PP 34-37, 1973.
66. SINEX F. M., MYERS R. H.: ALZHEIMER'S DISEASE, DOWN'S SYNDROME, AND AGING: THE GENETIC APPROACH. EN ALZHEIMER'S DISEASE, DOWN'S SYNDROME, AND AGING. ANNALS NEW YORK ACADEMY OF SCIENCES 396:3-14, 1982.
67. SIT K. H.: THRE LEVELS OF G-BANDED DIFFERENTIATION. CLIN.

GENET. 18:65-78, 1980.

68. SLATER E., COWIE V.; GENÉTICA DE LOS TRASTORNOS MENTALES. ED. SALVAT. PP. 122-186, 298-324, 1974.
69. SMITH D. W.; RECOGNISABLE PATTERNS OF HUMAN MALFORMATIONS. GENETICS, EMBRIOLOGIC AND CLINICAL ASPECTS. VOL VII MAJOR PROBLEMS IN CLINICAL PEDIATRICS, W. B. SAUNDERS COMPANY 1982.
70. SMITH G. P.; DETECCIÓN DEL CROMOSOMA X FRÁGIL EN PACIENTES CON RETARDO MENTAL. (TÉSIS DE ESPECIALIDAD EN GENÉTICA MÉDICA), INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIROGÍA, MÉXICO, 1988.
71. SPILLANE J. D.; AN ATLAS OF CLINICAL NEUROLOGY. OXFORD UNIVERSITY PRESS 2A ED. 1975.
72. SUTHERLAND G. R.; THE AUTOSOMAL FRAGIL SITES. KARIOGRAM 3:32-34, 1982.
73. THOMPSON J. S. & THOMPSON M. W.; GENÉTICA MÉDICA. ED. SALVAT PP. 138-184, 1977.
74. WEISSMAN M. M., GERSLAN E. S., KIDD K. K., ET AL.; PSYCHIATRIC DISORDERS IN THE RELATIVES OF PROBANDS WITH AFFECTIVE DISORDERS. ARCH. GEN. PSYCHIATRY 4:13-21, 1984.
75. WURTMAN R. J.; ALZHEIMER'S DISEASE. SCI. AM. 252:48-56, 1985.

76. WRIGHT A. F. & WHALLEY L.: GENETICS, AGING AND DEMENTIA. BRITISH J. PSYCH. 145:20-38, 1984.
77. YUNIS J. J., SAWYER J. R., BALL D. W.: THE CHARACTERIZATION OF HIGH RESOLUTION G BANDED CHROMOSOMES OF MAN. CHROMOSOME 67:293-307, 1978.
78. ZACKAI E. H., MELLMAN W. J.: HUMAN PERIPHERAL BLOOD LEUCOCYTE CULTURES. EN YUNIS J. J. (ED) HUMAN CHROMOSOME METODOLOGY. 2A Ed. ACADEMIC PRESS, NEW YORK. PP. 95-125, 1974.
79. ZAFRA DE LA ROSA G.: IMPORTANCIA DE LA GENÉTICA EN LA MEDICINA. EN GUIZAR-VAZQUEZ J. J.; GENÉTICA CLÍNICA. ED. EL MANUAL MODERNO. MÉXICO. PP. 1-8, 1988.