

## Diagnóstico prenatal citogenético mediante amniocentesis durante los trimestres II y III de gestación en Costa Rica

Isabel Castro Volio<sup>1</sup>, Kay Sander Mangel<sup>2</sup>, Manuel Vargas Prado<sup>3</sup>, Luis Sánchez Chaves<sup>2</sup> y Gerardo Escalante López<sup>2</sup>

1 Sección de Genética Humana, Instituto de Investigaciones en Salud (INISA), Universidad de Costa Rica, 2060 San José, Costa Rica. Fax (506) 207 5130; corel: icaastro@cariari.ucr.ac.cr

2 Unidad de Perinatología, Servicio de Obstetricia, Hospital R. A. Calderón Guardia, Caja Costarricense del Seguro Social (C.C.S.S.), San José, Costa Rica.

3 Unidad de Perinatología, Servicio de Obstetricia, Hospital México, C.C.S.S., San José, Costa Rica.

Recibido 04-V-2000. Corregido 18-I-2001. Aceptado 08-II-2001.

**Abstract:** The identification of fetal abnormal chromosomes in high risk pregnancies allows proper pediatric and obstetric management of the cases as well as genetic counseling. The results of 842 genetic amniocentesis from 1986 to 1999 are reported. All procedures were performed transabdominally and under ultrasound guidance, in hospitals of the social security system and in private facilities. There were two main reasons for referral: abnormal ultrasound assessment (48 % of cases) and advanced maternal age (35 %). Most procedures (66 %) were performed during the second trimester of pregnancy and 34 % during the third trimester. Fetal cells were closed cultured and suspension harvested. Median turn around time was 14 days. In 217 amniotic fluid samples no diagnosis could be obtained, mainly due to absence of cell growth in late gestation samples or because of blood contamination. Of 625 fetal karyotypes 55 (9 %) were abnormal, due to 33 trisomies (including a Robertsonian translocation trisomy 13), eight cases of monosomy X, three mosaics (including a mosaic trisomy 22), balanced and unbalanced translocations, extra structurally abnormal chromosomes and other defects. Pseudomosaicism was detected in five cases. Taking into account the reason for referral, cases studied as a result of abnormal ultrasound assessment exhibited 17 % abnormal karyotypes, in contrast to 2.5 % cytogenetic defects in pregnancies of women 35 years or older. Prenatal cytogenetic and sonographic findings correlated with the phenotype of the newborn in 211 cases available for follow-up. Prenatal diagnosis of fetal defects allowed genetic counseling as well as better obstetric management and pediatric care. Normal results of both tests provided reassurance to prospective parents.

**Key words:** Amniocentesis, prenatal diagnosis, fetal karyotypes, high risk pregnancy, sonography, human cytogenetics.

Los defectos cromosómicos son una importante causa de enfermedad y mortalidad. En alrededor del 50 % de los abortos espontáneos del primer trimestre, se documenta la cromosopatía como la causa de la pérdida gestacional. Cerca del 97 % de los embriones y fetos afectados con trisomía para el cromosoma número 21 (síndrome de Down), son abortados espontáneamente. Sin embargo, los fetos que logran escapar de estos mecanismos depuradores, consiguen llegar al término del embarazo y

nacen con defectos congénitos y retardo mental. Es de esta manera como los problemas cromosómicos de todo tipo afectan a uno de cada 156 recién nacidos (Pflueger 1999, Randolph 1999). Algunos neonatos afectados mueren poco después de nacer, otros logran sobrevivir cuando las malformaciones que acarrear pueden ser reparadas quirúrgicamente, aunque se desenvuelven con retardo mental, en mayor o menor grado y aún otros, afectados por rearrreglos cromosómicos balanceados, viven normalmente

hasta cuando intentan reproducirse, momento en el que aparecen los abortos a repetición o el nacimiento de hijos afectados por malformaciones múltiples y retardo mental.

El diagnóstico prenatal de defectos cromosómicos y otras patologías de origen genético, es un campo en rápido desarrollo que abarca tanto el tamizaje de, por ejemplo, alfa feto proteína y otros marcadores bioquímicos en suero materno, como los exámenes definitivos. En los países más avanzados, el advenimiento de métodos confiables de planificación familiar, ha provocado la reducción planeada del tamaño familiar y ha enfatizado en el resultado óptimo de cada embarazo. Además los médicos han reconocido la necesidad de determinar los riesgos genéticos y ambientales que amenazan cada gestación y la necesidad de conocer los servicios de diagnóstico prenatal disponibles.

El diagnóstico cromosómico fetal mediante amniocentesis y cultivo de las células fetales descamadas en el líquido amniótico, es el método más utilizado, forma parte de las normas de atención de la mujer embarazada de alto riesgo en la mayoría del mundo desarrollado (Annas y Elias 1990) y es un componente indispensable de los programas preventivos en genética que impulsa la Organización Mundial de la Salud (Anónimo 1984). En Costa Rica, la experiencia del diagnóstico fetal citogenético ha demostrado que la amniocentesis para detectar anomalías cromosómicas es un método seguro y confiable (Castro *et al.* 1995).

El objetivo de este estudio fue identificar cromosomopatía fetal en voluntarias con embarazos de alto riesgo citogenético, brindar adecuada atención obstétrica y pediátrica a los afectados y proporcionar asesoramiento genético a la pareja.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Este estudio prospectivo se basó en la captación, mediante muestreo no probabilístico, de 842 embarazadas con alto riesgo de cromosomopatía fetal ya sea por examen de ultrasonido anormal N = 407 ó 48 %, edad igual o

mayor que 35 años N = 293 o 35 % y otras indicaciones menos frecuentes N = 142 o 17 %. Ultrasonografía anormal comprendió los casos referidos por: poli/oligoamnios, retardo del crecimiento intrauterino, disrrafias del tubo neural, otros defectos de las estructuras anatómicas fetales, hígroma quístico, molas, hidropesía fetal y marcadores sonográficos de trisomía. La captación de los casos ocurrió en la consulta prenatal y en las unidades de perinatología de los hospitales nacionales R.A. Calderón Guardia N = 559, México N = 133, San Juan de Dios N = 2, Hospital de la Mujer A. Carit N = 35; provinciales Hospital Max Peralta N = 2, Hospital Tony Facio N = 6 y en la consulta privada (incluye cinco muestras de líquido amniótico enviadas desde Nicaragua) N = 105.

Previa aceptación informada, las embarazadas se sometieron voluntariamente a una amniocentesis transabdominal, guiada por ultrasonografía, según técnicas usuales (Queenan 1985).

Las amniocentesis se realizaron en el 66 % de los casos en el II trimestre, en las siguientes edades gestacionales: semanas 10 a 16 N = 83 (10 %), semanas 17 y 18 N = 162 (20 %), semanas 19 y 20 N = 104 (13 %), semanas 21 a 27 N = 183 (23 %) y en el III trimestre de gestación N = 277 (34 %). En 33 casos no se informó la edad gestacional. Comparando la indicación para realizar el procedimiento y la edad gestacional en que se realizó la amniocentesis, tenemos que en los casos de edad materna igual o superior que 35 años, la punción se efectuó el 72 % de las veces en la primera mitad del embarazo (hasta la vigésima semana gestacional), el 93 % de las veces en el II trimestre (hasta la vigésimo séptima semana) y solamente el 7 % en el III trimestre (de 28 a 37 semanas). En los casos referidos por examen de ultrasonido anormal sucedió lo contrario, en la primera mitad del embarazo se estudió el 17 %, en el II trimestre el porcentaje ascendió hasta 43 % solamente y en el III trimestre se realizaron el 57 % de las amniocentesis.

El 94 % de las veces la penetración de la cavidad uterina fue única, se repitió en el 6 % restante. El calibre de la aguja fue N° 22 en el

84 % de las punciones, N° 20 en el 14 %, N° 19 en tres casos y N° 18 en ocho oportunidades.

La apariencia del líquido amniótico fue normal (51 %), turbia (43 %), color café (2 %) y sanguinolenta (5 %).

Las 842 muestras de líquido amniótico se estudiaron desde 1986 hasta un corte efectuado en octubre de 1999.

Los procedimientos de cultivo celular y análisis cromosómico ya han sido descritos (Castro *et al.* 1995), la única variación introducida en este estudio es que las muestras del Hospital México fueron de menor volumen, 20 ml de líquido en dos tubos, que por lo tanto fueron procesados por duplicado. Se utilizó el sistema cerrado de histocultivo y la cosecha en suspensión mediante tripsinización. Las preparaciones cromosómicas se bandearon (GTG) y analizaron utilizando la nomenclatura y recomendaciones internacionales (Anónimo 1995).

Tomando en cuenta que las dos o tres botellas de cultivo no siempre están listas para cosechar simultáneamente, en la mayoría de los casos el resultado final demoró 14 días en obtenerse; el 51 % de los diagnósticos tardó entre 7 y 15 días, entre 7 y 22 días se obtuvo el 80 % de los resultados y el 94 % entre una y cuatro semanas.

## RESULTADOS

En 217 de las 842 muestras de líquido amniótico no fue posible obtener el cariotipo fetal por: ausencia de crecimiento celular (N = 143), la cosecha rindió preparaciones cromosómicas de calidad o cantidad insuficientes (N = 26), contaminación bacteriana poco después de iniciado el cultivo y antes de efectuar el primer cambio de medio de cultivo, por lo que pudieron contaminarse al momento de tomar las muestras (N = 20), contaminación luego de uno o varios cambios de medio de cultivo (N = 25) y combinaciones de varias causas de fracaso (N = 3). Respecto a las muestras que fracasaron en crecer y la apariencia del líquido,

el 14 % de los casos de apariencia normal no crecieron, lo mismo que el 20 % de los casos de líquido turbio, el 40 % de las muestras sanguinolentas no crecieron y tampoco creció el 19 % de los líquidos color café. La edad gestacional de la muestra fue otro factor que influyó en el fracaso en el crecimiento celular, el 48 % de las muestras que no prosperaron eran de edades gestacionales superiores a las 27 semanas.

Los 625 cariotipos fetales obtenidos fueron femeninos normales en 286 estudios, masculinos normales en 284 casos y anormales en 55 casos (cuadro 1). Además se detectaron

CUADRO 1

*Cariotipos fetales obtenidos a partir de 625 cultivos de líquido amniótico*

TABLE 1

*Fetal karyotypes from 625 amniotic fluid cultures*

Cariotipo	N
• Normal:	
46,XX	286
46,XY	284
• Trisomías:	
47,XX,+21	10
47,XY,+21	7
47,XX,+18	8
47,XY,+18	4
47,XY,+13	3
46,XY,der(13;14)(q10;q10)	1
• Síndrome de Turner:	
45,X	8
• Mosaicos:	3
mos 47,XY,+22 / 46,XY	
mos 92,XXXX / 46,XX	
mos 46,XY,del(21)(q22) / 46,XY	
• Cromosoma extra estructuralmente anormal:	
47,XY,+inv dup(15)pat	1
• Triploidía:	
69,XXX	1
• Translocación balanceada:	
46,XX,t(8;21)mat	1
• Otros defectos estructurales:	8
46,XY,der(3)t(3;9)pat	
46,XY,der(15)	
46,XY,der(4)	
46,XX,del(22)(pter → q13:)	
46,XX,del(3)(p13p14)	
46,XX,ins(16;?)(q12;?)	
46,XY,dup(6)(p11p12)de novo	
46,X,+mar	

CUADRO 2

*Cantidad de defectos cromosómicos fetales detectados según las principales indicaciones para realizar diagnóstico prenatal mediante amniocentesis*

TABLE 2

*Abnormal fetal karyotypes detected according to reason for referral*

Defecto Cromosómico	Indicación			
	Ultrasonograma anormal (284 diagnósticos)		Edad materna $\geq$ 35 años (239 diagnósticos)	
	N	%	N	%
Trisomía 21	13	4.6	4	1.7
Trisomía 18	11	3.9	1	0.4
Trisomía 13	4	1.4	0	
45,X	8	2.8	0	
Triploidía	1	0.3	0	
Mosaicos	3	1.1	0	
Aberraciones estructurales	8	2.8	1	0.4
Total	48	16.9	6	2.5

cinco pseudomosaicos (0.8 %): un isocromosoma del brazo largo del cromosoma X además del par normal [47,XX,+i(Xq) / 46,XX], una translocación recíproca aparentemente balanceada [46,XX,t(1;2)(q21;q31) / 46,XX], una inversión [46,XX,inv(17) / 46,XX], un marcador extra [47,XX,+mar / 46,XX] y por último una tetraploidía (92,XXXX / 46,XX). También se diagnosticó una inversión pericéntrica del cromosoma 9 de origen paterno [46,XX,inv(9)(pq)pat] en un caso con indicación por exposición a teratógenos o mutágenos.

Si comparamos la cantidad y el tipo de los defectos cromosómicos con la indicación de amniocentesis (cuadro 2), vemos que en las embarazadas de edad igual o mayor que 35 años, hubo seis cariotipos anormales en 239 obtenidos (2.5 %), en los de ultrasonograma anormal hubo 48 cariotipos anormales en 284 obtenidos (17 %) y un cariotipo defectuoso más en una mujer estudiada por ser portadora de una translocación (8;21).

El seguimiento de los casos se realizó, hasta el año 1996, para 211 de las pacientes estudiadas. Encontramos, dentro de la primera semana post-punción, contracciones uterinas de moderada intensidad (N = 13), labor prematura (N = 5), sangrado vaginal (N = 1), ruptura

prematura de membranas (N = 1) y muerte fetal de cinco productos polimalformados. En el resto de las embarazadas no se presentó ninguna complicación. De una semana post-punción en adelante se produjeron cuatro abortos y de los partos, 42 fueron mediante operación cesárea. Las indicaciones de cesárea fueron hernias medulares, gastrosquisis y otras lesiones abiertas (N = 11), sufrimiento fetal (N = 6), desproporción céfalo-pélvica (N = 5), primigesta añosa o edad materna avanzada (N = 6), hidrocefalia (N = 2), feto hidrópico (N = 2), oligoamnios (N = 2), masa pélvica (N = 2), cesárea anterior (N = 2) y un caso cada uno de presentación pélvica, placenta previa, desprendimiento prematuro de placenta, y para extraer tumor de ovario.

En los recién nacidos se encontró concordancia entre el cariotipo y el fenotipo, lo mismo que entre el diagnóstico ultrasonográfico fetal y la condición del neonato. En ninguno de estos niños se detectó secuelas de la punción.

## DISCUSIÓN

La mayoría de los centros de diagnóstico prenatal en el mundo, en los casos de riesgo fetal de cromosopatía predecible, se proponen

conseguir el cariotipo antes de la vigésimo-cuarta semana de gestación, límite usual para la edad gestacional en la cual la interrupción del embarazo por patología fetal es legalmente permitida. En consecuencia, la indicación de amniocentesis más del 80 % de las veces, es edad materna avanzada y la frecuencia de cromosomopatía fetal es alrededor de 5 % o menos (Eydoux *et al.* 1989, Boué y Muller 1995). Por el contrario, en la segunda mitad del embarazo, la principal indicación de amniocentesis, cordocentesis o biopsia placentaria es el hallazgo inesperado de examen ultrasonográfico anormal, en una embarazada sin factores de riesgo predecibles (Philip 1992). Las anomalías sonográficas son usualmente por retardo del crecimiento fetal, poli u oligohidramnios, feto hidrópico y malformaciones fetales (Boué y Muller 1995). En estas circunstancias cabe esperar frecuencias mayores de cariotipos defectuosos, tales como 11 % (Boué y Muller 1995), 13 % (Eydoux *et al.* 1989), 14 % (Nicolaidis *et al.* 1992) y 23 % (Wilson *et al.* 1992). Esto concuerda con el hallazgo de 2.5 % de cromosomopatía encontrada en este estudio en las mujeres estudiadas por edad avanzada, y 17 % en las estudiadas por alteraciones sonográficas.

Además de cuantitativas, las diferencias entre una población estudiada primordialmente por edad materna avanzada y otra con predominio de anomalías fetales, son también cualitativas. En 36 754 estudios prenatales en mujeres mayores que 38 años, la trisomía 21 fue responsable del 1.5 % de los cariotipos anormales, la trisomía 18 del 0.4 % y la trisomía 13 del 0.1 %; mientras que la frecuencia de estos defectos en estudios por ultrasonido anormal fue de 3.2 % (+21), 3 % (+18) y 1 % (+13) (Boué y Muller 1995). Éste y otros informes (Nicolaidis *et al.* 1992) se comparan con nuestros resultados (cuadro 2).

Al igual que en nuestro estudio, en la literatura se documentan otros casos de fracasos en el crecimiento celular asociados con avanzada edad gestacional de la muestra: 10 % en líquidos de edades iguales o superiores que 24 semanas y 0.27 % en los de edades inferiores.

En esa misma publicación se informa que además existe el defecto de estructuras fetales en esas muestras tardías y que el fracaso para crecer no correlaciona con aumento en la incidencia de cariotipos anormales (Lam *et al.* 1998).

En vista de que la mayoría de las cromosomopatías, obedecen a mutaciones frescas o *de novo*, y tomando en cuenta que son de diagnóstico relativamente fácil, pero de tratamiento inexistente (a lo sumo rehabilitación), la prevención en materia de genética surge como una de las acciones de salud más importantes. Las herramientas con las que se cuenta actualmente en países desarrollados para lograr esta prevención, son principalmente el tamizaje prenatal de toda la población de embarazadas, el diagnóstico prenatal de las gestaciones de alto riesgo, el aborto selectivo de los casos afectados, el asesoramiento genético y la identificación de grupos de mayor riesgo. En el tamizaje prenatal de trisomías se utilizan tanto marcadores bioquímicos como sonográficos. En Costa Rica, los perinatólogos utilizan cada día más los marcadores sonográficos que permiten, incluso a edades gestacionales relativamente tempranas, sospechar la presencia de cromosomopatía fetal aún en embarazadas sin factores de riesgo predecibles (Nicolaidis *et al.* 1992). Estos marcadores son, en casos entre 15 y 22 semanas gestacionales, la medición del grosor del pliegue nucal, del largo del fémur, del largo del húmero, la presencia de cardiopatías, de atresia duodenal, de dilatación de la pelvis renal y de intestino hiperecogénico. En embarazos de edades gestacionales de 14 semanas o menos, el marcador sonográfico es la translucencia nucal y corresponde a la medida de un espacio lleno de líquido en la parte posterior de la nuca fetal (Wald *et al.* 1997). Cabe esperar que con el aumento siempre creciente de la resolución de los equipos, con el incremento en la utilización de los mismos por parte de cada vez más obstetras y con la ganancia concomitante de experiencia y pericia, aumenta paralelamente la cantidad y variedad de defectos fetales diagnosticados *in utero*. En estos casos, es imprescindible estudiar el cariotipo fetal, puesto que el abordaje del problema

dependerá fundamentalmente de la normalidad o no del mismo. Por ejemplo, la cirugía fetal para corregir o contrarrestar las secuelas de una malformación, que ya se ha practicado en Costa Rica con éxito por uno de los autores de este trabajo (G.E.L.), estaría contraindicada en caso de trisomía cromosómica.

El síndrome de Down o trisomía 21 diagnosticada en 17 fetos (cuadro 1), es la causa más común de retardo mental severo. El coeficiente intelectual promedio a la edad de 21 años es de alrededor de 42, que equivale a una edad mental de 5 años. De los adultos de 21 años, solamente el 40 % se alimentan, visten, bañan y van al sanitario sin ayuda, alrededor del 17 % se pueden dejar en casa desatendidos. Este síndrome también se asocia con problemas de salud importantes, alrededor del 50 % de los recién nacidos requieren cirugía por al menos una anomalía congénita seria, usualmente cardiopatía (45 %) y defectos gastrointestinales (6 %). Además son más susceptibles a padecer leucemia, parálisis cerebral, hidrocefalia, hipotiroidismo, epilepsia y enfermedad de Alzheimer. La mortalidad asociada es alta, cuatro de cada cinco casos sobreviven hasta la edad de cinco años. Pasada esta primera etapa, su expectativa de vida es de alrededor de 60 años. Las trisomías 13 y 18 diagnosticadas en 16 fetos (cuadro 1) son de mal pronóstico, la sobrevivida promedio de la trisomía 18 es de cuatro días, el 45 % sobreviven hasta una semana, el 3-9 % sobreviven hasta seis meses y 0-5 % alcanzan el año de edad (Root y Carey 1994). Los sobrevivientes tienen un promedio de dos operaciones al cumplir su primer año y se desenvuelven en los ámbitos de retardo severo y profundo (Baty *et al.* 1994a, b).

Los mosaicos encontrados (cuadro 1) son el resultado de dos poblaciones celulares con cariotipos diferentes, una población con cariotipo normal y otra con alteraciones cromosómicas. En los tres casos el ultrasonograma fue anormal, en dos de ellos además existía el antecedente de edad materna avanzada. La trisomía 22 en mosaico es un fenómeno raro en el diagnóstico prenatal, se han documentado por lo menos otros doce casos en la literatura, en

ellos, al igual que en el nuestro, el retardo del crecimiento intrauterino también fue un hallazgo frecuente (Berghella *et al.* 1998). La tetraploidía (92 cromosomas) con alguna frecuencia le dificulta el diagnóstico al citogenetista, ya que pueden existir focos de células tetraploides en la placenta, que al ser cultivadas pueden sufrir expansión clonal y enmascarar un cariotipo fetal normal. Por otro lado, se ha documentado la existencia de personas con tetraploidía pura y en mosaico, con graves consecuencias fenotípicas (Tessier *et al.* 1997, Meiner *et al.* 1998). En nuestros casos de mosaico y pseudomosaico (cuadro 1) encontramos predominio del clon 92,XXXX en una embarazada con feto polimalformado y en otra estudiada por edad materna avanzada y antecedente de trisomía 13, con ultrasonograma sin datos patológicos. En esta última paciente se repitió la amniocentesis y el cariotipo fetal resultó femenino normal, por lo que se hizo el diagnóstico de pseudomosaico. El otro cariotipo anormal en mosaico, deleción terminal del cromosoma 21 (cuadro 1), también llamado síndrome 21q- (Yunis 1977), pertenece al grupo de deleciones variables en 21 q, la mayoría de las cuales son esporádicas (Gardner 1996). Se presentó en un caso referido por retardo del crecimiento intrauterino junto con edad materna avanzada y precisamente el retardo del desarrollo físico y mental es la principal característica de los neonatos afectados (Yunis 1977).

Otro tipo de defecto cromosómico de número, esta vez por déficit, es la monosomía del cromosoma X, que produce el síndrome de Turner. El 99 % de los fetos afectados mueren antes de cumplir 28 semanas gestacionales. Los casos que se presentan como abortos del II trimestre o como mortinatos, muestran edema fetal, hidropesía y una masa nucal llamada higrroma quístico del cuello (Robinson *et al.* 1992). Todos nuestros diagnósticos de 45,X mostraron estas alteraciones en el ultrasonograma (cuadro 2). En el asesoramiento genético de estos casos, además de informar sobre la alta posibilidad de muerte fetal, los futuros padres deben saber que, en caso de sobrevivir la etapa perinatal, las niñas muestran mucha

variabilidad fenotípica y es imposible predecir el pronóstico de cada una. Por lo general, no se espera el retardo mental como secuela, la talla será pequeña, la infertilidad es muy probable, puede acompañarse de malformaciones congénitas tales como coartación de la aorta, cuello alado y nefropatías. Las niñas tienen más riesgo de presentar retrasos en el lenguaje y en habilidades neuromotoras y de aprendizaje (Robinson *et al.* 1992).

La triploidía (69 cromosomas) se encuentra en alrededor del 12 % de los abortos espontáneos del primer trimestre pero es rara en nacidos vivos. Las complicaciones obstétricas de las triploidías completas en el 92 % de los casos son: poli u oligohidramnios, retardo del crecimiento intrauterino, degeneración hidatidiforme de la placenta, preeclampsia y prematuridad. El 100 % mueren durante el primer año de vida (Faix *et al.* 1984, Mittal *et al.* 1998). Oligohidramnios e hidrocefalia estuvieron presentes en el caso nuestro (cuadro 2).

Aproximadamente 1:500 nacidos vivos es portador de un rearreglo balanceado de la estructura cromosómica (Hsu 1992), lo cual no afecta su salud pero sí reduce su posibilidad de tener descendencia cromosómicamente normal. Esta es la situación del padre portador de una translocación entre los cromosomas 3 y 9 (cuadro 1) y de la madre que se conocía portadora de otra translocación recíproca, esta vez entre los cromosomas 8 y 21, cuya hija heredó su mismo rearreglo cromosómico (cuadro 1). En el primer caso se produjo un cariotipo fetal desbalanceado por trisomía parcial del cromosoma 9 y monosomía parcial del cromosoma 3 y en el segundo caso la niña es portadora sana con riesgo elevado de cromosomopatía en su descendencia, lo mismo que su madre.

El cariotipo 46,XY,+13,der(13;14) refleja trisomía 13 por translocación (cuadro 1). El 20 % de los casos de trisomía 13 es por esta causa (Yunis 1977). En este caso ha ocurrido una transposición de tipo robertsoniano, en la cual hay fusión por el centrómero de los brazos largos de dos cromosomas acrocéntricos, con pérdida simultánea de ambos brazos cortos (Anónimo 1995). Este caso puede tratarse de

una mutación fresca o de translocación balanceada [45,XY,der(13;14)] en el padre (la madre es 46,XX). La translocación robertsoniana entre los cromosomas 13 y 14 es el rearreglo más común en la raza humana, se estima que una de cada 1 300 personas es portadora de esta translocación (Gardner y Sutherland 1996). Si el padre de nuestro caso resulta ser portador de 45,der(13;14), el riesgo de recidiva de trisomía 13 en un embarazo posterior es muy bajo, de menos de 0.4 % (Gardner y Sutherland 1996).

La prevalencia al nacimiento de los cromosomas extra con estructura anormal se estima en 0.14 a 0.72 por 1 000 (Gardner y Sutherland 1996). La duplicación invertida del cromosoma 15 es el tipo más frecuente de cromosoma extra estructuralmente anormal (Blennow *et al.* 1995), también llamado marcador, supernumerario, accesorio o por sus siglas en inglés ESAC. Estos son marcadores dicéntricos con satélites en ambos brazos, que según su tamaño se clasifican en tres grupos (Webb 1994). El caso nuestro (cuadro 1) fue un diagnóstico inesperado, en una muestra procedente de Nicaragua con indicación de edad materna avanzada y pertenece al primer grupo, por ser un cromosoma muy pequeño que tiene tan poca cromatina entre los centrómeros que parece monocéntrico. Por ser tan pequeño, con material genético adicional que no sobrepasa 15q11, se considera que menos del 5 % de las veces se asocia con secuelas fenotípicas (Gardner y Sutherland 1996). Para precisar mejor el riesgo con miras al asesoramiento genético, se realizó el cariotipo de los progenitores del feto y encontramos el mismo marcador en el padre (portador sano), por lo que fue posible tranquilizar a esta pareja en cuanto a que tampoco tendría consecuencias fenotípicas para el feto.

En un estudio realizado por la presencia de polihidramnios, fémur corto y retardo del crecimiento intrauterino fetal, encontramos un cariotipo 45,X,+mar (cuadro 1). El marcador era un cromosoma más pequeño que el cromosoma 21, telocéntrico, que no pudimos identificar por carecer de la tecnología apropiada para estos casos (hibridaciones *in situ* con sondas

específicas para el cromosoma Y) en nuestro laboratorio. El fenotipo neonatal resultó ser masculino, el recién nacido presentó una talla de 38 cm y pesó 1 520 g y fue catalogado como pequeño para la edad gestacional. Se informa de un caso similar a éste en la literatura reciente (Hoshi *et al.* 1998). Suponemos por lo tanto que el marcador era en realidad un cromosoma Y que había perdido buena parte de la región heterocromática, lo cual no afecta el fenotipo masculino.

Los pseudomosaicos encontrados (0.8 %), son anomalías que surgen *in vitro* y que por lo tanto no reflejan la condición fetal. Este fenómeno se presenta en el 0.9 % de los cultivos en la experiencia mundial (Hsu 1992). Se han establecido pautas bien definidas que permiten diferenciar el pseudomosaico del verdadero cariotipo fetal (Hsu 1992, Priest 1997), las cuales seguimos.

La alta frecuencia de anomalías cromosómicas en presencia de defectos estructurales fetales y la alta mortalidad fetal, enfatizan la necesidad de obtener el cariotipo. En presencia de cromosomopatía se puede evitar cirugía fetal innecesaria, como sucedió en uno de los casos de trisomía 13 con uropatía obstructiva, que se preparaba para reparación quirúrgica *in utero* en caso de cariotipo normal. Por otro lado, el conocimiento del cariotipo y del fenotipo fetal permite a los padres y al personal de salud discutir alternativas y escoger el momento, el modo y el lugar más adecuados para el nacimiento. Aún más, dada la alta probabilidad de muerte intrauterina y maceración fetal consiguiente, el diagnóstico citogenético posparto resulta poco práctico y por lo tanto el asesoramiento genético a fin de evitar recurrencia se dificulta.

En Costa Rica, con referencia al diagnóstico prenatal, tenemos dos problemas fundamentales: 1) la capacidad del único laboratorio en el país que realiza cariotipos fetales es, por motivos económicos, restringida y definitivamente insuficiente para atender a toda la población de embarazadas con indicación para amniocentesis genética, 2) las trabas legales para interrumpir embarazos por defecto fetal. Es así

como surge una situación de injusticia: en el nivel privado se ofrece el diagnóstico prenatal a las embarazadas mayores que 35 años, asumiendo su capacidad económica para el aborto selectivo fuera de nuestras fronteras. A las aseguradas, se les realiza el estudio fundamentalmente cuando el examen ultrasonográfico es anormal para determinar la posible etiología cromosómica del problema y ofrecer asesoramiento genético para preparar el núcleo familiar para el mejor recibimiento del niño y con miras a futuros embarazos.

Puesto que está demostrado que los niños con síndrome de Down en quienes se invierte en aceptación, amor, cuidados, estimulación temprana, terapia de lenguaje, terapia ocupacional, fisioterapia, integración en el sistema escolar, etc., pueden llegar a ser personas autosuficientes, resulta paradójico que las clases sociales con menos recursos económicos para costear todas estas terapias e intervenciones y con mayor cantidad de factores de riesgo asociados, sean las que poseen menos posibilidades de prevención mediante aborto selectivo.

#### AGRADECIMIENTOS

A obstetras y neonatólogos que en algún momento han colaborado con nosotros, en especial a Haroldo Mora Palma, Dania Guerra Carles, Carlos Peña Obando, Freddy Pérez Santander, Alberto Johanning Grimaldo y Rafael Calderón Torres. Este trabajo es financiado por la Vicerrectoría de Investigación de la Universidad de Costa Rica a través de los proyectos N° 742-84-115 y N° 742-95-307.

#### RESUMEN

El objetivo de este estudio fue identificar cromosomopatía fetal en voluntarias con embarazos de alto riesgo genético, brindar adecuada atención obstétrica y pediátrica y asesoramiento genético. En 842 embarazadas se obtuvo células fetales mediante amniocentesis, realizadas desde 1986 hasta 1999 inclusive. Las punciones se realizaron en hospitales del sistema de seguridad social y en la consulta privada. La indicación del 48 % de las amniocentesis fue

el examen ultrasonográfico anormal y el 35 % de las punciones fue por edad materna avanzada. El 66 % de las veces el estudio se realizó en el II trimestre del embarazo y el 34 % en el III 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. Los 625 cariotipos fetales fueron anormales en 55 casos (9 %): 33 cariotipos 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. Al comparar la cantidad de defectos cromosómicos en relación a la indicación para efectuar la amniocentesis, se encontró un 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. 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.

## REFERENCIAS

- Annas, G.J. & S. Elias. 1990. Legal and ethical implications of fetal diagnosis and gene therapy. *Amer. J. Med. Genet.* 35: 215-218.
- Anónimo. 1984. Fetal diagnosis of hereditary diseases. WHO working group. *Bull. WHO* 62: 345-355.
- Anónimo. 1995. ISCN An International System for Human Cytogenetic nomenclature. F. Mitelman (ed.). S. Karger, Basilea. 114 p.
- Baty, B.J., B.L. Blackburn & J.C. Carey. 1994a. Natural history of trisomy 18 and trisomy 13: I. Growth, physical assessment, medical histories, survival, and recurrence risk. *Amer. J. Med. Genet.* 49: 175-188.
- Baty, B.J., L.B. Jorde, B.L. Blackburn & J.C. Carey. 1994b. Natural history of trisomy 18 and trisomy 13: II. Psychomotor development. *Amer. J. Med. Genet.* 49: 189-194.
- Berghella, V., R.J. Wapner, T. Yang-Feng & M.J. Mahoney. 1998. Prenatal confirmation of true fetal trisomy 22 mosaicism by fetal skin biopsy following normal fetal blood sampling. *Prenat. Diagn.* 18: 384-389.
- Blennow, E., K.B. Nielsen, H. Telenius, N.P. Carter, U. Kristoffersson, E. Holmberg, C. Gillberg & M. Nordenskjöld. 1995. Fifty probands with extra structurally abnormal chromosomes characterized by fluorescence in situ hybridization. *Amer. J. Med. Genet.* 55: 85-94.
- Boué, A. & F. Muller. 1995. Ultrasound indications for laboratory testing, p. 203-215. *In* A. Boué (ed.). *Fetal medicine: Prenatal diagnosis and management*. Oxford Univ., Oxford.
- Castro-Volio, I., G. Escalante-López, H. Mora-Palma, D. Guerra-Carles, L. Sánchez-Chaves & C. Peña-Obando. 1995. Cariotipo de células fetales en el diagnóstico prenatal en Costa Rica. *Rev. Biol. Trop.* 43: 31-37.
- Eydoux, P., A. Choiset & N. Le Porrier. 1989. Chromosomal prenatal diagnosis: Study of 936 cases of intrauterine abnormalities after ultrasound assessment. *Prenat. Diagn.* 9: 255-268.
- Faix, R.G., M. Barr & J.R. Waterson. 1984. Triploidy: Case report of a liveborn male and an ethical dilemma. *Pediatrics* 74: 296-299.
- Gardner, R.J.M. & G.R. Sutherland. 1996. Structural rearrangements and uniparental disomy, p.259-293. *In* R.J.M. Gardner & G.R. Sutherland (eds.). *Chromosome abnormalities and genetic counseling*. Oxford Univ., Nueva York.
- Hoshi, N., H. Tonoki, Y. Handa, T. Fujino, K. Okuyama, Y. Koga, Y. Matsumoto, T. Yamada, H. Yamada, T. Kishida, T. Sagawa, K. Fujieda, Y. Nakahori, J.A. Kant & S. Fujimoto. 1998. Prenatal identification of *mos* 45,X/46,X,+mar in a normal male baby by cytogenetic and molecular analysis. *Prenat. Diagn.* 18: 1316-1322.
- Hsu, L.Y.F. 1992. Prenatal diagnosis of chromosomal abnormalities through amniocentesis, p.155-210. *In* A. Milunsky (ed.). *Genetic disorders and the fetus, diagnosis, prevention and treatment*. Johns Hopkins Univ., Baltimore.
- Lam, Y.H., M.H.Y. Tang, S.Y. Sin & A. Ghosh. 1998. Clinical significance of amniotic-fluid cell culture failure. *Prenat. Diagn.* 18: 343-347.
- Meiner, A., H. Holland, H. Reinchenbach, L.-C. Horn, R. Faber & U.G. Froster. 1998. Tetraploidy in a growth retarded fetus with a thick placenta. *Prenat. Diagn.* 18: 864-865.
- Mittal, T.K., G.M. Vujanic, B.M. Morrissey & A. Jones. 1998. Triploidy: Antenatal sonographic features with post-mortem correlation. *Prenat. Diagn.* 18: 1253-1262.

- Nicolaidis, K.H., R.J. Snijdgers, C.M. Gosden, C. Berry & S. Campbell. 1992. Ultrasonographically detectable markers of fetal chromosomal abnormalities. *Lancet* 340: 1109-1110.
- Pflueger, S.M.V. 1999. Cytogenetics of spontaneous abortion, p. 317-343. *In* S.L. Gersen & M.B. Keagle (eds.). *The principles of clinical cytogenetics*. Humana, Totowa, Nueva Jersey.
- Philip J. 1992. The prenatal diagnosis and management of congenital malformations in the third trimester of pregnancy, p. 683-719. *In* A. Milunsky (ed.). *Genetic disorders and the fetus, diagnosis, prevention, and management*. Johns Hopkins Univ., Baltimore.
- Priest, J.H. 1991. Prenatal chromosomal diagnosis and cell culture, p. 149-203. *In* M.J. Barch (ed.). *The ACT cytogenetics laboratory manual*. Raven, Nueva York.
- Queenan J.T. 1985. Amniocentesis, p. 201-213. *In* Management of high risk pregnancy. Medical Economics, Nueva Jersey.
- Randolph, L.M. 1999. Prenatal cytogenetics, p. 259-315. *In* S.L. Gersen & M.B. Keagle (eds.). *The principles of clinical cytogenetics*. Humana, Totowa. Nueva Jersey.
- Robinson, A., B.G. Bender & M.G. Linden. 1992. Prenatal diagnosis of sex chromosome abnormalities, p. 211-239. *In* A. Milunsky (ed.). *Genetic disorders and the fetus: Diagnosis, prevention and treatment*. Johns Hopkins, Baltimore.
- Root, S. & J.C. Carey. 1994. Survival in trisomy 18. *Amer. J. Med. Genet.* 49: 170-174.
- Tessier, M., P. Gaucherrand & A. Buenerd. 1997. Prenatal diagnosis of a tetraploid fetus. *Prenat. Diagn.* 17: 474-478.
- Wald, N.J., A. Kennard, A. Hackshaw & A. McGuire. 1997. Antenatal screening for Down syndrome. *J. Med. Screen.* 4: 181-246.
- Webb, T. 1994. Inv dup (15) supernumerary marker chromosomes. *J. Med. Genet.* 31: 585-594.
- Wilson, R.D., D. Chitayat & B.C. McGillivray. 1992. Fetal ultrasound abnormalities: Correlation with fetal karyotype, autopsy findings, and postnatal outcome—Five year prospective study. *Amer. J. Med. Genet.* 44: 586-590.
- Yunis, J.J. 1977. *New chromosomal syndromes*. Academic, Nueva York. 404 p.