

## Los marcadores cromosómicos, un reto de la genética contemporánea

### Chromosomal markers, a challenge in contemporary genetics

**Dariana Cristina Espinosa Álvarez; <sup>1</sup> Dorelis Guerrero Jordán; <sup>2</sup> Oneida Fernández Castillo.<sup>3</sup>**

*1-Licenciada en tecnología de la salud en Laboratorio Clínico. Centro Provincial de Genética Médica.*

*2-Licenciada en tecnología de la salud en Microbiología. Centro Provincial de Genética Médica.*

*3-Licenciada en tecnología de la salud en Laboratorio Clínico. Hospital General Universitario Carlos Manuel de Céspedes.*

---

#### RESUMEN

El cromosoma marcador es un pequeño fragmento cromosómico indeterminado que podemos encontrar al realizar un cariotipo. Se recibió una muestra de líquido amniótico de una paciente remitida por edad materna avanzada. La amniocentesis se realizó a las 17 semanas de gestación. La muestra obtenida se cultivó y se procesó según las técnicas estandarizadas utilizadas en el laboratorio. Como resultado del diagnóstico prenatal citogenético se evidenció un marcador de origen desconocido: 47, XY, + mar. El estudio cromosómico de la madre reflejó una inversión pericéntrica del cromosoma 9, mientras que el del padre fue normal, por lo que se consideró de "novo". Ambos padres al ser informados del resultado y previo asesoramiento genético

decidieron interrumpir el embarazo. El estudio anatomopatológico confirmó que era un feto masculino con macroglosia e implantación baja de las orejas.

**Descriptores DeCS:** CROMOSOMA MARCADOR

---

#### **ABSTRACT:**

The chromosome marker is a small chromosomal indeterminate fragment that we can find at the time of performing a karyotype. It was received a sample of amniotic liquid of a patient remitted for advanced maternal age. The amniocentesis was performed after the 17<sup>th</sup> week of gestation. The sample obtained was cultured and it was processed according to the standardized techniques used in the laboratory. As a result of the prenatal cytogenetic diagnostic it was evidenced a marker of unknown origin: 47, XY, + mar. The chromosomal study of the mother evidenced a pericentric investment of the chromosome 9, whereas the chromosomes of the father were normal, then it was considered again. Both parents were informed about the results and previous genetic advices and they decided to interrupt the pregnancy. The anatomopathologic study confirmed that it was a masculine fetus with macroglossia and low implantation of the ears.

**Subject headings:** Chromosomal markers

---

## **INTRODUCCIÓN**

Los defectos cromosómicos son una importante causa de morbilidad y mortalidad. La cromosomopatía se documenta como causa de la pérdida gestacional en alrededor del 50% de los abortos espontáneos del primer trimestre. El diagnóstico cromosómico fetal mediante amniocentesis y cultivo de células fetales descamadas en el líquido amniótico es el método más utilizado y forma parte de las normas de atención a la mujer embarazada de alto riesgo en la mayoría del mundo desarrollado. Este método diagnóstico es un componente indispensable de los programas preventivos en genética que impulsa la Organización Mundial de la Salud.<sup>1</sup> El cromosoma marcador es un pequeño fragmento cromosómico indeterminado que se puede encontrar al realizar un cariotipo.<sup>2</sup> También se conocen como cromosomas supernumerarios humanos (HSCs) o extra-structural abnormal chromosomes (ESACs).

La incidencia en la población varía de 0.14 a 0.72 por cada 1000 nacidos y de 0,4 a 0,8 en 2.500 diagnósticos prenatales. Dichas frecuencias han sido confirmadas posteriormente aplicando las técnicas de FISH. Aproximadamente el 40% tienen un origen familiar. Los más frecuentes corresponden al grupo de pequeños marcadores derivados de cromosomas acrocéntricos: der (15) y der (22).<sup>2</sup>

Los fenotipos asociados a los cromosomas marcadores son muy heterogéneos y tan sólo el 33,8% están correlacionados con síndromes clínicos definidos. Este efecto fenotípico depende de diversos factores: tamaño del cromosoma marcador, presencia o ausencia de eucromatina y satélites, grado de mosaicismo, origen de novo o familiar y posibilidad de disomía uniparental.<sup>2</sup>

El estudio se realizó a una paciente de 37 años de edad, considerada de riesgo para el embarazo por avanzada edad materna, a la cual al realizársele la amniocentesis y luego el diagnóstico fetal citogenético se detectó un fragmento cromosómico de origen indeterminado.

El curso de la gestación en la paciente había tenido una evolución normal. Se realizaron los estudios genéticos que arrojaron como resultados: Electroforesis de hemoglobina: AA, ultrasonido del primer trimestre: Feto único, LC presente, LCR 42: 11 semanas, TN: 1.8mm, LA normal, AFP: 0.85. Ultrasonido del segundo trimestre: LC presente LA normal, DBP 46, F 33: 20 sem, CC: normal, pared anterior íntegra, renal y digestivo normales, diafragma presente, corazón con 4 cavidades simétricas, TSVI- VD normales, bradicardia transitoria, miembros superiores e inferiores normales, perfilograma normal.

Cuando se recibe el resultado del diagnóstico prenatal citogenético (DPC) se remitió a la atención terciaria en el Centro Provincial de Genética Médica para discusión en colectivo. Ultrasonido genético en el tercer nivel: LC presente, LA normal, CC normales, DBP 53, F 41: 23 sem, renal y digestivo normales, eco fetal normal. Llama la atención en el perfilograma que impresiona macroglosia. El caso se interconsulta con el Centro Nacional de Genética Médica.

## PRESENTACIÓN DEL CASO

Los estudios cromosómicos se realizaron a partir de células fetales contenidas en el líquido amniótico, obtenido por amniocentesis practicada a la gestante en el segundo trimestre del embarazo. Esta cumplía con al menos uno de los criterios de indicación para el DPC: avanzada edad materna.

El estudio cromosómico se realizó a través del cultivo de líquido amniótico obtenido por amniocentesis, la muestra se cultivó en medio de Amcel Grow durante 10 días a 37°C. Transcurrido este tiempo se agregaron 70 micro litros de Colcemid durante 2 horas y media, posteriormente se trató con solución hipotónica KCl (0.560 M), y se fijaron con solución 3:1 de metanol: acético. Se realizaron las extensiones sobre portaobjetos, Se tiñeron con Giemsa y se realizó el estudio cromosómico con la técnica de bandas G. Se analizaron 23 metafases obteniéndose como resultado un cariotipo con marcador de origen desconocido 47, XY, +mar. El estudio permitió observar que el feto presentaba material cromosómico extra, pero no se pudo determinar de donde procedía. Se enviaron las extensiones al Centro Nacional de Genética Médica para aplicarles la técnica de FISH, (4) en este caso se utilizaron las sondas específicas para regiones críticas del cromosoma 15, las que se emplean en el diagnóstico de los síndromes de Prader- Willi y Angelman, pues se pensaba que los puntos de rotura serían los mismos que los encontrados en esas microdelecciones. El resultado final arrojó que el cromosoma marcador no derivaba del cromosoma 15 como se esperaba por lo que se declara que es de origen desconocido.

Al obtener este resultado se procedió a realizar un estudio cromosómico de ambos miembros de la pareja para descartar si el marcador había sido heredado de alguno de sus padres o si era de "novo". El diagnóstico cromosómico se realiza a través del cultivo de linfocitos en sangre periférica, en medio RPMI, los cuales estuvieron en cultivo 72 horas a 37°C. Transcurrido este tiempo se agregaron 80 micro litros de Colcemid durante 8 minutos, posteriormente se trató con solución hipotónica KCl (0.560 M), y se fijaron con solución 3:1 de metanol: acético. Se realizaron las extensiones sobre portaobjetos, se tiñeron con Giemsa y se realizó el estudio cromosómico con la técnica de bandas G. Se analizaron 15 metafases de cada paciente. La madre presentó un cariotipo con una inversión pericéntrica del cromosoma 9: 46, XX, inv (9) (p13q21). El padre presentó un cariotipo normal: 46, XY, confirmándose que era de "novo".

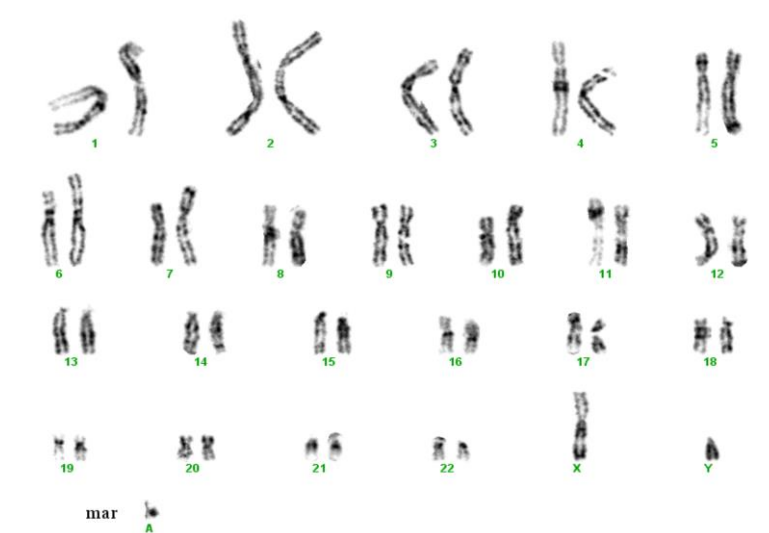
Se pusieron en práctica todos los principios del asesoramiento genético, (5) informándoles a la pareja el tipo de desorden cromosómico y los posibles riesgos para la salud del feto y la tranquilidad de la familia. Se abordaron las opciones reproductivas en la pareja usando un enfoque no directivo, ambos miembros decidieron la interrupción del embarazo. El estudio anatomopatológico confirmó que era un feto de raza mestiza, sexo masculino y 740 gramos, con macroglosia e implantación baja de las orejas. (Anexos 1, 2,3)

## CONCLUSIONES

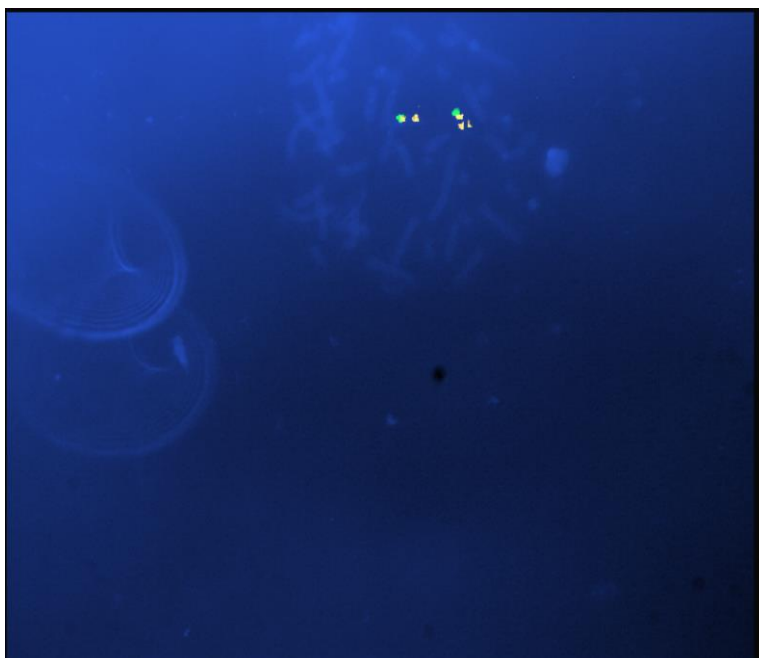
La aplicación de las diferentes técnicas citogenéticas permitió determinar que el marcador encontrado es considerado de "novo", descartándose su origen hereditario.

## Anexos

**Anexo1.** Cariotipo del Feto: 47, XY, +mar.



**Anexo 2.** Citogenética Molecular (FISH)



**Anexo 3.** Feto masculino que muestra los siguientes signos dismórficos: macroglosia e implantación baja de las orejas.



**Fotografía obtenida con el consentimiento informado de los padres.**

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Isabel Castro Volio, Kay Sander Mangel, Manuel Vargas Prado, Luis Sánchez Cháves y Gerardo Escalante López Diagnóstico prenatal citogenético mediante amniocentesis durante los trimestres II y III de gestación en Costa Rica. Rev. biol. trop v.49 n.3-4 San José dic. 2001
2. Dorado, M., Rodríguez, A., Hebles, M. , Sanchez, P., Migueles, B., González, M., Aguilera, L., Cruz, N., Sánchez, F. Cariotipo 47, XY, + mar e implicaciones en la esterilidad. Revista ASEBIR Vol.13 Núm. 2
3. Hernando Davalillo Cristina. Caracterización de anomalías cromosómicas en diagnóstico prenatal y postnatal mediante técnicas de citogenética molecular. Tesis Doctoral 2005.
4. Silvia Castillo Taucher, Ana María Fuentes S1, Alejandro Paulos M1, Andrea Pardo V2. Múltiple FISH y múltiple BAND: técnicas de citogenética molecular en cinco casos. Rev. méd. Chile v.130 n.5 Santiago mayo 2002
5. Rojas BI. Principios del Asesoramiento Genético. Conferencias CNGM, Ciudad de la Habana, 2001.

Recibido: 7 de noviembre de 2013.

Aprobado: 19 de noviembre de 2013.