

ANIVERSARIO 30 DEL DIAGNÓSTICO PRENATAL CITOGENÉTICO EN LA HABANA. 30TH ANNIVERSARY ISSUE OF CYTOGENETIC PRENATAL DIAGNOSIS IN HAVANA.

Luis Alberto Méndez Rosado¹, Enny Morales Rodríguez¹, Olga Quiñonez Maza¹, Anduriña Barrios Martínez¹, José A. Oliva Rodríguez², Alfredo Nodarse Rodríguez², Michel Soriano Torres¹, Minerva García González¹, Ursulina Suarez Mayedo¹, Odalys Molina Gamboa¹, Arlay Castelvi López¹, Mercedes Cabrera Echevarría¹, Nereida Gonzalez García¹, Marilyn del Sol Gonzalez¹, Luanda Maceiras¹, Yomisleydis Bravo Alvarez.

¹-Centro Nacional de Genética Médica. ²- Centro Provincial de Genética de La Habana.

Palabras claves: diagnóstico prenatal citogenético, Síndrome Down, aneuploidías.

Teléfono 208 99 91-95. Email : albermen@infomed.sld.cu

Resumen

El diagnóstico prenatal citogenético (DPC) es una eficaz opción diagnóstica para el complemento cromosómico fetal. Este programa se inicia en la Habana específicamente en el laboratorio de citogenética en el año 1983. Se han aplicado diferentes modalidades para el DPC como la amniocentesis, la biopsia de vellosidades coriónicas, la cordocentesis y el FISH. El objetivo del siguiente artículo es evaluar los resultados de estos años de trabajo en el laboratorio de citogenética del Centro Nacional de Genética Médica (CNGM) de la Habana. Se realizó un estudio retrospectivo descriptivo en los procedimientos del diagnóstico prenatal en el periodo 1983-2012. Fueron analizados 22 835 diagnósticos prenatales de los cuales 20 565 correspondieron a cultivo de amniocitos (LA), 1785 correspondieron a muestras de vellosidades coriónicas (VC), 385 a cultivo de la sangre del cordón umbilical (SC) y 100 casos realizados en células en interfase aplicando la técnica FISH. En las muestras de LA y VC predominó la indicación de avanzada edad materna y el por ciento de positividad estuvo en un rango del 2-3%. En las pruebas de SC y FISH el por ciento de detección de cromosomopatías se incrementó hasta el 8-9%. Es necesario introducir los marcadores bioquímicos en el suero materno para aumentar el por ciento de

cromosomopatías a detectar. El reporte mundial de defectos congénitos ubica a Cuba como uno de los países de más baja prevalencia del Síndrome Down y otras cromosomopatías demostrando la efectividad y repercusión social del programa de diagnóstico prenatal.

SUMMARY

Cytogenetic prenatal diagnosis (CPD) is a very effective option in the diagnostic of the fetus chromosome. This program was initiated in Havana in year 1983, specifically in the Laboratory of Citogenetics. Since then there have been employed several CPD modalities such as amniocentesis, chorionic villi biopsy, cordocentesis and FISH. The purpose of this article is to evaluate the results of the Laboratory of Cytogenetics belonging to Havana's National Center of Medical Genetics during these years of work. It was undertaken a retrospective descriptive study of prenatal diagnose procedures in the 1983-2012 period. There were analysed 22 835 prenatal diagnosis from which 20 565 corresponded to amniocytes culture (AC), 1785 to chorionic villi biopsy (CVB), 385 fetal blood samples from umbilical cord (FBS) and 100 cases in interfase cells using FISH technique. In AC and CVB samples predominated the indication advanced maternal age and the percentage of positive results fluctuated between 2-3%. In FBS and FISH tests the chromosomal abnormalities detection percentage increased till 8-9%. It is necessary to introduce maternal serum screening of biochemical markers in order to increase the detection percentage of anomalies. Congenital Defects World Report place Cuba as one of the countries with lowest Down Syndrome and others chromosomes aberrations rates demonstrating the effectiveness and social repercussion of the prenatal diagnosis program.

Introducción

El diagnóstico prenatal citogenético (DPC) es una eficaz opción diagnóstica para el complemento cromosómico fetal, detectando aquellas anomalías cromosómicas

constitucionales que podrían ser causa de serios trastornos para el futuro niño. El programa nacional para el diagnóstico, manejo y prevención de enfermedades genéticas y defectos congénitos se inicia en la provincia de la Habana a comienzos de los años 80 del pasado siglo y específicamente el laboratorio de citogenética comenzó en el año 1983 prestando servicios a la región occidental del país.¹

En todos estos años se han aplicado diferentes modalidades para el DPC como la amniocentesis, la biopsia de vellosidades coriónicas, la cordocentesis y el FISH (Fluorescent In Situ Hibridization por sus siglas en inglés), todas llevan implícitas ventajas y desventajas si las comparásemos entre sí, pero todas son eficaces en la detección de las cromosomopatías.

Es indiscutible el impacto de este programa en la salud de nuestra población durante estos 30 años de labor. El objetivo del siguiente artículo es evaluar los resultados de estos años de trabajo en el laboratorio de citogenética del Centro Nacional de Genética Médica (CNGM) de la Habana.

Materiales y Métodos

Se realizó un estudio retrospectivo descriptivo en los procedimientos del diagnóstico prenatal en el periodo 1983-2012 (2012 hasta el 30 de junio) teniendo en cuenta publicaciones del laboratorio de citogenética del CNGM^(1-3,5), Tesis Doctoral⁽⁴⁾, la base de datos de dicho laboratorio y la base de datos de la subdirección de Asistencia Médica del CNGM. Los datos recopilados fueron: Número de diagnósticos prenatales realizados mediante la amniocentesis, la biopsia de vellosidades coriónicas, la cordocentesis y el FISH. En cada una de estas modalidades se colectaron los datos de: motivos de indicación para la remisión de los casos al laboratorio, número y tipo de aberraciones cromosómicas detectadas, embarazadas con un DPC anómalo que decidieron continuar el embarazo.

Los embarazos de riesgo para enfermedades cromosómicas fueron detectados a nivel primario por los Médicos de Familia, evaluados por los especialistas en Genética Clínica de sus municipios y en el departamento provincial de Genética de La Habana donde fueron

atendidos en consultas de Asesoramiento Genético y se les realizaron estudios ecográficos previos a las tomas de muestras.

En todos los casos se brindó a la pareja el Asesoramiento Genético y se pidió consentimiento informado para realizar el procedimiento invasivo.

Los fetos abortados fueron examinados en los departamentos de Anatomía Patológica de cada territorio, contando generalmente con la participación de los genetistas, con vistas a la confirmación clínica del diagnóstico, aunque en los casos de interés la confirmación fue realizada citogenéticamente por estudio del material abortivo.

Resultados

En el periodo 1983-2012 se realizaron 22 835 diagnósticos prenatales de los cuales 20 565 correspondieron a cultivo de amniocitos (LA), 1785 correspondieron a muestras de vellosidades coriónicas (VC), 385 a cultivo de la sangre del cordón umbilical (SC) y 100 casos realizados en células en interfase aplicando la técnica FISH.

Los motivos de indicación para los estudios prenatales en las diferentes modalidades de DPC aparecen en la tabla 1

En el cultivo de líquido amniótico y vellosidades coriales predominó como motivo de indicación la avanzada edad materna (AEM) (> 35 años) con el 70% de los casos, sin embargo en pruebas como la cordocentesis y el FISH tuvo un mayor peso los hallazgos ultrasonográficos que hacían sospechar una cromosomopatía. Dentro de la indicación **otros** estuvieron incluidos los casos remitidos al laboratorio por alteraciones en los marcadores bioquímicos en suero materno que daban un riesgo elevado de Síndrome Down u otra aneuploidía, las alteraciones cromosómicas en embarazos previos, la exposición materna a agentes clastogénicos, las gestaciones en adolescentes, determinación del sexo en enfermedades ligadas al cromosoma X, estudios metabólicos y la ansiedad materna. Solo en el caso de la cordocentesis en este acápite se incluye la remisión al laboratorio para corroborar los resultados de una amniocentesis previa y en la prueba FISH esta incluida en **otros** la necesidad de descartar un mosaicismo cromosómico en una amniocentesis previa.

En los 22 835 diagnósticos prenatales realizados en este periodo de tiempo se obtuvo un índice de positividad general del 2,68%. En aquellos procedimientos invasivos en los cuales predominó la AEM, para el estudio prenatal (amniocentesis y biopsia de vellosidades coriónicas) el índice de positividad estuvo en un rango entre el 2-3%. En otros procedimientos (SC y FISH) donde el motivo de indicación AEM no fue predominante, el por ciento de detección de cromosomopatías se incrementó entre el 8-9%.

Durante el periodo analizado se detectaron 613 casos positivos de los cuales 416 (65.1%) correspondieron a aneuploidías cromosómicas, y de ellas el 66.5% fueron casos con Síndrome Down. Tabla 3. Se detectaron 123 casos con aberraciones cromosómicas estructurales de los cuales el 73.9% (91/123) fueron aparentemente balanceadas y el 26.01%(32/123) fueron desbalanceadas. Se diagnosticó un caso con una trisomía del cromosoma 9 y un caso de triploidía. Los marcadores cromosómicos supernumerarios en todas las células (no mosaicos) fueron hallados en cuatro ocasiones.

En el DPC por cultivo de líquido amniótico fueron detectados 53 casos de mosaicismo cromosómico para un 0,25% (53/20 565).⁴ En el DPC por estudio de vellosidades coriales se diagnosticaron 11 casos de mosaicismo cromosómico que fueron verificados posteriormente mediante el cultivo del líquido amniótico¹. Se presentaron 6 casos de mosaicismo cromosómico en los estudios de la sangre del cordón y 3 casos en el DPC por FISH. Tabla 4.

Los casos con aberraciones cromosómicas estructurales aparentemente balanceadas generalmente continuaban la gestación, excepto dos casos que la aberración era *de novo* y los padres deciden la terminación del embarazo. En los casos con aberraciones estructurales desbalanceadas la gestación fue interrumpida por decisión de la pareja excepto dos casos uno con una delección del brazo corto del cromosoma X y otro con una adición al brazo corto del cromosoma 12. En los casos de aneuploidías autosómicas excepto cinco casos el resto optó por la terminación del embarazo.

Modalidad de DPC	AEM	%	Hallazgos ecográficos	%	Antecedentes familiares	%	Padre portador reordenamiento cromosómico	%	Otros	%
Cultivo de amniocitos	14395	70	1 131	5,4	3228	15,7	83	0,4	1728	8,4
Biopsia de vellosidades coriónicas	1249	70	18	0,97	120	6,7	9	0,52	389	21,81
Cordocentesis	173	45	93	24,4	-	-	1	0,25	115	30
FISH	29	29	51	51	3	3	-	-	12	12

Tabla 1. Indicaciones para los estudios prenatales en las diversas formas del DPC.

Modalidad de DPC	No. de casos	Casos positivos	Porcentaje de positividad
Cultivo de amniocitos	20 565	530	2,57%
Biopsia de vellosidades coriónicas	1785	42	2,35%
Cordocentesis	385	32	8,31%
FISH	100	9	9%
Total	22 835	613	2,68%

Tabla 2. Diferentes modalidades de DPC con el número de casos positivos detectados y el porcentaje de positividad en cada modalidad.

Diagnóstico	LA	VC	SC	FISH	Total de cada aneuploidía
Trisomía 21	253	15	4	5	277 (66.5%)
Trisomía 18	62	1	5	2	70 (16.8%)
Trisomía 13	19	4	2	1	26 (6.25%)
45,X	11	1	-	1	13 (3.1%)
47,XXX	15	1	-	-	16 (3.8%)
47,XXY	9	-	3	-	12 (2.8%)
47,XYY	2	-	-	-	2 (0.4%)
Total de aneuploidías en cada modalidad de DPC	371	22	14	9	416

Tabla 3. Aneuploidías detectadas en el DPC mostrando el por ciento de aparición de cada una.

Tipo de mosaicismo	LA	VC	SC	FISH
Aneuploidías autosómicas	18	4	2	2
Aneuploidías sexuales	20	7	3	1
Cromosoma marcador	9	–	1	–
Aberración estructural	6	–	–	–

Tabla 4. Casos detectados con mosaicismo cromosómico en las cuatro modalidades de DPC

Discusión

Los resultados obtenidos en estos 30 años de DPC en el laboratorio de citogenética del CNGM concuerdan plenamente con los de otros autores ⁽⁶⁻¹¹⁾ cuando la indicación de la avanzada edad materna es la que mas casos aporte al muestreo realizado. El índice de positividad en un rango entre el 2-3% es considerado realmente bajo en la comunidad científica de nuestros días, actualmente existen otros parámetros, como los marcadores bioquímicos en suero materno del primer y segundo trimestre del embarazo que son capaces de detectar el riesgo de aneuploidías cromosómicas hasta con un 90 % de efectividad, cifra que puede aumentar al 95% si se combinan con los marcadores ultrasonográficos del 1^{er} y 2^{do} trimestre del embarazo. ⁽¹²⁾ En un trabajo realizado por Morris y colaboradores ⁽¹³⁾ en el 2008, se incluyó 19 326 procedimientos invasivos (LA y VC) realizados por el riesgo de aneuploidías cromosómicas debido a alteraciones en los marcadores bioquímicos en el suero materno (principal causa), hallazgos ultrasonográficos y en menor proporción la edad materna, siendo detectados 1118 casos de Síndrome Down y

615 casos de Síndromes de Patau y Edwards, lo cual constituyó el 95% de todos los casos con estos síndromes que fueron detectados en Inglaterra y Nueva Gales en el año 2008. En nuestra muestra de 22 835 casos solo se detectaron 334 casos que incluyen a estos tres síndromes anteriormente mencionados, hecho que demuestra la necesidad de un cambio para estimar el riesgo de estas tres cromosomopatías, las mas frecuentes en el recién nacido. Está demostrado que teniendo en cuenta la AEM como el mayor factor de riesgo el porcentaje de detección de aneuploidías cromosómicas es bajo.

En nuestro estudio se reporta una alta tasa de interrupciones de embarazos en los cuales existía un determinado riesgo para la descendencia. Existe en nuestra población un consenso a favor de aceptar el aborto como una opción reproductiva preventiva ante el riesgo de enfermedades genéticas.⁽¹⁴⁾ Sin embargo se respeta la decisión de las parejas que disponen la continuación del embarazo aún con el diagnóstico positivo de una cromosomopatía. La Declaración de la Organización Mundial de la Salud sobre Ética, Genética Médica y Servicios de Genética establece entre sus normativas que el diagnóstico prenatal debe ser realizado solo por razones relevantes a la salud del feto y se debe ofrecer independientemente del punto de vista de la pareja sobre el aborto.⁽¹⁵⁾

Todos estos años de DPC en la Habana han tenido una repercusión muy favorable en nuestra población, porque aún cuando este laboratorio atendió solamente la parte occidental de Cuba hasta finales de los 90, este diagnóstico se encuentra extendido a todo nuestro país creándose una red de laboratorios que han influido decisivamente en la incidencia de las enfermedades genéticas de origen cromosómico. El reporte mundial de defectos congénitos de March of Dimes⁽¹⁶⁾ ubica a Cuba como uno de los países de más baja prevalencia del Síndrome Down (1 en 1000 nacidos vivos) por encima de Canadá y los EEUU. El programa de diagnóstico prenatal citogenético, la posibilidad del acceso a los programas de salud de nuestra población y la Red Nacional de Genética Médica han sido determinantes para alcanzar estos logros de la Salud Pública Cubana.

Bibliografía

- 1- Quintana J, Quiñones O, Méndez LA, Lavista M, Gómez M, Dieppa N. Resultados del diagnóstico prenatal citogenético en las provincias occidentales de Cuba, 1983 - 1998. Revista Cubana de Genética Humana 1999 ; Vol. 1(3).
- 2- Quiñones O, Quintana J, Méndez LA, Barrios A, Suárez U, García M, Sol M. Frecuencias de reordenamientos cromosómicos estructurales acorde a las indicaciones para estudios citogenéticos prenatales y postnatales. Rev Cubana Genet Comunit. 2010;4(3):36-42
- 3- Quiñones O, Nodarse A., Méndez LA, Román I, Hernández G, Palencia D, Suárez U. Estudios citogenéticos en muestras de sangre fetal obtenida mediante cordocentesis. Primer reporte. Rev Cubana Genet Comunit 2007;1(2):21-27
- 4- Méndez Rosado LA. Mosaicismo cromosómico en diagnóstico prenatal citogenético por cultivo de amniocitos. Tesis doctoral. Universidad de Ciencias Médicas de la Habana, 2010.
- 5- Méndez LA., Nodarse A, Morales E, Barrios A, Soriano M, Castelví A. Diagnóstico prenatal citogenético mediante la hibridación *in situ* con fluorescencia. Rev. Cubana de Obstetricia y Ginecología Vol. 38 (1).2012
- 6 - Ferguson-Smith MA, Yates JR. Maternal age specific rates for chromosome aberrations and factors influencing them: report of a collaborative European study on 52 965 amniocentesis. Prenat Diagn 1984 (4): 5-44
- 7 - Maeda T, Ohno M, Matsunobu A, Yoshihara K, Yabe N. A cytogenetic survey of 14 835 consecutive liveborns. Jpn J Hum Genet 1991. 36: 117-129.
- 8 - Hook EB. Estimates of maternal age-specific risks of a Down syndrome birth in women aged 34–41. Lancet 1976. 2(7975):33–34.
- 9 - Khoshnood B, Pryde P, Blondel B, Lee KS.. Socioeconomic and State level differences in prenatal diagnosis and live birth prevalence of Down syndrome in the United States. Rev Epidemiol Sante Publique 2003;51:617–627.
- 10- Chitty L. The evolution of prenatal diagnosis *Prenat Diagn* 2010; 30: 599–600.
- 11- Wald NJ.. Prenatal screening for open neural tube defects and Down syndrome: three decades of progress. *Prenat Diagn* 2010 **30**: 619–621.

12- Gardner R.J.M., Sutherland G.R.: Parental Age Counseling and Screening for Fetal Trisomy In: Chromosome abnormalities and Genetic Counselling., 3rd ed. New York, Oxford University Press, Inc., 2004, 345-371.

13- Morris JK, Waters J, de Souza E. The population impact of screening for Down syndrome: audit of 19 326 invasive diagnostic tests in England and Wales in 2008. *Prenat Diagn.* 2012 32(6):596-601

14- Rojas I, González RM, Padilla M, Martín M, Lavaut K, Fuentes L. Actitudes de individuos de la población cubana hacia el aborto selectivo. *Rev Cubana Gen Comunit* 2007;1(2):15-20.

15- WHO/HGN/GL/ETH/98.1. Proposed International Guidelines on Ethical Issues in Medical Genetic and Genetic Services. Report of a WHO Meeting. Geneva: WHO offset publication;1998:p 1-16.

16- March of Dimes: Global report on Birth Defects. Christianson A., Howson CP, Modell B. March of Dimes Birth Defects Foundation, white Plains, New York.2006.

NOTA DEL AUTOR Este trabajo no debe ser publicado, constituye parte de la publicación 30 años de Diagnóstico Prenatal en Cuba que sera enviada a la revista internacional Prenatal Diagnosis en el año 2013.
Gracias