

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA

FACULTAD DE CIENCIAS

Escuela de Biología

GINA GONZALEZ VARGAS

Aberraciones cromosómicas

Hospital Nacional de Niños, 1977-1984

Univ. Costa Rica

Aprobada

Dr. Paco Tabares Ruiz
Director del trabajo

Trabajo Final de Graduación

para optar al título de

LICENCIATURA EN BIOLOGIA

con especialidad en Genética

Dr. Julio C. Sivera R.
Co-director

Dr. Carlos Bustamante R.
Miembro del Tribunal

GINA GONZALEZ VARGAS

1985

Dr. Jorge Mora Orellana
Presidente del Tribunal

Aberraciones cromosómicas
Hospital Nacional de Niños, 1977-1984

Costa Rica

GINA GONZALEZ VARGAS

Informe de Práctica Dirigida
presentada en la Escuela de Biología
Universidad de Costa Rica

Aprobada

Dr. Mario Saborío Ruiz
Director del trabajo



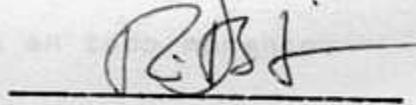
Lic. Misael Quesada A.
Co-director



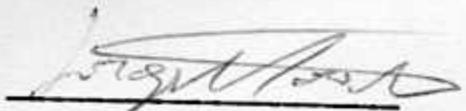
Dr. Julio C. Rivera M.
Asesor técnico



Dr. Ramiro Barrantes M.
Miembro del Tribunal



Dr. Jorge Mora Urfí
Miembro del Tribunal



RECONOCIMIENTOS

Deseo manifestar mi gratitud a las siguientes personas:

Al Dr. Mario Saborío Ruiz y al Lic. Misael Quesada A., por su guía y constante interés en la dirección de este trabajo.

Al Dr. Julio César Rivera M., por sus importantes enseñanzas en el campo de la citogenética.

Al Dr. Francisco Cruz M. y a los biólogos Patricia Cuenca y Jorge Azofeifa por sus observaciones y sugerencias.

A los profesores Juan Bautista Chavarría y Ramón Luis Bolaños, por sus oportunas indicaciones en el aspecto estadístico.

Al Dr. Marco Antonio Batalla, por su confianza y su preciosa ayuda.

A los miembros del Tribunal, por la lectura del trabajo escrito y sus valiosas recomendaciones.

Al biólogo Rodolfo Achoy M., al personal de Documentos Médicos del Hospital Nacional de Niños y al de la Escuela de Informática de la U.C.R., y a todas las personas que hicieron posible la culminación de esta investigación, pero especialmente a mi familia y amigos, por su apoyo en todo momento.

Este trabajo fue financiado en parte por el CONICIT.

Gina González Vargas.

INDICE GENERAL

	Página
INTRODUCCION	1
Técnicas para estudiar las aberraciones cromosómicas.....	2
a. Líquido amniótico.....	3
b. Fibroblastos.....	3
c. Médula ósea.....	4
ch. Sangre.....	4
d. Cromatina sexual.....	4
e. Bando.....	5
f. Mapeo de genes.....	6
Clasificación de las aberraciones cromosómicas.....	7
Etiología de las aberraciones cromosómicas.....	10
Servicio de Genética del Hospital Nacional de Niños.....	17
MATERIALES Y METODOS.....	21
Técnica en sangre.....	24
Técnica para observar la cromatina sexual.....	26
RESULTADOS.....	27
Características generales.....	27
Aberraciones cromosómicas detectadas en el Hospital Nacional de Niños.....	34
-Trisomía 21 o Síndrome de Down.....	34
-Trisomía 18 o Síndrome de Edwards.....	35
-Trisomía 13 o Síndrome de Patau.....	36
-Trisomía 22.....	36
-Síndrome de Turner.....	37
-Síndrome de Klinefelter.....	37
-Síndrome del Testículo Feminizante.....	38
-Mosaicos.....	39
-Duplicación.....	39
-Delección.....	39
-Inversión.....	40
-Translocación.....	40
DISCUSION Y CONCLUSIONES.....	66
RECOMENDACIONES.....	73
BIBLIOGRAFIA.....	75
APENDICES.....	86

INDICE DE CUADROS

		Página
Cuadro 1:	Incidencia de individuos trisómicos en abortos espontáneos y en embarazos clínicamente reconocidos.....	9
Cuadro 2:	Número de citas programadas y aprovechadas por año en la Consulta Externa del Servicio de Genética (1978-1983).....	19
Cuadro 3:	Distribución general por sexos según el resultado citogenético.....	42
Cuadro 4:	Distribución por año según el resultado citogenético.....	43
Cuadro 5:	Número anual y promedio mensual de pacientes examinados de 1977 a 1984 y proyección para 1985-1987.....	44
Cuadro 6:	Distribución de los pacientes según el hospital y servicio de referencia	45
Cuadro 7:	Frecuencia absoluta y relativa por diagnósticos de ingreso más frecuentes.....	46
Cuadro 8:	Frecuencia de aciertos entre algunos diagnósticos de ingreso y el resultado citogenético por sexos.....	47
Cuadro 9:	Distribución por edades de los pacientes con aberraciones cromosómicas y testigos al momento del examen.....	48
Cuadro 10:	Distribución de los individuos con aberraciones cromosómicas y sus testigos según el mes de nacimiento...	49
Cuadro 11:	Distribución de los pacientes con aberraciones cromosómicas y testigos según la provincia de procedencia...	50
Cuadro 12:	Procedencia por cantones de la provincia de San José de los pacientes con aberraciones cromosómicas y sus testigos	51

	Página
Cuadro 13:	Distribución de los pacientes con aberraciones cromosómicas y testigos según la posición en la hermandad... 52
Cuadro 14:	Distribución de los pacientes con aberraciones cromosómicas y testigos según los problemas en el embarazo del probando..... 53
Cuadro 15:	Distribución de los pacientes con aberraciones cromosómicas y testigos según la presencia de una malformación o enfermedad asociada..... 54
Cuadro 16:	Distribución de los pacientes con aberraciones cromosómicas y testigos según la edad de la madre..... 55
Cuadro 17:	Estado civil de las madres de los pacientes con aberraciones cromosómicas y testigos 56
Cuadro 18:	Distribución de los pacientes con aberraciones cromosómicas y testigos según la ocupación de la madre..... 57
Cuadro 19:	Distribución de los pacientes con aberraciones cromosómicas y testigos según el número de gestas de la madre 58
Cuadro 20:	Distribución de los pacientes con aberraciones cromosómicas y testigos según el número de abortos de sus madres..... 59
Cuadro 21:	Distribución de los pacientes con aberraciones cromosómicas y testigos según el número de partos de sus madres..... 60
Cuadro 22:	Clasificación de los pacientes con aberraciones cromosómicas y testigos según los antecedentes de malformaciones en la familia..... 61

Cuadro 23:	Distribución de los pacientes con aberraciones cromosómicas y testigos según la edad del padre.....	62
Cuadro 24:	Distribución de los pacientes con aberraciones cromosómicas y testigos según la ocupación del padre.....	63
Cuadro 25:	Distribución de los pacientes con aberraciones cromosómicas y testigos según la consanguinidad de los padres.....	64
Cuadro 26:	Distribución de los pacientes registrados según el tipo de resultado citogenético por sexo.....	65

INDICE DE FIGURAS

Figura 1:	Distribución de la mayoría de las anomalías cromosómicas en niños nacidos vivos.....	11
Figura 2:	Número de individuos registrados por año en el Servicio de Genética (1977-1984).....	41

RESUMEN

Se realizó una recopilación de la información contenida en el Archivo del Servicio de Genética del Hospital Nacional de Niños desde 1977 hasta 1984. Este servicio ha examinado 1411 pacientes durante este período.

Se analizaron varios factores biosociales en 126 pacientes con cariotipo anormal y 126 individuos testigo con cariotipo normal, los cuales se escogieron del mismo sexo y año de nacimiento que el paciente con alguna anomalía cromosómica. Además se estudiaron las características clínicas asociadas a las anomalías cromosómicas referidas al Servicio de Genética y se realizó un entrenamiento sobre las técnicas citogenéticas usadas para determinar la presencia de alguna aberración cromosómica.

Los resultados más importantes se citan a continuación:

1. El 85,5% de los pacientes registrados tiene un cariotipo normal mientras que el 14,5% presenta alguna anomalía en su examen citogenético.
2. Las anomalías cromosómicas detectadas fueron Trisomía 21, Trisomía 22, Trisomía 18, Trisomía 13, Síndrome de Turner, Síndrome de Klinefelter, Síndrome del Testículo Feminizante, las deleciones 5p-, 18p- y 22q-; las translocaciones 9/21, 9/22 y 21/13; una deleción y translocación 15/Y, una inversión pericéntrica del cromosoma 1 y una duplicación 9q+.
3. Las anomalías cromosómicas que con más frecuencia se han

registrado son el Síndrome de Down, el Síndrome de Turner y la Trisomía 18 que corresponden al 46%, 21% y 12%, respectivamente, del total de individuos con aberraciones cromosómicas estudiados.

4. En el caso de la Trisomía 21, el 93,3% de los individuos tienen una trisomía completa; el 2,1% es un mosaico y el 4,3% posee una trisomía por translocación.

5. La cantidad de pacientes examinados aumenta en un número aproximado de 35 individuos por año, pero siempre es mayor el porcentaje de individuos normales que el porcentaje de individuos anormales registrados. El porcentaje anual de pacientes con aberraciones cromosómicas se mantiene casi constante para el período de tiempo estudiado.

6. Los tres diagnósticos de ingreso más frecuentes fueron el de "aberración cromosómica" (14%), criptorquídea (11%) y dismorfismo (10%).

7. El 85% de los pacientes estudiados tenían menos de 10 años y el 50% menos de un año de edad cuando se les practicó el examen. El 2% de los individuos tenía 21 ó más años de edad.

8. No se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de aberraciones cromosómicas y los siguientes factores biosociales: mes de nacimiento, cantón de procedencia (San José), edad y ocupación materna, antecedentes de malformaciones familiares, y edad y ocupación paterna.

9. Entre los pacientes con alguna aberración cromosómica, se observó un aumento en la frecuencia de nacimientos durante los

meses de mayo y julio, y de individuos procedentes de los cantones de Desamparados y Aserrí (San José), con respecto al grupo testigo.

10. Es más frecuente tener un hijo con aberraciones cromosómicas a edades maternas iguales o mayores a 35 años y a edades paternas comprendidas entre los 45 y 49 años de edad.

El conocimiento alcanzado con esta investigación permite comprobar la importancia de trabajar con programas funcionales de vigilancia y registro epidemiológico para tratar de detectar más eficientemente las aberraciones cromosómicas que se presentan en nuestro país y de actualizar y detallar más la información del paciente y su familia, manteniendo los datos en forma ordenada en el expediente clínico. El análisis cromosómico es indicado se el paciente tiene varias anomalías clínicas y es importante buscar diagnósticos más precisos en individuos malformados con cariotipo normal. Además es conveniente capacitar más personal en el área de la citogenética, mejorar y centralizar el equipo técnico y coordinar las investigaciones que se realizan en genética humana para lograr mayores avances en este campo y así brindar un mejor servicio a los costarricenses.

INTRODUCCION

En la naturaleza, cada especie tiene un número, tamaño y forma característico de sus cromosomas lo cual se conoce como cariotipo, y cada individuo diploide tiene dos complementos cromosómicos homólogos o genomios. Los cromosomas son estructuras formadas por una secuencia lineal de genes, capaces de controlar las propiedades hereditarias de todos los sistemas genéticos (Bianchi, 1978).

A pesar de la importancia que tiene el conocer el número de cromosomas de una especie, fue hasta 1956 que se demostró definitivamente que el número diploide normal de cromosomas del hombre es de 46 (Tjio y Levan, 1956).

A medida que las técnicas y métodos de investigación se perfeccionaban, ocurrió un rápido aumento en el conocimiento de la morfología y estructura de los cromosomas humanos, originando varios sistemas de nomenclatura entre los distintos autores. Para evitar confusiones y desarrollar un sistema único de nomenclatura que uniformara y facilitara la comprensión de los hallazgos en el campo citogenético, se han celebrado varias conferencias internacionales, realizándose la primera de ellas en 1960 en Denver, Colorado (Estados Unidos). En esta asamblea se acordó, entre otras cosas, dividir a los cromosomas en dos grupos: los autosomas, numerados del 1 al 22 y ordenados según su longitud y la posición del centrómero, y los gonosomas o cromosomas sexuales, denominados XX en la mujer y XY en el hombre (Armendares, 1968).

Posteriormente se han realizado otras conferencias, por ejemplo la de Londres en 1963, en la cual se mencionan con especial interés los satélites y constricciones secundarias que caracterizan algunos cromosomas (Ciba Foundation, 1963).

Otra reunión fue realizada en Chicago en 1966 donde se trata, entre otros temas, la nomenclatura de las aberraciones numéricas y estructurales, concluyendo con un sistema de nomenclatura simbólica para los diferentes términos de uso común en la citogenética (Bergsma, 1966).

En la Conferencia de París en 1971 se propone un sistema básico para designar tanto los cromosomas individuales como las regiones cromosómicas y bandas (Paris Conference, 1975).

En 1980 se formó el más reciente de los comités que velará por los aspectos relativos a la citogenética humana. Este comité laborará por un período de cinco años (Harnden, 1980).

Técnicas para estudiar las aberraciones cromosómicas

El objetivo de las diferentes técnicas usadas en el estudio de los cromosomas es obtener un gran número de células en división, intactas, bien fijadas, y con los cromosomas suficientemente separados que permitan establecer un análisis comparativo entre el cariotipo estudiado y el cariotipo patrón considerado normal. Con este propósito se han empleado combinaciones de técnicas citogenéticas bien conocidas desde hace varios años (Armendares, 1968; Moorhead et.al., 1960) las cuales han

sufrido algunas modificaciones con el avance científico de los últimos años (McKusick, 1980; Warburton, 1960).

Algunas de las técnicas más utilizadas son:

a. Líquido amniótico:

El diagnóstico de patología fetal por amniocentesis es un procedimiento seguro cuando se realiza en centros especializados y es importante para conocer la presencia de enfermedades genéticas, tanto anormalidades congénitas como aberraciones cromosómicas, y para proceder a practicar la interrupción del embarazo en aquellos países donde la legislación lo permite (Boué et.al., 1984).

El estudio de los cromosomas por amniocentesis consiste en tomar una muestra de 15 ml. de líquido amniótico por punción transabdominal a las 16 ó 17 semanas de gestación, pues antes de esta fecha es difícil obtener una buena muestra (Epstein et.al., 1983). Las células se reproducen en medios de cultivo adecuados durante un período de 10 a 12 días como mínimo. Posteriormente se procesan y se preparan para el análisis cromosómico durante la metafase celular (Kazy et.al., 1982).

b. Fibroblastos:

La técnica en piel o cultivo de fibroblastos se usa especialmente cuando se trata de corroborar un mosaico celular (donde es esencial examinar más de un tejido) y en la determinación del cariotipo en embriones o en cadáveres (Harnden, 1960).

c. Médula ósea:

El estudio de los cromosomas a partir de las células de la médula ósea es importante por su utilidad en el diagnóstico de algunas patologías malignas como las leucemias, particularmente la leucemia granulocítica crónica, y enfermedades del reticuloendotelio (Meighan y Stich, 1961).

ch. Sangre:

El análisis de los leucocitos de la sangre para estudiar los cromosomas es una técnica de fácil pero cuidadosa realización.

El primer análisis de un cariotipo humano cuyas células procedían de la sangre fue hecho por Hungerford y et.al(1959). A partir de esta época la técnica ha sufrido variaciones y se ha evidenciado la importancia del uso de la colchicina y del choque hipotónico para la obtención de cromosomas dispersos durante la metafase (Warburton, 1980).

d. Cromatina sexual:

El corpúsculo de Barr o cromatina sexual es un cuerpo heteropicnótico positivo de 0,8 a 1,1 micras y forma planoconvexa adherido internamente a la membrana nuclear de las células femeninas en interfase (Armendares, 1968).

El número de cromatinas sexuales es igual al número de cromosomas X presentes menos uno. Así, el hombre normal, con su fórmula gonosómica XY, sólo tiene un cromosoma X y no tendrá ningún corpúsculo de Barr; en las mujeres normales (XX) está presente en número de uno. Esta relación es válida para las células diploides y para las heteroploides con monosomía o

polisomía del X, por eso la importancia de su aplicación en la genética médica (Bianchi, 1978).

Lyon en 1961 postuló los principios que explican algunos aspectos del funcionamiento genético de los cromosomas X y de sus consecuencias en la transmisión de las características codificadas en dichos cromosomas.

Se ha observado que en cultivos de linfocitos el número de células aneuploides para el cromosoma X se incrementa con la edad del paciente (Aloruzzo et. al., 1984).

Zaletaeva et. al. (1978) observaron fluctuaciones individuales en el número de células con cromatina sexual en un grupo de mujeres tratadas con hormonas ACTH, insulina y tirosina en diferentes fases del bioritmo.

Todas las técnicas anteriores permiten estudiar las alteraciones en el número de cromosomas, pero hay otras técnicas, como el bandeo y mapeo de genes, que ayudan a determinar anormalidades en la estructura cromosómica.

e. Bandeo:

Cuando los cromosomas son sometidos a agentes como la tripsina, el calor y otros, muestran un patrón definido de bandas. Algunos métodos de bandeo bastante conocidos son el Bando Q, en el cual se usa colorante fluorescente quinacrina; Bando G (se tiñe con Giemsa); Bando R, que produce un patrón de bandas inverso al Bando G; Bando T (se tiñen los telómeros) y Bando C, en que se tiñen los centrómeros y algunas constricciones secundarias y regiones sateliticas (Bergsma, 1978).

f. Mapeo de genes:

El avance en los procedimientos de investigación y la combinación de diversas técnicas han permitido la construcción de mapas genéticos, los cuales establecen la posición relativa de los genes y su ordenamiento lineal en un cromosoma particular (McKusick, 1971).

Según McKusick y Ruddle (1977) ningún área de la genética humana, quizás ningún área de la biología humana, ha avanzado más rápidamente que el mapeo de genes de los cromosomas humanos.

Existen muchas enfermedades genéticas en las cuales la mutación ha sido mapeada en un autosoma específico: desórdenes del metabolismo de los carbohidratos, de los aminoácidos, de los lípidos y del ciclo de la urea, enfermedades de deficiencia inmunológica, endocrinopatías, etc. (Arlett y Lehmann, 1978).

Se han asignado más de 340 loci a cromosomas humanos específicos. Más de 110 de éstos se encuentran en el cromosoma X y se conoce la localización regional de 12 ó más genes de ese cromosoma. Un gran número de loci han sido mapeados para autosomas específicos (McKusick, 1980, 1982, 1985).

Clasificación de las aberraciones cromosómicas:

Los avances en el campo de la citogenética han permitido reconocer que, aunque nuestro número normal de cromosomas es de 46, ocurren variaciones en la estructura o en el número de cromosomas, originando una aberración (Laurence y Gregory, 1976). Además, se pueden encontrar aberraciones cromosómicas en personas aparentemente normales (Gundy y Varga, 1963).

Las variaciones estructurales no modifican el número de cromosomas pero producen cambios en el número de genes del genoma, como la deficiencia, la duplicación y los isocromosomas, o pueden variar el orden de los genes, como la translocación y la inversión (Miralles, 1977).

Delección: La supresión, deficiencia o delección es la pérdida de una región de un cromosoma. Se origina por fractura del cromosoma y puede estar localizada en uno de los extremos o puede ser intersticial.

Duplicación: La duplicación es la presencia de una región de un cromosoma en forma repetida. Puede estar representada dos o más veces en un mismo cromosoma o estar distribuidas en diferentes cromosomas.

Isocromosoma: Es un cromosoma perfectamente metacéntrico formado por dos brazos iguales unidos por un centrómero. Se origina cuando ocurre una división transversal y no longitudinal del cromosoma durante la anafase.

Translocación: La translocación es el cambio de posición de un segmento cromosómico que es translocado a un nuevo lugar en un cromosoma no homólogo.

Inversión: Es el cambio en el orden lineal de un segmento de un cromosoma, el cual pasa a reorientarse en sentido contrario al original, rotando 180°. Existen dos tipos de inversión: paracéntrica si no incluye el centrómero y pericéntrica cuando el centrómero cambia de sitio (Valentine, 1971).

Las variaciones respecto al número diploide normal de cromosomas son aquellas que dan lugar a adiciones o pérdidas de cromosomas individuales y son llamadas aneuploidías, por ejemplo las trisomías y las monosomías (Gamboa, 1979).

Los individuos "mosaico" son aquellos que tienen por lo menos dos líneas celulares con diferentes cariotipos derivadas del mismo cigoto y son producidos por una irregularidad cromosómica surgida después de la fecundación. Una célula hija recibirá un cromosoma de más, faltándole uno a la otra, así cada una dará origen a una línea celular caracterizada por su irregular número cromosómico (Miralles, 1977).

Las anomalías cromosómicas también pueden subdividirse en aberraciones autosómicas, si afectan alguno de los cromosomas del 1 al 22, y aberraciones gonosómicas, si se trata de los cromosomas sexuales (Armendares, 1968).

Una reciente revisión sobre las aberraciones cromosómicas en células del líquido amniótico, abortos espontáneos e inducidos, fetos y recién nacidos vivos, fue realizada por Hassold y Jacobs (1984). En el Cuadro 1 se observa la incidencia de individuos trisómicos en abortos espontáneos y en embarazos clínicamente reconocidos según estos mismos autores.

Cuadro I

Incidencia de individuos trisómicos en abortos espontáneos
y en embarazos clínicamente reconocidos

TRISOMIA	ABORTOS ESPONTANEOS %	EMBARAZOS CLINICAMENTE RECONOCIDOS %
47,+2	1,1	0,16
+3	0,3	0,04
+4	0,8	0,12
+5	0,1	0,02
+6	0,3	0,04
+7	0,9	0,14
+8	0,8	0,12
+9	0,7	0,10
+10	0,5	0,07
+11	0,1	0,01
+12	0,2	0,02
+13	1,1	0,18
+14	1,0	0,14
+15	1,7	0,26
+16	7,5	1,13
+17	0,1	0,02
+18	1,1	0,18
+20	0,6	0,09
+21	2,3	0,45
+22	2,7	0,40
XXY	0,2	0,08
XXX	0,1	0,05
XYY	-	0,04
Mosaico trisómico	1,1	0,18
Trisomía doble	0,8	0,12
TOTAL	26,1	4,1

Fuente: Hassold y Jacobs, 1984.

Warburton (1980) indica que sólo un 1% de los fetos con anomalías cromosómicas sobreviven, pues la mayoría son abortados espontáneamente antes de la 28 semana de gestación. Una aberración cromosómica es encontrada en el 50% de los abortos ocurridos antes de 15 semanas y cerca del 15% en abortos ocurridos entre 15 y 28 semanas de gestación. El 7% de las muertes fetales tardías (después de 28 semanas de embarazo) tiene aberraciones cromosómicas.

Aymé et.al. (1980) manifiestan que el 60% de las anomalías cromosómicas encontradas en niños nacidos vivos son numéricas y el 40% son estructurales. Más detalles sobre la distribución de la mayoría de las anomalías cromosómicas observadas en infantes nacidos vivos se muestran en la Figura I.

Etiología de las aberraciones cromosómicas:

Existen varios factores que se han mencionado como posible causa de aberraciones cromosómicas y existen otras donde se ha demostrado inequívocamente su asociación (Hassold y Jacobs, 1984).

Se ha observado el efecto teratógeno de ciertos agentes químicos sobre el material genético. Lisker et.al. (1971) encontraron que la dietilamina del ácido lisérgico (LSD) produce aberraciones cromosómicas y que el ciclamato de sodio produce rompimientos cromosómicos. Nazarenko (1978) manifiesta que la frecuencia absoluta y relativa de las aberraciones cromosómicas dependen de la concentración de los mutágenos y que el efecto de estas sustancias es aditivo.

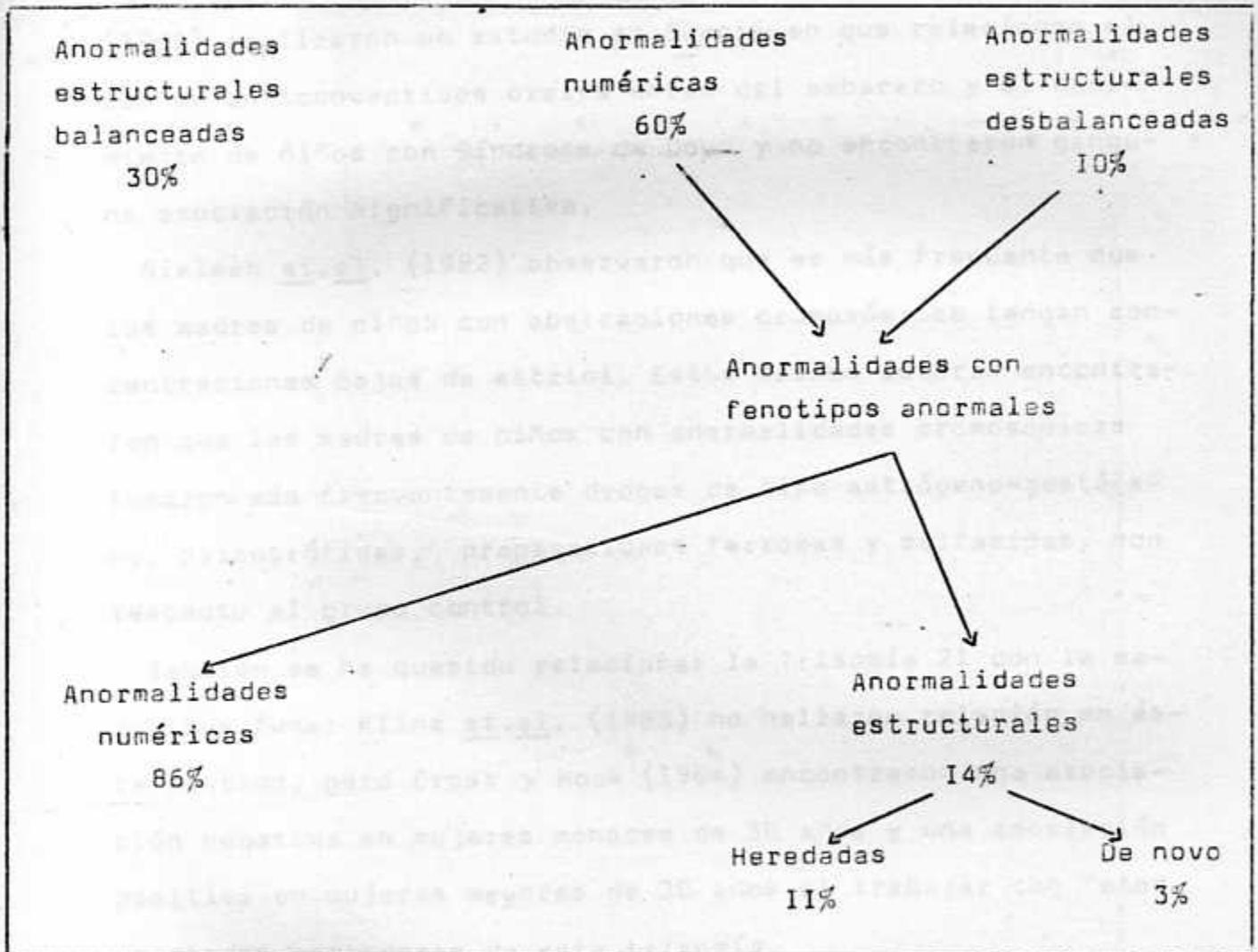


Figura I

Distribución de la mayoría de las anomalías cromosómicas en niños nacidos vivos

Fuente: Aymé et.al., 1980.

La terapia anticonceptiva se ha asociado con la presencia de Trisomía 21, aunque el mecanismo de acción no es aún bien conocido (Lejeune y Prier, 1979). Sin embargo, Ericson et.al. (1983) realizaron un estudio en Suecia en que relacionan el uso de anticonceptivos orales antes del embarazo y el nacimiento de niños con Síndrome de Down y no encontraron ninguna asociación significativa.

Nielsen et.al. (1982) observaron que es más frecuente que las madres de niños con aberraciones cromosómicas tengan concentraciones bajas de estriol. Estos mismos autores encontraron que las madres de niños con anomalías cromosómicas tomaron más frecuentemente drogas de tipo estrógeno-gestágeno, psicotróficas, preparaciones ferrosas y sulfamidas, con respecto al grupo control.

También se ha querido relacionar la Trisomía 21 con la madre que fuma: Kline et.al. (1983) no hallaron relación en éste sentido, pero Cross y Hook (1984) encontraron una asociación negativa en mujeres menores de 30 años y una asociación positiva en mujeres mayores de 30 años al trabajar con fetos abortados portadores de esta trisomía.

Un factor que se ha vinculado con frecuencia a las aberraciones cromosómicas es la radioactividad. Cobo y Lisker (1976) realizaron un estudio longitudinal sobre la frecuencia de aberraciones estructurales de los cromosomas en un grupo de radiólogos y técnicos en radiología. Se observó gran variabilidad individual en la magnitud de las aberraciones, pe

ro en general, no hubo diferencias significativas que demostraran una asociación entre esta profesión y la presencia de aberraciones estructurales en los cromosomas.

Uchida (1979) encontró una asociación positiva entre las madres expuestas a radiación ionizante y la presencia de una aberración cromosómica (mutaciones puntuales y rompimientos cromosómicos) en los hijos.

Hamilton (1982) manifiesta que no se ha podido demostrar alguna asociación entre la presencia de aberraciones cromosómicas y la exposición a la radiación de la bomba atómica en Hiroshima y Nagasaki entre los sobrevivientes y sus hijos.

Hook et.al. (1983) observaron una alta tasa de anormalidades (1,47%) en la estructura de los cromosomas de 136 mujeres expuestas a mutágenos, comparado con un 0,14-0,22% en un grupo control no expuesto.

La consanguinidad, además de favorecer la aparición de malformaciones por la acción aditiva de genes anómalos, favorece la presencia de enfermedades autosómicas recesivas poco frecuentes debido a la combinación de genes anormales de un origen común (Naderi, 1979). Según Alfi et.al. (1980) la consanguinidad también favorece la aparición de trisomías.

La frecuencia del tipo sanguíneo AB Rh+ es significativamente más alta en las madres de niños con anormalidades cromosómicas, especialmente translocaciones balanceadas y de novo, comparado con las madres de infantes con cariotipo normal. Las madres de niños con anormalidades gonosómicas son muy fre

cuentemente de tipo sanguíneo B Rh-. También se ha encontrado asociación entre la presencia de anomalías cromosómicas y el tipo de sangre AB Rh- en niños (Nielsen et.al., 1982).

La asociación entre la edad de los padres en el momento de la concepción y la presencia de anomalías citogenéticas ha sido investigada por muchos autores en sus estudios genéticos (Hook et.al., 1984).

Desde hace varios años se ha observado que la incidencia de anomalías cromosómicas aumenta con la edad de la madre (Valentina, 1971). El efecto de la edad materna fue demostrado primero en el Síndrome de Down (Penrose, 1933) pero también ha sido claramente demostrado para las trisomías 13 y 18 y el Síndrome de Klinefelter, aunque su efecto es menos pronunciado en este último y en los cromosomas de los grupos A, B y C (Hassold et.al., 1980).

Carothers et. al. (1980) no encontraron ninguna asociación entre la edad de los padres o el orden de nacimiento y la presencia del Síndrome de Turner.

La concepción de un hijo con una aberración cromosómica es más frecuente en mujeres mayores de 40 años (Goldberg et.al., 1979).

Andrews et.al. (1984) en un estudio citogenético en abortos espontáneos encontraron que el 50% de los fetos concebidos por madres mayores de 40 años tenía anomalías cromosómicas, comparado con un 15% en madres menores de 25 años de edad.

Aagesen et.al. en 1984 encontraron una asociación significativa

tiva entre la edad avanzada en que las abuelas habían concebido a las madres de un individuo con Trisomía 21 y la presencia de esta trisomía en el nieto.

Lamson y Hook (1980) plantean una función matemática que mide el incremento en la incidencia del Síndrome de Down con la edad de la madre.

Estudios de los padres demuestran que un error en la primera división meiótica materna es el más frecuente origen del cromosoma adicional (Hassold y Jacobs, 1984). Sin embargo, trisomías resultantes de errores en la segunda división meiótica materna o en la I y II división meiótica paterna ocurren en una minoría de los casos (Hassold et.al., 1984; Sanger et.al., 1977).

El reciente descubrimiento de que el cromosoma extra en la Trisomía 21 es de origen paterno en un 20-25% de los casos, plantea la posibilidad de que esto sea un efecto de la edad paterna independiente de la edad materna para este síndrome (Hook y Regal, 1984).

Otros autores han estudiado las variaciones temporales en los nacimientos y su posible relación con la presencia de una aberración cromosómica. Collmann y Stoller (1962) en un estudio retrospectivo realizado en Australia entre 1942 y 1957, no encontraron variación significativa, mensual ni estacional, en la frecuencia del síndrome de Down. Sin embargo, observaron variaciones periódicas en la frecuencia anual, con máxima y mínima presentes a intervalos de cinco a seis años. Más re-

cientemente, Gummere et.al. (1982) estudiaron 1203 individuos con Síndrome de Down nacidos entre 1970 y 1979 en Ohio, Estados Unidos, y no encontraron asociaciones significativas entre el número de nacimientos anuales o mensuales y la Trisomía 21.

Por otra parte, Carothers et.al. (1980) estudiaron 372 individuos portadores del Síndrome de Turner (288 XO y 84 iso-X) y encontraron diferencias estacionales en el mes de nacimiento únicamente para los turnerianos con un isocromosoma X: se notó un significativo exceso de nacimientos en los primeros seis meses del año.

Nielsen et.al. (1982) no encontraron una asociación estadísticamente significativa entre el nivel social y ocupación de los padres y la presencia de anomalías cromosómicas, excepto en los padres de niños con el cromosoma Y alargado, los cuales tienen un menor nivel social.

Otros factores que se han relacionado con la presencia de anomalías cromosómicas son los espermicidas, fertilizantes y el alcohol, así como algunos factores intrínsecos, por ejemplo tipos raros de α -1- antitripsina, genes que regulan la no disyunción (Hassold y Jacobs, 1984) y anticuerpos tiroideos (Flannery et.al., 1984), entre otros.

cientemente, Gummere et.al. (1982) estudiaron 1203 individuos con Síndrome de Down nacidos entre 1970 y 1979 en Ohio, Estados Unidos, y no encontraron asociaciones significativas entre el número de nacimientos anuales o mensuales y la Trisomía 21.

Por otra parte, Carothers et.al. (1980) estudiaron 372 individuos portadores del Síndrome de Turner (288 XO y 84 iso-X) y encontraron diferencias estacionales en el mes de nacimiento únicamente para los turnerianos con un isocromosoma X: se notó un significativo exceso de nacimientos en los primeros seis meses del año.

Nielsen et.al. (1982) no encontraron una asociación estadísticamente significativa entre el nivel social y ocupación de los padres y la presencia de anomalías cromosómicas, excepto en los padres de niños con el cromosoma Y alargado, los cuales tienen un menor nivel social.

Otros factores que se han relacionado con la presencia de anomalías cromosómicas son los espermicidas, fertilizantes y el alcohol, así como algunos factores intrínsecos, por ejemplo tipos raros de α -1-antitripsina, genes que regulan la no disyunción (Hassold y Jacobs, 1984) y anticuerpos tiroideos (Flannery et.al., 1984), entre otros.

Servicio de Genética del Hospital Nacional de Niños

El Servicio de Genética del Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera" es el único en esta especialidad en todo el país. Los primeros pasos fueron dados en 1974 por el Dr. Mario Saborío Ruiz, quien comienza a organizar la Consulta de Genética y el Laboratorio de Citogenética en lo que hoy es el Servicio de Serología del Laboratorio Clínico del Hospital Nacional de Niños. En 1975 se incorpora como citogenetista el Dr. Julio César Rivera Madriz.

Una de las dificultades más graves para el desarrollo del nascente servicio ha sido tradicionalmente la falta de espacio físico. Así, fue hasta 1978 que las gestiones realizadas por el Dr. Saborío Ruiz permiten la creación del Servicio de Genética, sumándose, en 1981, el Dr. Francisco Cruz Marín quien en la actualidad, al igual que el Dr. Mario Saborío, atiende la consulta de los pacientes con problemas genéticos que son referidos al Hospital Nacional de Niños (H.N.N.).

En Costa Rica se han realizado pocos estudios sobre las malformaciones congénitas. Barrantes (1980) trabajó con niños menores de un año de edad y Castillo (1983) con infantes no mayores de 30 días de nacidos. Algunos autores, entre ellos Estrada et.al. (1972) y Castro (1979), se han referido a una malformación en particular, y otros, como Aráuz et.al. (1976) no aplicaron análisis estadísticos en los resultados de sus investigaciones.

En el campo de las aberraciones cromosómicas, que producen malformaciones congénitas, los estudios realizados en nuestro país son aún menos numerosos.

Es importante recalcar, además, la importancia de este tipo de trabajo, considerando que de acuerdo con la Unidad de Bioestadística del Hospital Nacional de Niños, las anomalías congénitas son, para el período 1981-1983, la segunda principal causa de muerte y el diagnóstico de egreso más frecuente. Esta misma unidad indica que desde 1978 se ha registrado un aumento en el número de citas por año en el Servicio de Genética (Cuadro 2).

El Servicio de Genética cuenta con un registro de todos los pacientes que han sido referidos para evaluación citogenética con el propósito de confirmar la presencia de una aberración cromosómica o para determinar el sexo genético del paciente. Desconociéndose aspectos fundamentales de sus resultados, como la proporción de pacientes con aberraciones cromosómicas respecto al total de casos examinados, frecuencia de cada uno de los tipos de aberración y la asociación de éstas patologías con algunos factores biosociales, resulta importante realizar un estudio, bajo la modalidad de Práctica Dirigida de Graduación, con los siguientes objetivos:

1. Conocer las características clínicas de las patologías asociadas a las aberraciones cromosómicas referidas al Servicio de Genética del Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos

Cuadro 2

Número de citas programadas y aprovechadas por año
en la Consulta Externa del Servicio de Genética (1978-1983)

AÑO	CITAS PROGRAMADAS	CITAS APROVECHADAS
1978	503	351 (69,8)*
1979	523	358 (68,5)
1980	525	372 (70,9)
1981	701	497 (70,9)
1982	1192	952 (79,9)
1983	1330	1083 (81,4)
TOTAL	4774	3613 (75,7)

Fuente: Unidad de Bioestadística, Hospital Nacional de Niños, 1985.

* Número (porcentaje)

Sáenz Herrera".

2. Estimar la frecuencia de individuos con cariotipo alterado en base al total de casos referidos al Servicio de Genética del H.N.N. durante los años 1977-1984.
3. Calcular la frecuencia de cada una de las aberraciones cromosómicas registradas en el Servicio de Genética durante el período 1977-1984.
4. Analizar los antecedentes personales y familiares de los afectados para determinar si hay algún factor que este asociado con la presencia de la anomalía (ver anexo 1).
5. Recibir entrenamiento sobre las técnicas utilizadas en el Servicio de Genética para la obtención del cariotipo y cromatina sexual y diagnosticar las diferentes aberraciones cromosómicas.

MATERIALES Y METODOS

Con el objeto de conocer las características clínicas de las patologías asociadas a las aberraciones cromosómicas referidas al Servicio de Genética, se asistió a la consulta con el Dr. Mario Saborío, jefe de este servicio hospitalario. Además se hizo una revisión y discusión de diversas publicaciones referentes a las manifestaciones clínicas de las aberraciones cromosómicas que con mayor frecuencia se observan en este centro hospitalario y se asistió, como oyente, al curso de genética médica para estudiantes de cuarto año de medicina que imparten los Drs. Mario Saborío, Francisco Cruz y Julio C. Rivera del Servicio de Genética del H.N.N.

Se realizó una recopilación de la información contenida en el Archivo del Servicio de Genética del H.N.N. desde 1977 hasta 1984: nombre del paciente, número de expediente clínico, número en el Archivo del Servicio de Genética, año en que se le hizo el examen, sexo, hospital de referencia, diagnóstico principal de ingreso y resultado citogenético (Anexo 2).

Del total de pacientes que obtuvieron un resultado citogenético positivo (205), fue factible completar la ficha de estudio (Anexo 1) en 126 casos. Además se asignó un individuo control para cada uno de ellos, y éstos se escogieron de los pacientes que resultaron con un cariotipo normal, pero del mismo sexo y año de nacimiento que el paciente con alguna aberración cromosómica.

Para la recolección de los datos de los pacientes con cariotipo anormal y los individuos testigo, se utilizó una ficha donde se incluye información general y específica del paciente y de sus padres. El modelo de la ficha se basó en el usado en el Proyecto 02-07-03-87 de la Vicerrectoría de Investigación U.C.R., pero tiene varias modificaciones (Anexo 1).

Información del paciente: Además de información general, como lo son el nombre y el número de expediente, el número con que se archivó el resultado del cariotipo en el Archivo del Servicio de Genética y el hospital, o el servicio, de donde se envía al paciente para el examen, se anota el sexo, la edad en que se le practicó el examen citogenético (que es una fecha aproximada de la edad que tenía cuando se detectó clínicamente la anormalidad), la fecha y lugar de nacimiento, el lugar de procedencia del paciente (provincia o cantón del país donde residían los padres durante la gesta del paciente), posición en la hermandad, diagnóstico principal de ingreso, si posee otra malformación o enfermedad asociada, el resultado del examen citogenético y la edad de muerte del paciente en caso de que hubiese fallecido.

Información de la madre: Se obtiene el nombre y el número de expediente clínico del hospital que refiere, edad en el momento de la gestación del paciente, estado civil, lugar de residencia, ocupación, número de gestas, partos y abortos, y además si existen personas con malformaciones en su familia.

Información del padre: Además del nombre y número de expe -

diente clínico, se anota la edad que tenía al concebir al paciente, la dirección de su residencia, ocupación, parentesco con la madre del paciente y si hay malformaciones en su familia.

La información necesaria para completar esta ficha de estudio se obtuvo, en su mayor parte, de los expedientes clínicos de los pacientes del H.N.N. o de algún otro hospital o clínica del país del cual se refería el paciente.

En algunos casos la información se obtuvo de los expedientes microfilmados, que corresponden a aquellos pacientes ya fallecidos o que por su edad no son atendidos en el H.N.N.

Se visitaron algunas de las residencias de los pacientes, debido a que varios de los expedientes consultados carecían de la información necesaria para completar la ficha con que se trabajó. En estos expedientes incompletos podía faltar la dirección de la residencia del paciente o el número telefónico; número de expediente equivocado o no existir del todo el expediente.

La información de las fichas fue **procesada** en la computadora de la Universidad de Costa Rica. Se determinó la distribución del total de individuos registrados en el Servicio de Genética, de los individuos afectados con alguna aberración cromosómica y del grupo control de acuerdo con las variables estudiadas (anexos 1 y 2).

Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS (Albertazzi et.al., 1985), usando los programas que se muestran en el anexo 3.

Se llevó a cabo un entrenamiento sobre las técnicas citogenéticas usadas para determinar el tipo de aberración cromosómica que presenta el afectado. Estas técnicas son el cultivo de sangre para obtener el cariotipo del paciente y la observación de la cromatina sexual en el frotis bucal.

Esta práctica se realizó durante un período de seis meses en el Laboratorio de Citogenética del H.N.N.; el material necesario para el aprendizaje de los procedimientos citogenéticos fue suministrado por este mismo laboratorio.

Técnica en sangre: La técnica* usada en el Laboratorio de Citogenética para la obtención del cariotipo es la siguiente:

- a. Se toman 3 ml. de sangre venosa en una jeringa heparinizada estéril de 5 cc. La heparina se utiliza como anticoagulante.
- b. Se puede tomar la muestra por punción del dedo (sangre periférica) agregándola luego a un medio de cultivo con heparina.
- c. En un tubo de ensayo estéril se mezclan 5 cc de medio McCoy y 0,25 ml. (5 gotas) de sangre. El medio contiene una mezcla de aminoácidos, vitaminas, proteínas y el agente mitogénico fitohemaglutinina; el pH es regulado por un buffer de fosfatos a 7,35-7,45.
- ch. Se incuba por 72 horas a 37°C.
- d. Se agrega una gota de colchicina al 0,02% y se agita suavemente. La colchicina destruye el huso acromático por lo que favorece la dispersión posterior de los cromosomas (Dustin, 1980).

* Modificada de Moorhead et.al. (1960).

- e. Se incuba por 1-2 horas a 37°C.
- f. Se pasa a un tubo cónico graduado y se centrifuga a 190-220 g durante 10 minutos.
- g. Se elimina el sobrenadante dejando únicamente 0,5 ml. que se resuspende cuidadosamente.
- h. En un baño de agua a 37°C, se agrega al tubo 5 ml. de KCl 0,075 M, previamente calentado a 37°C, se resuspenden con cuidado y se deja en reposo 15 minutos.
- i. Se centrifuga de 8 a 10 minutos a 190-220 g.
- j. Se elimina el sobrenadante dejando 0,5 ml. Se resuspende y se agrega de 3 a 5 cc de fijador Carnoy fresco. La solución fijadora consiste en 3 cc de metanol y 1 cc de ácido acético glacial. El metanol fija los cromosomas y el ácido acético destruye los glóbulos rojos (Armendares, 1968).
- k. Se centrifuga de 8 a 10 minutos. Este procedimiento se repite aproximadamente 3 veces hasta que se forme un botón blanco en el fondo del tubo.
- l. Se elimina el sobrenadante, se resuspende y se ponen dos gotas de la suspensión de leucocitos en el portaobjetos limpio.
- ll. Se seca al aire libre sin agitar la lámina, con el objeto de que se evaporen el ácido acético y el metanol.
- m. Se tiñe con colorante nuclear Giemsa durante 10 minutos. El Giemsa se prepara previamente usando 1g. de colorante, 66 ml. de metanol y 40 ml. de glicerina, se deja 15 días en reposo.

n. Si se desea bandear entonces antes de teñir se deja "añejar" la lámina por 5-6 días al menos. Luego se aplica tripsina con anticoagulante EDTA a pH 6,8 por 35 segundos; se lava con PBS a pH 6,8 y se tiñe con Giemsa.

Técnica para observar la cromatina sexual: El método utilizado en el Laboratorio de Citogenética es el siguiente:

- a. Antes de tomar la muestra se limpia la mucosa bucal del paciente mediante enjuagues bucales.
- b. Con un bajalenguas se raspa el epitelio bucal.
- c. La muestra se esparce sobre un portaobjetos procurando que el frotis no quede demasiado grueso.
- d. Se deja la lámina con la muestra en alcohol de 95% de 1 a 12 horas.
- e. Se lava con alcohol de 70% durante 30 segundos.
- f. Se lava con agua destilada durante 30 segundos.
- g. Se tiñe con hematoxilina durante 1,5 minutos.
- h. Se lava con agua hasta eliminar la tinción.
- i. Se lava con alcohol amoniacal (50 cc de alcohol de 95% y 5 gotas de amoníaco) durante 1 minuto.
- j. Se lava con agua corriente.
- k. Se lava con alcohol de 70% durante 30 segundos.
- l. Se lava con alcohol de 75% durante 30 segundos.
- ll. Se lava con alcohol de 99% durante 30 segundos.
- m. Se observa al microscopio.

RESULTADOS

Características generales

El número total de casos registrados en el Archivo del Servicio de Genética durante el período 1977-1984 es de 1411 individuos. De ellos, el 47,3% son hombres y el 52,7% son mujeres. El 85,5% (1206) obtuvo un resultado citogenético normal, mientras que el 14,5% (205) presentó alguna anomalía en su cariotipo (Cuadro 3).

La Figura 2 muestra la distribución del total de casos registrados por año de 1977 a 1984.

En el Cuadro 4 se puede observar que el número de pacientes examinados aumenta año con año, pero siempre es mayor el porcentaje de individuos con cariotipo normal que el porcentaje de individuos anormales registrados. El porcentaje anual de pacientes con anomalías cromosómicas se mantiene casi constante para el período estudiado.

La cantidad de personas examinadas ha aumentado aproximadamente en 35 individuos por año, cantidad superior al número promedio mensual de pacientes examinados durante 1984 (Cuadro 5).

Como se muestra en el Cuadro 6, el 94% de los individuos han sido referidos del mismo Hospital Nacional de Niños, siendo el Servicio de Genética y el de Endocrinología los

que han enviado mayor número de pacientes para realizar el examen citogenético, con un 34% y un 28%, respectivamente, del total de casos registrados. Los otros hospitales del país refirieron, en conjunto, el 14% de los pacientes estudiados. Estos centros de salud son el Hospital San Juan de Dios, Hospital México, Hospital Calderón Guardia, el Instituto Materno Infantil Carit, el Hospital Nacional Psiquiátrico Chapui y las clínicas periféricas de la C.C.S.S. en San José, así como hospitales de todas las demás provincias del país y el INCIENSA. Finalmente, un 2% no especifica el hospital de referencia.

En el Cuadro 7 se da la lista de los diagnósticos de ingreso más frecuentes con que fueron referidos los pacientes: aberración cromosómica, criptorquidea, dismorfismo, Trisomía 21, ambigüedad sexual, retraso en el crecimiento, Síndrome de Turner, hipogonadismo, malformación, Trisomía 18, retardo mental y amenorrea, que en su totalidad incluyen el 78,4% de los casos enviados, mientras que el 21,6% de los individuos referidos presentaba un diagnóstico diferente (Anexo 4).

El Cuadro 8 muestra la frecuencia de aciertos entre algunos diagnósticos de ingreso y el resultado citogenético para el total de casos por sexos. Para los hombres, observamos que de 32 diagnósticos de aberración cromosómica, 29 (91,6%) fueron normales; de 61 casos diagnosticados como sospechosos de tener Trisomía 21, 49 (80,3%) resultaron correctos; de 34 casos diagnosticados con el Síndrome de Klinefelter sólo 14

(41,2%) fueron exactos y en 12 Trisomías 13 sólo hubo 4 (33,3%) aciertos.

En el caso de las mujeres, se obtuvo 162 diagnósticos de aberración cromosómica, pero 157 (96,9%) fueron normales; de 67 casos diagnosticados como Trisomía 21, 40 (59,7%) fueron acertados; de 85 pacientes diagnosticadas con el Síndrome de Turner, 31 (36,5%) fueron exactos y 13 (59,1%) de 22 casos de Trisomía 18 fueron ciertos. En el Cuadro 8 pueden verse otros ejemplos.

En este cuadro se muestra, además, que en el caso de las ambigüedades sexuales, aproximadamente el 50% de los pacientes son hombres y el 50% mujeres.

La criptorquídea es una anomalía relativamente importante que ocupa el segundo lugar en los diagnósticos de ingreso (Cuadro 7). Como se observa en el Cuadro 8, de 158 casos diagnosticados con criptorquídea, únicamente 2 (1,3%) resultaron ser mujeres.

Es importante anotar que, aunque el porcentaje de pacientes diagnosticados con aberración cromosómica (14%) o dismorfismo (10%) es relativamente alto (Cuadro 7), el número de aciertos en cada caso es muy bajo (Cuadro 8).

El Cuadro 9 muestra la distribución por edades de los pacientes con aberraciones cromosómicas y testigos al momento del examen. El 85% de los individuos con alguna anomalía cromosómica que fueron estudiados tenía menos de 10 años de edad cuando se les practicó el examen, mientras que apenas un 2%

tenía 21 ó más años de edad. Es importante observar, además, que aproximadamente la mitad de los pacientes examinados fueron referidos antes de cumplir un año de edad.

La distribución de los pacientes con cariotipo anormal y testigos según el mes en que nacieron se muestra en el Cuadro 10. La prueba de chi-cuadrado no evidencia una asociación significativa entre las variaciones estacionales y la presencia de aberraciones cromosómicas ($\chi^2_{11}=5,96$; $p>0.05$), pero si podemos notar que durante los meses de mayo y julio aumentó en un 40% la frecuencia de nacimientos de niños con aberraciones cromosómicas con respecto al grupo testigo.

En el Cuadro 11 se muestra la distribución por provincias de los pacientes con aberraciones cromosómicas y testigos. Notamos que aproximadamente el 45% de los pacientes estudiados, en ambos grupos, proceden de San José. En Guanacaste se registró un aumento del 55% en la frecuencia de pacientes con aberraciones cromosómicas con respecto al grupo testigo.

Cuando se hace una distribución de pacientes con anormalidades cromosómicas y testigos de acuerdo al cantón de procedencia, para la provincia de San José (Cuadro 12), se observa que el Cantón Central de San José es el que aporta el mayor número de individuos en ambos grupos y que el número de pacientes con aberraciones cromosómicas procedentes de Desamparados y Aserri es superior al número de pacientes testigos procedentes de estas mismas poblaciones. Para otros cantones de San José, por ejemplo Mora y Acosta, la frecuencia obtenida fue muy baja o

nula. No se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el cantón de procedencia y la presencia de individuos con aberraciones cromosómicas ($\chi^2_{16}=20,75$; $p > 0,05$).

La distribución de los pacientes con alteraciones cromosómicas y testigos de acuerdo a la posición que ocupan en la hermandad se da en el Cuadro 13, notándose que la mayoría de los pacientes estudiados, en ambos grupos, ocupan el primero o el segundo lugar y sólo se dieron casos de individuos que ocupan posiciones altas en la hermandad (9-14) en los pacientes con aberraciones cromosómicas.

El Cuadro 14 resume la información sobre los antecedentes del embarazo para pacientes con cariotipo anormal y testigos. Para ambos grupos, la mayor parte de las madres dijeron no haber tenido problemas durante la gesta. En algunos casos tuvieron problemas de salud: "achagues" fuertes, amenazas de aborto, problemas urinarios, diabetes mellitus materna, contacto con químicos, mala nutrición, así como un caso de exposición materna a rayos X. El principal problema psicológico fue el embarazo no deseado y en lo económico, la pobreza extrema.

En el Cuadro 15 se muestra la información referente a la asociación de alguna enfermedad o malformación a la anormalidad que presentaba el paciente examinado. Se observa que tanto en el caso de los pacientes con anormalidades cromosómicas como de los individuos testigos, la mayoría de los pacientes no tienen otra enfermedad o malformación asociada; sólo el 13%, en ambos grupos, presentó alguna malformación asociada (mielomeningocele,

pie bott, luxación congénita de la cadera y anomalías genitales) y entre las enfermedades más comunes están los problemas del aparato respiratorio, como bronquitis y asma.

El Cuadro 16 compara la edad de las madres de los pacientes con anomalías cromosómicas y testigos: no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de aberraciones cromosómicas y la edad materna ($\chi^2_6=11,40$; $p > 0.05$). El grupo etario 20-24 presenta el mayor porcentaje de madres en ambos grupos. Además, en este cuadro se observa como a edades mayores de 35 años es más frecuente tener un hijo con alguna aberración cromosómica, pasando de 10% en el grupo testigo al 23% en el grupo de pacientes con cariotipo anormal.

En el Cuadro 17 se muestra el estado civil de las madres de pacientes con anomalías cromosómicas y testigos. Para ambos grupos, la condición predominante es la de madre casada.

Con respecto a la ocupación de la madre (Cuadro 18) notamos que, tanto para el grupo testigo como para el grupo de pacientes con alguna aberración cromosómica, la ocupación más frecuente son los oficios domésticos. La prueba de chi-cuadrado no muestra una asociación significativa entre la presencia de aberraciones cromosómicas y la ocupación materna ($\chi^2_5=2,27$; $p > 0.05$).

En relación al número de gestas (Cuadro 19), abortos (Cuadro 20) y partos (Cuadro 21) de las madres de los sujetos estudiados, tanto individuos con aberraciones cromosómicas como testigos, el 50% de las madres sólo han tenido 1 ó 2 gestas y únicamente para el grupo de pacientes con cariotipo anormal se regis-

traron madres con más de 11 embarazos; hay una alta frecuencia de madres que no han tenido ningún aborto y que han tenido tres o menos partos.

El Cuadro 22 resume la información obtenida sobre la presencia o ausencia de malformaciones en la familia del paciente. Para ambos grupos, tanto pacientes con anomalías cromosómicas como testigos, es más frecuente la ausencia de antecedentes de malformaciones familiares. No se obtuvo una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de individuos con malformaciones en la familia del paciente y la ocurrencia de aberraciones cromosómicas ($\chi^2=2,18$; $p > 0.05$).

En el Cuadro 23 se muestra la distribución de los pacientes con aberraciones cromosómicas y testigos de acuerdo a la edad de su padre. Para ambos grupos, el grupo etario más numeroso es el de 25 a 29 años de edad y más del 50% de los padres tienen una edad igual o menor a 29. El 6% de los pacientes con alguna aberración cromosómica tienen padres con edades comprendidas entre los 45 y 49 años, mientras que en los individuos testigos este grupo sólo alcanza el 2%. No se encontró una asociación significativa entre la edad paterna y la presencia de aberraciones cromosómicas ($\chi^2_8=8,44$; $p > 0.05$).

La distribución de los pacientes con anomalías cromosómicas y testigos de acuerdo a la ocupación del padre se observa en el Cuadro 24. La prueba de chi-cuadrado no evidencia una asociación significativa entre la ocupación paterna y la presencia de aberraciones cromosómicas ($\chi^2_7=11,05$; $p > 0.05$). Los empleados y los

obreros independientes (Categorías ocupacionales según ECLAMC, Castilla y Villalobos, 1977) son las dos ocupaciones más frecuentes en los padres de los pacientes con cariotipo anormal y testigos examinados en el Servicio de Genética.

La consanguinidad entre los padres, tanto en pacientes con alguna aberración cromosómica como en el grupo testigo, se muestra en el Cuadro 25. Para los dos grupos de individuos, es mucho más frecuente que no exista consanguinidad entre los padres.

Aberraciones cromosómicas detectadas en el Hospital Nacional de Niños

En el Servicio de Genética del H.N.N. se han registrado pacientes con aberraciones cromosómicas tanto estructurales (0,63%) como numéricas (13,89%). La mayoría de las aberraciones estructurales son autosómicas: translocaciones balanceadas 9/21, 21/13 y 9/22; una duplicación 9q+; deleciones 5p-, 18p- y 22q-; una inversión pericéntrica del cromosoma 1, así como una deleción y translocación 15/Y, la cual involucra un gonosoma. Las alteraciones en el número de cromosomas son aberraciones autosómicas que incluyen la Trisomía 21, Trisomía 22, Trisomía 18 y Trisomía 13, así como aberraciones gonosómicas, a saber, el Síndrome de Turner, el Síndrome de Klinefelter y el Síndrome del Testículo Feminizante. Los resultados citogenéticos por sexo registrados en el Servicio de Genética se observan en el Cuadro 26.

Trisomía 21 o Síndrome de Down: Este síndrome es la alteración cromosómica más frecuente y la mejor conocida. Fue descrita por

primera vez en 1866 por Langdon Down (Seegmiller y Hansen, 1980).

Cerca de un 40% de los afectados mueren durante el primer año de vida, principalmente por afecciones cardíacas congénitas (Valentine, 1971).

Esta anomalía es la que se observa con más frecuencia en el Servicio de Genética y corresponde al 6,66% del total de ca sos registrados (Cuadro 26). Además, se observó que el 93,3% de los pacientes afectados tienen una trisomía completa, el 2,1% son mosaicos y el 4,3% tiene una translocación desbalanceada.

Las características clínicas más sobresalientes de los individuos con esta aberración cromosómica son el retraso mental, ojos oblicuos, epicantus, baja talla, orejas deformes o mal implantadas, manos y dedos cortos, defectos del corazón, hipotonía, braquicefalia, puente nasal deprimido, lengua prominente, "pliegue único" en las manos y clinodactilia.

Trisomía 18 o Síndrome de Edwards: Se han detectado 24 pacientes (1,70%) con trisomía 18. Esta aberración cromosómica afecta con mayor frecuencia a las mujeres (83,3%) con una razón sexual de 5 a 1 (Cuadro 26).

Los individuos con esta anomalía cromosómica son pequeños y frágiles. El retraso mental es severo. El occipucio es prominente, orejas malformadas y con baja implantación, existe micrognatia y puede haber hipoplasia del cerebelo o ausencia

del cuerpo calloso. Otras características importantes de este síndrome son la rigidez de los miembros que permanecen en flexión hasta el extremo de que casi no pueden moverlos; el dedo índice está muy desviado hacia el lado cubital, cruzándose sobre el tercer dedo. Los pies muestran forma de mecedora (pie bott), habitualmente aparecen malformaciones renales y cardíacas, son frecuentes los mielomeningoceles, el divertículo de Meckel o hernias inguinales, lumbares y umbilicales (Rivera et.al., 1981; Salgado, 1970; Valentine, 1971).

Trisomía 13 o Síndrome de Patau: Se han examinado 10 pacientes con Trisomía 13 desde 1977 hasta 1984. El 60% de los individuos afectados pertenecen al sexo masculino, mientras que el 40% son mujeres (Cuadro 26).

Las manifestaciones clínicas son tan constantes que el diagnóstico se puede hacer desde el nacimiento. Siempre se presenta labio leporino y paladar hendido. Son niños delgados, frágiles, microcefálicos y anoftálmicos, con hemangiomas capilares difusos. Generalmente coexisten alteraciones cardíacas congénitas, defectos de la parte media de la cara, del ojo y del prosencéfalo (Gamboa, 1979; Hook, 1980).

Trisomía 22: El Servicio de Genética ha detectado dos pacientes con esta trisomía (0,14%), un hombre y una mujer (Cuadro 26).

Síndrome de Turner: En 1938 Turner describió este síndrome en forma amplia, pero fue hasta finales de la década de los 50 que se encontró su asociación con el cariotipo 45,X0 (Valentine, 1971).

Se han registrado 43 pacientes con el Síndrome de Turner, lo que equivale al 3,05% del total de casos estudiados (Cuadro 26).

Este síndrome agrupa mujeres de baja estatura, tórax amplio con pezones muy separados e hipoplasia de los mismos, y en ocasiones, pectus excavatum. Hay disgenesia ovárica, la cual consiste en la suplantación de ovarios por tejido fibroso o apenas unos restos de tejido ovárico muy rudimentario. La línea de implantación del cabello en la parte posterior del cuello es baja, hay cubitus valgus e infantilismo genital. Frecuentemente hay coartación de la aorta, alteraciones óseas variables, piel laxa, anomalías renales (riñón en herradura) y malformaciones cardíacas (Gamboa, 1979; Polani, 1961).

Recientemente Hofman et.al. (1984) observaron defectos del diafragma en individuos con esta monosomía.

Síndrome de Klinefelter: Este síndrome fue descrito en 1942 con un cariotipo 47,XXY (Klinefelter et.al., 1942).

Como lo muestra el Cuadro 26, 18 pacientes evaluados en el Servicio de Genética tienen este síndrome, lo que equivale al 1,28% del total de casos examinados.

Los individuos con el Síndrome de Klinefelter son hombres de estatura alta, con ginecomastia y azoospermia, además de pre-

sentar cromatina sexual positiva. Generalmente son normales mentalmente pero pueden presentar trastornos en la conducta. Algunos tienen apariencia feminoide, pero los hay de aspecto completamente normal (Steinberger et.al., 1965; Schreiber et.al., 1976).

Alvesalo y Portin (1980) encontraron que los dientes permanentes de estos individuos son generalmente más grandes que los de los hombres y mujeres normales por lo que suponen la presencia de un gen o genes de crecimiento específico en los cromosomas X e Y.

Por otra parte, Varrela (1984) estudió el tamaño y forma del cuerpo de hombres con cariotipo 46,XX y hombres 47, XXY y encontró que en ambos grupos los valores observados son menores que en hombres normales 46,XY.

Síndrome del Testículo Feminizante: Este síndrome, también llamado "feminización testicular", corresponde a pacientes con cariotipo normal masculino XY y con fenotipo femenino (Gamboa, 1979).

Durante el período 1977-1984 fueron registradas 5 pacientes con esta aberración cromosómica, lo que corresponde al 0,35% del total de casos estudiados (Cuadro 26).

Las afectadas con esta anomalía poseen buen desarrollo mamario, son atractivas y tienen una libido bien orientada hacia el sexo masculino. Los genitales internos son infantiles, la vagina es bastante corta y no poseen útero (Valentine, 1971).

Los dientes permanentes de las pacientes con el Síndrome del Testículo Feminizante son más grandes que los de las mujeres

normales pero similares a los de hombres con cariotipo normal (Alvesalo y Varrela, 1980).

Mosaicos: En el Servicio de Genética se han encontrado varios ejemplos de mosaicos. Además de los ya mencionados para el Síndrome de Down, se encontró un mosaico para el Síndrome de Klinefelter (47,XXY/46,XY) y 5 casos de mosaicismo del Síndrome de Turner. Estos últimos corresponden a 4 mujeres 45,X0/46,XX y una mujer 45,X0,XXq+.

En los seres humanos se han detectado muchos mosaicos de cromosomas sexuales que se caracterizan por su extrema variabilidad. Algunos ejemplos los presentan Lisker et.al. (1978), Schreiber et.al. (1976), Seely et.al. (1984) y Golden et.al. (1984).

Duplicación: Se ha detectado sólo una duplicación para los brazos largos del cromosoma 9 (9q+). El individuo afectado fue un hombre y su madre tiene una translocación balanceada 9/21 (Cuadro 26).

Delección:

a. Síndrome 18p-: Sólo se ha registrado un caso con esta anomalía (Cuadro 26).

De Grouchy et.al. (1963) describieron el primer caso de síndrome por pérdida de los brazos cortos de un cromosoma 18 en un niño de seis años con hipertelorismo, baja implantación de los pabellones auriculares, epicanto, manos largas, clinodactilia en ambos meñiques y sindactilia del tercer y cuarto dedos de los pies. Se han descrito otros casos con la misma deficiencia y con signos clínicos similares (Armendares, 1968).

b. Síndrome 5p-: El Síndrome del maullido de gato (cri du chat)

consiste en una pérdida parcial del brazo corto de un cromosoma cinco. Como se muestra en el Cuadro 26, sólo se registra un individuo con esta anomalía en el período 1977-1984.

Los individuos con esta aberración cromosómica se caracterizan por un llanto que simula el maullido de un gato debido a que poseen hipoplasia de la laringe; retraso mental profundo, ojos separados, hendidura palpebral de dirección antimongoloide y un nódulo sésil situado delante de la oreja

(Rethoré et.al., 1984).

c. Síndrome 22q-: El cromosoma Philadelphia es el número 22 con una deleción en el brazo largo. Recibe este nombre debido a que en esta ciudad fue descubierto por Tought (Gardner, 1979).

Solamente se ha registrado un niño con esta deleción (Cuadro 26), el cual tenía leucemia granulocítica crónica. Esta enfermedad se asocia con esta deficiencia cromosómica, es rara en la niñez y adolescencia y progresivamente fatal (Gamboa, 1979).

Inversión: El único individuo estudiado en el Servicio de Genética con esta aberración estructural presentaba una inversión pericéntrica del cromosoma 1 en su cariotipo.

Translocación: Como se citó anteriormente, se han detectado 4 individuos con el Síndrome de Down debido a una translocación desbalanceada que involucra al cromosoma 21. Además se han encontrado 3 translocaciones balanceadas, a saber, 9/21, 9/22 y 21/13 (Cuadro 26), que también incluyen a cromosomas del grupo D. Estos últimos son pacientes fenotípicamente normales.

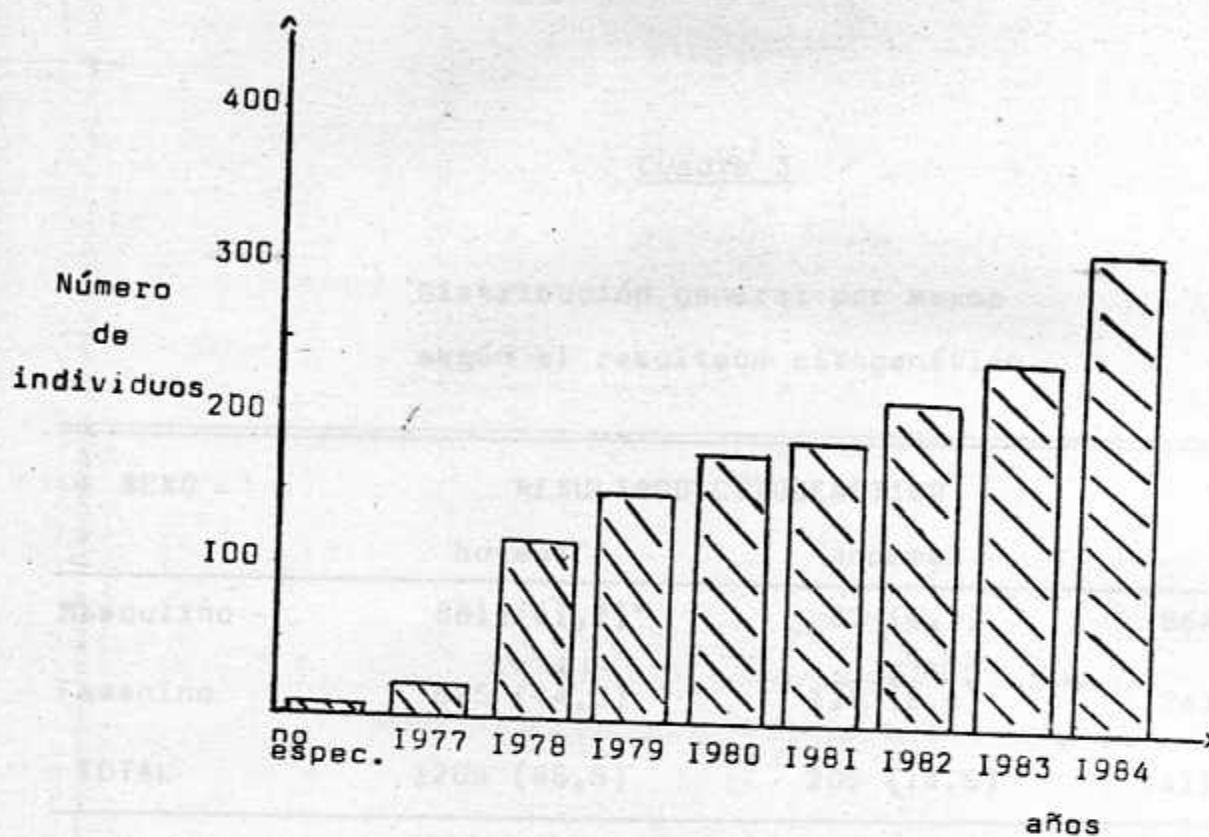


Figura 2

Número de individuos registrados por año
en el Servicio de Genética (1977-1984)

Cuadro 3

Distribución general por sexos
según el resultado citogenético

SEXO	RESULTADO CITOGENETICO		TOTAL
	Normal	Anormal	
Masculino	581 (41,2)*	87 (6,1)	668 (47,3)
Femenino	625 (44,3)	118 (8,4)	743 (52,7)
TOTAL	1206 (85,5)	205 (14,5)	1411 (100)
Razón sexual	1,08	1,36	1,11

*Número (porcentaje)

Cuadro 4

Distribución por año
según el resultado citogenético

AÑO	RESULTADO CITOGENETICO		% ANUAL CARIOTIPO ANORMAL	TOTAL
	Normal	Anormal		
No anotado	4 (0,3)*	1 (0,1)	--	5 (0,4)
1977	13 (1,1)	1 (0,1)	7,1	14 (1,0)
1978	93 (7,7)	22 (1,6)	19,1	115 (8,2)
1979	129 (10,7)	23 (1,6)	15,1	152 (10,8)
1980	153 (12,7)	17 (1,2)	10,0	170 (12,0)
1981	159 (13,2)	29 (2,0)	15,4	188 (13,3)
1982	184 (15,3)	25 (1,7)	12,0	209 (14,8)
1983	217 (18,0)	38 (2,7)	14,9	255 (18,1)
1984	254 (21,1)	49 (3,5)	16,2	303 (21,5)
TOTAL	1206 (85,5)	205 (14,5)	$\bar{x}=12,5$	1411 (100)

*Número (porcentaje)

Cuadro 5

Número anual y promedio mensual de pacientes examinados
de 1977 a 1984 y proyección para 1985-1987

AÑO	NUMERO ANUAL	PROMEDIO MENSUAL
No anotado	5	--
1977	4	0,3
1978	115	9,6
1979	152	12,7
1980	170	14,2
1981	188	15,7
1982	209	17,4
1983	255	21,3
1984	303	25,3
1985	332	27,7
1986	366	30,5
1987	401	33,4

Cuadro 6

Distribución de los pacientes
según el hospital y servicio de referencia

HOSPITAL	SERVICIO	NUMERO (%)	FRECUENCIA ACUMULADA
Hospital Nacional de Niños	Genética	486 (34)	34
	Endocrinología	395 (28)	62
	Neonatología	72 (5)	67
	Lactantes	61 (4)	71
	Medicina	41 (3)	74
	Otro	124 (9)	83
	No anotado	8 (1)	84
Otros hospitales del país		200 (14)	98
No anotado		22 (2)	100
TOTAL		1411 (100)	100

Cuadro 7

Frecuencia absoluta y relativa
por diagnósticos de ingreso más frecuentes

DIAGNOSTICO DE INGRESO	NUMERO (%)	FRECUENCIA ACUMULADA
Aberración cromosómica	194 (14)	14
Criptorquídea	158 (11)	25
Dismorfismo	141 (10)	35
Trisomía 21	128 (9)	44
Ambigüedad sexual	100 (7)	51
Retraso en crecimiento	99 (7)	58
Síndrome de Turner	95 (7)	65
Hipogonadismo	39 (3)	68
Malformación	38 (2,7)	70,7
Trisomía 18	38 (2,7)	73,4
Retraso mental	36 (2,5)	75,9
Amenorrea	35 (2,5)	78,4
No especificado	36 (2,5)	80,9
Otro diagnóstico	274 (19)	100
TOTAL	1411 (100)	100

Cuadro 8

Frecuencia de aciertos entre algunos diagnósticos de ingreso
y el resultado citogenético por sexos

DIAGNOSTICO DE INGRESO	RESULTADO CITOGENETICO		TOTAL
	N(%) [*] CARIOTIPO ANORMAL	N(%) CARIOTIPO NORMAL	
SEXO MASCULINO			
Aberración cromos.	3 (9,4)	29 (91,6)	32
Criptorquídea	1 (0,6)	155 (99,4)	156
Dismorfismo	3 (3,6)	81 (96,4)	84
Trisomía 21	49 (80,3)	12 (19,7)	61
Ambigüedad sexual	1 (2,2)	45 (97,8)	46
Retraso crecimiento	0 (0)	29 (100)	29
Trisomía 18	2 (14,3)	12 (85,7)	14
Síndr. Klinefelter	14 (41,2)	20 (58,8)	34
Trisomía 13	4 (33,3)	8 (66,7)	12
SEXO FEMENINO			
Aberración cromos.	5 (3,1)	157 (96,9)	162
Criptorquídea	0 (0)	2 (100)	2
Dismorfismo	3 (5,3)	54 (94,7)	57
Trisomía 21	40 (59,7)	27 (40,3)	67
Ambigüedad sexual	1 (1,9)	53 (98,1)	54
Retraso crecimiento	4 (5,7)	66 (94,3)	70
Síndrome de Turner	31 (36,5)	54 (63,5)	85
Trisomía 18	13 (59,1)	9 (40,9)	22
Trisomía 13	2 (20,0)	8 (80,0)	10
Síndr. Testículo Fem.	4 (30,8)	9 (69,2)	13

* Número (porcentaje)

Cuadro 9

Distribución por edades de los pacientes
con aberraciones cromosómicas y testigos al momento del examen

GRUPOS DE EDADES	AFECTADOS			TESTIGOS		
	Número	%	Frec. Acum.	Número	%	Frec. Acum.
0-6 meses	57	45	45	43	35	35
7-II meses	7	6	51	10	7	42
I-5 años	35	28	79	37	29	71
6-10 años	8	6	85	21	17	88
II-15 años	4	3	88	2	2	90
16-21 años	10	8	96	7	5	95
21-30 años	3	2	98	4	3	98
31 y más años	2	2	100	2	2	100
TOTAL	126	100	-	126	100	-

Cuadro 10

Distribución de los individuos con aberraciones cromosómicas
y sus testigos según el mes de nacimiento

MES DE NACIMIENTO	AFECTADOS			TESTIGOS		
	Número	%	Frec. acum.	Número	%	Frec. acum.
Enero	15	12	12	11	9	9
Febrero	10	8	20	8	6	15
Marzo	12	10	29	15	12	27
Abril	10	8	37	13	10	37
Mayo	13	10	48	7	6	43
Junio	10	8	56	12	10	52
Julio	12	10	65	7	6	58
Agosto	13	10	75	16	13	71
Setiembre	8	6	82	9	7	78
Octubre	7	6	87	10	8	86
Noviembre	7	6	93	7	6	91
Diciembre	9	7	100	11	9	100
TOTAL	126	100	-	126	100	-

$$\chi^2_{11} = 5,96; p > 0.05$$

Cuadro 11

Distribución de los pacientes con aberraciones cromosómicas
y testigos según la provincia de procedencia

PROVINCIA	AFECTADOS	TESTIGOS
San José	56 (44) *	59 (47)
Alajuela	17 (13)	21 (17)
Cartago	13 (10)	9 (7)
Heredia	13 (10)	9 (7)
Guanacaste	14 (11)	8 (6)
Puntarenas	9 (7)	9 (7)
Limón	4 (3)	11 (9)
TOTAL	126 (100)	126 (100)

* Número (porcentaje)

Cuadro 12

Procedencia por cantones de la provincia de San José
de los pacientes con aberraciones cromosómicas y sus testigos

CANTON DE SAN JOSE	AFECTADOS		TESTIGOS		TOTAL	
	Número	%	Número	%	Número	%
San José	12	21,4	17	28,8	29	25,2
Escazú	4	7,0	6	10,2	10	8,7
Santa Ana	1	1,8	3	5,1	4	3,5
Desamparados	11	20,0	5	8,5	16	13,9
Alajuelita	4	7,0	4	6,8	8	7,0
Puriscal	0	0	1	1,7	1	0,9
Tarrazú	0	0	1	1,7	1	0,9
Aserrí	5	9,0	0	0	5	4,3
Mora	1	1,8	1	1,7	2	1,7
Goicoechea	6	11,0	6	10,2	12	10,4
Acosta	0	0	1	1,7	1	0,9
Tibás	2	3,5	2	3,4	4	3,5
Moravia	3	5,0	1	1,7	4	3,5
Montes de Oca	2	3,5	5	8,5	7	6,1
Turrubares	1	1,8	0	0	1	0,9
Curridabat	1	1,8	4	6,8	5	4,3
Pérez Zeledón	3	5,0	2	3,4	5	4,3
Otros cantones	0	0	0	0	0	0
TOTAL	56	100	59	100	115	100

$$\chi^2_{16} = 20,75; p > 0.05$$

Cuadro 13

Distribución de los pacientes con aberraciones cromosómicas y testigos según la posición en la hermandad

POSICION EN LA HERMANDAD	AFECTADOS			TESTIGOS		
	Número	%	Frec. acum.	Número	%	Frec. acum.
I-2	78	62	62	82	65	65
3-4	27	21	83	33	26	91
5-6	8	6	89	10	8	99
7-8	4	3	92	1	1	100
9-10	6	5	97	0	0	100
11-12	1	1	98	0	0	100
13-14	2	2	100	0	0	100
TOTAL	126	100	-	126	100	-

Cuadro I4

Distribución de los pacientes con aberraciones cromosómicas y testigos según los problemas en el embarazo del probando

PROBLEMAS EN EL EMBARAZO	AFECTADOS			TESTIGOS		
	Número	%	Frec. acum.	Número	%	Frec. acum.
Psicológicos	6	5	5	2	2	2
Económicos	3	2	7	1	1	2
De salud	20	16	23	18	14	17
Negativo	93	74	97	104	83	99
No especificado	4	3	100	1	1	100
TOTAL	126	100	-	126	100	-

Cuadro 15

Distribución de los pacientes con aberraciones cromosómicas y testigos según la presencia de una malformación o enfermedad asociada

	AFECTADOS	TESTIGOS
Malformación asociada	17 (13)*	16 (13)
Enfermedad asociada	10 (8)	15 (12)
Negativo	98 (78)	94 (75)
Sin dato	1 (1)	1 (1)
TOTAL	126 (100)	126 (100)

* Número (porcentaje)

Cuadro 16

Distribución de los pacientes con aberraciones cromosómicas y testigos según la edad de la madre

EDAD DE LA MADRE (años)	AFECTADOS			TESTIGOS		
	Número	%	Frec. acum. "a más de"	Número	%	Frec. acum. "a más de"
15-19	15	12	100	14	12	100
20-24	43	35	88	45	36	87
25-29	25	19	53	38	29	51
30-34	13	11	34	15	12	22
35-39	16	12	23	11	8	10
40-44	11	9	11	3	2	2
45-49	3	2	2	0	0	0
TOTAL	126	100	-	126	100	-

$$\chi^2_6 = 11,40; p > 0,05$$

Cuadro 17

Estado civil de las madres
de los pacientes con aberraciones cromosómicas y testigos.

ESTADO CIVIL	AFECTADOS	TESTIGOS.
Casada	106 (84)*	112 (89)
Soltera	13 (10)	11 (9)
Unión libre	6 (5)	3 (2)
Separados	1 (1)	0 (0)
TOTAL	126 (100)	126 (100)

* Número (porcentaje)

Cuadro 18

Distribución de los pacientes con aberraciones cromosómicas
y testigos, según la ocupación de la madre

OCUPACION DE LA MADRE	AFECTADOS	TESTIGOS:
Estudiante	5 (4)*	5 (4)
Oficios domésticos	103 (82)	107 (85)
Obrera	5 (4)	3 (2)
Empleada	8 (6)	5 (4)
Profesional	5 (4)	5 (4)
Otro	0 (0)	1 (1)
TOTAL	126 (100)	126 (100)

$$\chi^2_5 = 2,27; p > 0.05$$

* Número (porcentaje)

Cuadro 19

Distribución de los pacientes con aberraciones cromosómicas y testigos,
según el número de gestas de la madre

NUMERO DE GESTAS	AFECTADOS			TESTIGOS		
	Número	%	Frec. acum.	Número	%	Frec. acum.
1-2	63	50	50	63	50	50
3-4	36	29	79	45	35	85
5-6	10	8	87	16	13	98
7-8	6	4	91	0	0	98
9-10	6	4	95	2	2	100
11-12	2	2	97	0	0	100
13-14	3	3	100	0	0	100
TOTAL	126	100	-	126	100	-

Cuadro 20

Distribución de los pacientes con aberraciones cromosómicas y testigos según el número de abortos de sus madres

NUMERO DE ABORTOS	AFECTADOS			TESTIGOS		
	Número	%	Frec. acum.	Número	%	Frec. acum.
0	105	83	83	111	88	88
1	15	12	95	13	10	98
2	5	4	99	1	1	99
3	1	1	100	1	1	100
TOTAL	126	100	-	126	100	-

Cuadro 21

Distribución de los pacientes con aberraciones cromosómicas y testigos según el número de partos de sus madres

NUMERO DE PARTOS	AFECTADOS			TESTIGOS		
	Número	%	Frec. acum.	Número	%	Frec. acum.
0-3	93	74	74	98	78	78
4-6	22	14	88	26	20	98
7-9	9	7	95	2	2	100
10-12	2	2	97	0	0	100
13-15	4	3	100	0	0	100
TOTAL	126	100	-	126	100	-

Cuadro 22

Clasificación de los pacientes con aberraciones cromosómicas y testigos según los antecedentes de malformaciones en la familia

MALFORMACIONES	AFECTADOS	TESTIGOS
Presencia	24 (19)*	27 (21)
Ausencia	100 (79)	99 (79)
Dato desconocido	2 (2)	0 (0)
TOTAL	126 (100)	126 (100)

$$\chi^2_2 = 2,18; p > 0,05$$

* Número (porcentaje)

Cuadro 23

Distribución de los pacientes con aberraciones cromosómicas y testigos según la edad del padre

EDAD DEL PADRE (años)	AFECTADOS			TESTIGOS		
	Número	%	Frec. acum.	Número	%	Frec. acum.
15-19	2	2	2	5	4	4
20-24	32	25	27	22	17	21
25-29	34	27	54	44	35	56
30-34	22	17	71	21	17	73
35-39	12	9,5	80,5	13	10	83
40-44	12	9,5	90	13	10	93
45-49	7	6	96	2	2	95
50-54	4	3	99	3	3	98
55 y más	1	1	100	2	2	100
TOTAL	126	100	-	126	100	-

$$\chi^2_8 = 8,44; p > 0.05$$

Cuadro 24

Distribución de los pacientes con aberraciones cromosómicas y testigos según la ocupación del padre

OCUPACION	AFECTADOS			TESTIGOS		
	Número	%	Frec. acum.	Número	%	Frec. acum.
Estudiante	3	2,4	2,4	4	3,2	3,2
Obrero no calificado	22	17,4	19,8	16	12,7	15,9
Obrero independiente	31	24,6	44,4	32	25,3	41,2
Empleado	43	34,0	78,4	61	48,4	69,6
Patrón	5	4,0	82,4	3	2,4	92,0
Profesional	15	12,0	94,4	8	6,4	98,4
Desocupado	3	2,4	96,8	2	1,6	100
No especificado	4	3,2	100	0	0	100
TOTAL	126	100	-	126	100	-

$$\chi^2_7 = 11,05; p > 0.05$$

Cuadro 25
 Distribución de los pacientes con aberraciones cromosómicas
 y testigos según la consanguinidad de los padres

PARENTESCO	AFECTADOS	TESTIGOS
Negativo	113 (90)*	116 (92)
Positivo	8 (6)	10 (8)
Sin dato	5 (4)	0 (0)
TOTAL	126 (100)	126 (100)

*Número (porcentaje)

5p-	0	1 (0,07)
18e-	1	1 (0,07)
22q-	1	1 (0,07)
2q+	1	1 (0,07)
Translocación 3/7Y	0	1 (0,07)
Translocación 9/32	0	1 (0,07)
Translocación 21/13	0	1 (0,07)
Inversión patinética del cromosoma 1	1	1 (0,07)
Deleción y translocación 15/1	1	1 (0,07)
SUBTOTAL	5	5 (0,39)
Normal	501	501 (100,00)
TOTAL	506	506 (100)

Cuadro 26

Distribución de los pacientes registrados
según el tipo de resultado citogenético por sexo

RESULTADO CITOGENETICO	SEXO. MASCULINO	SEXO FEMENINO	TOTAL NUMERO (%)
Trisomía 21	53	41	94 (6,66)
Síndrome de Turner	0	43	43 (3,05)
Trisomía 18	4	20	24 (1,70)
Síndrome de Klinefelter	18	0	18 (1,28)
Trisomía 13	6	4	10 (0,71)
Síndrome Testículo			
Feminizante	0	5	5 (0,35)
Trisomía 22	1	1	2 (0,14)
SUBTOTAL			
Aberraciones numéricas	82	114	196 (13,89)
5p-	0	1	1 (0,07)
18p-	1	0	1 (0,07)
22q-	1	0	1 (0,07)
9q+	1	0	1 (0,07)
Translocación 9/21	0	1	1 (0,07)
Translocación 9/22	0	1	1 (0,07)
Translocación 21/13	0	1	1 (0,07)
Inversión pericéntrica del cromosoma 1	1	0	1 (0,07)
Delección y translocación 15/Y	1	0	1 (0,07)
SUBTOTAL			
Aberraciones estructurales	5	4	9 (0,63)
Normal	581	625	1206 (85,47)
TOTAL	668	743	1411 (100)

DISCUSION Y CONCLUSIONES

El número total de casos registrados en el Servicio de Genética del Hospital Nacional de Niños entre 1977 y 1984 asciende a 1411 individuos. El 85,5% mostró un resultado citogenético normal y el 14,5% presentó un examen anormal. Es evidente que la proporción de individuos con cariotipo anormal examinados es muy bajo en proporción al total de datos, mas si se considera que la mayoría de los pacientes referidos tienen características fenotípicas anormales. Un resultado relativamente bajo de casos con aberraciones cromosómicas ha sido encontrado en otras investigaciones, por ejemplo Erdtmann et.al. (1975) observaron en un estudio cromosómico de pacientes con malformaciones congénitas y retardo mental, que el 41% de los casos estudiados con anomalías sexuales mostraron anomalías cariotípicas y el 36% de los pacientes estudiados por sospecha de aberraciones autosómicas presentó anomalías cromosómicas. Coco y Penchaszadeh (1982) encontraron que el 21% de los pacientes estudiados que presentaban retardo mental y tres o más malformaciones congénitas tenía anomalías cromosómicas. Kosztolányi (1982) determinó que de 692 pacientes analizados citogenéticamente debido a que presentaban rasgos clínicos anormales, sólo 199 (28,7%) tenía anomalías cromosómicas. Esta frecuencia es similar a la encontrada por Méhes y Bajnóczky (1981), Singh (1977) y Verma y Dosik (1980).

El 47,3% del total de casos estudiados son hombres y el 52,7% son mujeres. La frecuencia de mujeres con cariotipo anormal es más alta (8,4%) que en hombres (6,1%). Singh (1977) también observó que es más alto el porcentaje femenino con aberraciones cromosómicas en comparación con la frecuencia encontrada en el sexo masculino y supone que es posible que hayan más hombres que mujeres con fenotipo dismórfico pero cariotipo normal.

Las anomalías numéricas detectadas son la Trisomía 21, Trisomía 22, Trisomía 18, Trisomía 13, Síndrome de Turner, Síndrome de Klinefelter y Síndrome del Testículo Feminizante que representan el 96% del total de aberraciones cromosómicas registradas. Las alteraciones en la estructura de los cromosomas que han sido detectadas son las deleciones 5p-, 18p- y 22q-; translocaciones 9/21, 9/22 y 21/13; una deleción y translocación 15/Y; una inversión pericéntrica del cromosoma 1 y una duplicación 9q+, que constituyen el 4% del total de casos anormales estudiados citogenéticamente. El diagnóstico de ingreso más frecuente es el de "aberración cromosómica" con 194 casos, lo que equivale al 14% del total de pacientes examinados. En este grupo de individuos, sólo 8 (4,1%) obtuvieron un cariotipo anormal. La criptorquidea ocupa el segundo lugar con 158 casos (11%) de los cuales únicamente 2 (1,3%) resultaron ser mujeres. El tercer diagnóstico más frecuente es el de dismorfismo (10%) con 141 casos de los cuales sólo 6 (4,3%) obtuvieron anomalías en su cariotipo. Como podemos observar,

el porcentaje de anomalías estructurales es muy bajo comparado con el de las anomalías numéricas, pues según Aymé et. al. (1980) el 60% de las aberraciones cromosómicas son numéricas y el 40% estructurales. Además, existe poca precisión en los diagnósticos. Estos fenómenos pueden ser consecuencia de las limitaciones de las técnicas utilizadas en el Laboratorio del Servicio de Genética, que no permiten detectar aberraciones que modifiquen ligeramente la estructura del cromosoma, y a que la técnica de bandeado, que si permite un mejor estudio de la conformación cromosómica, no se practica de rutina por razones de costo y falta de personal especializado. Por otra parte, puede ser que la alteración sea a nivel génico y no cromosómico (Hook et. al., 1984) o que se trate de un mosaicismo no demostrado, una genocopia o una fenocopia, como lo menciona Salgado et. al. (1970) al referirse al Síndrome de Edwards. Kosztolányi (1982) también observó poca concordancia entre el diagnóstico de ingreso y el resultado citogenético obtenido en un estudio cromosómico de personas con rasgos fenotípicos anormales.

La cantidad de pacientes examinados aumenta en un número aproximado de 35 individuos por año, pero siempre es mayor el porcentaje de individuos normales que el porcentaje de individuos anormales registrados. Es importante anotar que durante el año 1977 el número de individuos registrados es muy bajo al compararlo con los demás años (1978-1984). Esta diferencia puede deberse a que aun no se había adquirido un dominio de la téc

nica para la obtención de cariotipos y a la carencia de las facilidades necesarias, pues aun no se había establecido como tal el Servicio de Genética.

El porcentaje anual de pacientes con aberraciones cromosómicas se mantiene casi constante para el período estudiado, lo que puede indicar que la frecuencia de aberraciones cromosómicas registradas en el H.N.N. entre 1977 y 1984 no ha aumentado.

El 85% de los pacientes estudiados tenían menos de 10 años y el 50% menos de un año de edad cuando se les practicó el examen. El 2% de los individuos tenía 21 ó más años de edad. Este resultado es de esperarse en un centro de salud de la naturaleza del Hospital Nacional de Niños que se especializa en el campo de la pediatría. El alto porcentaje de individuos jóvenes estudiados puede denotar que el médico detecta tempranamente los pacientes con una presunta aberración cromosómica, probablemente porque estas anormalidades, en especial las alteraciones autosómicas, afectan notoriamente el fenotipo de los individuos causando diversas malformaciones y en algunos casos anormalidades de los órganos sexuales (Hassold y Jacobs, 1984). La detección oportuna es de gran importancia para el seguimiento de estas personas y sus familias. Este fenómeno puede explicar, además, algunos resultados y características de la muestra.

Las anomalías cromosómicas que con más frecuencia se han registrado son el Síndrome de Down, el Síndrome de Turner y la Trisomía 18 que corresponden al 46%, 21% y 12%, respectivamente,

del total de individuos con aberraciones cromosómicas estudiados.

Las trisomías autosómicas más comunes son la Trisomía 21, Trisomía 18 y Trisomía 13 que ocupan, respectivamente, el primero, segundo y tercer lugar en orden decreciente de frecuencia. Esta secuencia concuerda con la obtenida en otras poblaciones (Hassold et.al., 1984).

Se observó además que, para la Trisomía 21, el 93,3% de los casos poseen una trisomía completa; el 2,1% es un mosaico y el 4,3% tiene una trisomía por translocación. Estos datos concuerdan con los observados por Gamboa (1979) para la población mexicana. Este autor manifiesta que el 94% de los casos poseen una trisomía completa; el 2,4% es un mosaico y el 3,6% tiene una trisomía por translocación. En un estudio similar realizado en Hungría se encontró un resultado semejante (Kosztolányi, 1982).

En el caso de la Trisomía 18, el 83,3% de los individuos afectados son mujeres, con una razón sexual de 5 a 1. Gamboa (1979) manifiesta que este mal afecta con más frecuencia a las mujeres, en una proporción sexual de 3 a 1.

Los resultados de esta investigación indican que no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de aberraciones cromosómicas y los siguientes factores biosociales: mes de nacimiento, cantón de procedencia (San José), edad y ocupación materna, antecedentes de malformaciones familiares y edad y ocupación paterna. Sin embargo,

este resultado podría variar si se toma una muestra de mayor tamaño.

Aproximadamente el 45% de los individuos referidos al Servicio de Genética residen en la ciudad capital. Este porcentaje es relativamente alto, quizás debido a que San José es la provincia más densamente poblada de nuestro país y a las facilidades de acceso a los servicios del hospital que tienen, los josefinos. El porcentaje de pacientes con aberraciones cromosómicas procedentes de Desamparados y Aserrí es superior al porcentaje de pacientes testigos procedentes de estos mismos cantones. Es posible que en Aserrí se presentara una alta frecuencia de individuos con cariotipo anormal debido a que en este cantón se estudió una familia muy numerosa, siendo algunos de sus miembros portadores de translocaciones cromosómicas, tanto balanceadas como desbalanceadas (Rivera*, 1985; comunicación personal). En un estudio sobre el Síndrome de Down en nuestro país (en prensa), se encontró una alta frecuencia de estos individuos en los cantones de Desamparados y Alajuelita (Cruz*, 1985; comunicación personal).

El aumento en la frecuencia de nacimientos de niños con aberraciones cromosómicas durante los meses de mayo y julio fue del 40% con respecto al grupo testigo. Es aconsejable tener precaución en la interpretación de estos resultados, pues como lo señalan Carothers et al. (1980) la evidencia sobre las variaciones estacionales y el nacimiento de individuos con aberraciones cromosómicas es muy conflictiva. Sin embargo, una po

*Servicio de Genética, Hospital Nacional de Niños.

sible explicación de este fenómeno lo mencionan Jongbloet et.al. (1982) quienes estudiaron los padres de individuos con Síndrome de Down y sugieren que la no disyunción en la meiosis I y II materna, que es la causa más probable de una trisomía, ocurre más frecuentemente durante las fases de "restauración" e "inhibición" temporales de la ovulación y menos frecuentemente cuando la ovulación es estable.

Se observó que es más frecuente tener un hijo con aberraciones cromosómicas a edades maternas iguales o mayores a 35 años y a edades paternas comprendidas entre los 45 y 49 años. Llama la atención que, aunque James (1979) manifiesta que ocurre una declinación en la fecundidad de los 20 a los 40 años, debido a una disminución en la frecuencia de coitos y a los abortos espontáneos no reconocidos, Adams et.al. (1982) estiman que en Estados Unidos habrá un incremento del 37% en el porcentaje de nacimientos en madres de 35 ó más años entre 1980 y 1990, y que en mujeres de 15 a 19 años decrecerá modestamente. Un fenómeno similar podría ocurrir en Costa Rica, y esto probablemente provocaría un aumento en la frecuencia de anomalías cromosómicas, pues como lo indican Hassold et.al. (1980), los hijos con aberraciones cromosómicas son más frecuentes en mujeres mayores de 35 años de edad.

RECOMENDACIONES

El conocimiento adquirido con la realización de este trabajo permite hacer una serie de sugerencias con el propósito de mejorar las investigaciones que se puedan hacer en el campo de la genética médica y de aprovechar mejor los recursos del Servicio de Genética del Hospital Nacional de Niños:

Es importante trabajar con programas funcionales de vigilancia y registro epidemiológico para tratar de detectar más eficientemente los casos de aberraciones cromosómicas que se presentan en nuestro país, como también lo han sugerido Barrantes (1980) y Castillo (1983) en relación a las malformaciones congénitas.

Ciertos programas en particular, como los de prevención dirigidos a mujeres mayores de 35 años de edad, pueden disminuir el número de nacimientos de niños con aberraciones cromosómicas y sería conveniente que fueran llevados a la práctica lo antes posible.

Es necesaria una mejor y más precisa elaboración de los expedientes clínicos, actualizando y detallando más la información que se obtiene del paciente y su familia, así como manteniendo estos datos en forma ordenada en el expediente clínico. Sería recomendable que el médico llenara un cuestionario adicional con datos pormenorizados del paciente cuando éste ingresa al hospital. Algunos antecedentes útiles serían la consanguinidad entre los padres, antecedentes de malformaciones

familiares, características de la gestación, como el estado de salud y la duración del embarazo, y la ocupación de los padres.

El análisis cromosómico es indicado se el paciente tiene considerables anormalidades clínicas y, como lo sugiere Kosztolányi (1982) es poco efectivo hacer cariotipos a individuos con malformaciones únicas o retraso mental. Sería conveniente, además, realizar otro tipo de exámenes a los pacientes diagnosticados con criptorquídea antes de ser examinados citogenéticamente, con el propósito de evitar un gasto adicional de reactivos y de tiempo que podría invertirse en otros casos que si ameriten el examen.

Los estudios cromosómicos podrían considerarse como un paso en los procesos generales de identificación de síndromes y los cariotipos normales deben estimular a los médicos a buscar diagnósticos más precisos.

En vista de que el personal especializado en el estudio de las aberraciones cromosómicas es escaso en nuestro país y que el equipo necesario para el estudio de estas anomalías tiene un alto costo, sería conveniente capacitar más personal en el área de la citogenética, mejorar y centralizar el equipo técnico y coordinar las investigaciones que se realizan en genética humana para lograr mayores avances en este campo y brindar un mejor servicio a los costarricenses.

BIBLIOGRAFIA

- Aagesen, L., J. Grinsted y M. Mikkelsen. 1984. Advanced grand maternal age on the mother's side -a risk of giving rise to trisomy 21. *Ann. Hum. Genet.*, 48:297-301.
- Adams, Melissa, G. Oakley y J.S. Marks. 1982. Maternal age and births in the 1980s. *JAMA*, 247 (4):493-494.
- Albertazzi, C., J. Camacho, H. Hernández y F. Ureña. 1985. Introducción al uso del paquete estadístico SPSS. Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, San Pedro de Montes de Qca, San José, 248p.
- Alfi, O.S., R. Chang y S.P. Azen. 1980. Evidence for genetic control of nondisjunction in man. *Am. J. Hum. Genet.*, 32: 477-483.
- Aloruzzo, M., Patricia Jacobs y M. Mayer. 1984. X inactivation in X chromosome aneuploidy in aging females. *Am. J. Hum. Genet.*, 36(4): 84S.
- Andrews, T., W. Dunlop y D.F. Roberts. 1964. Cytogenetic studies in spontaneous abortuses. *Hum. Genet.*, 66: 77-84.
- Alvesalo, L. y P. Portin. 1980. 47,XXY males: sex chromosomes and tooth size. *Am. J. Hum. Genet.*, 32: 955-959.
- Alvesalo, L. y J. Varrela. 1980. Permanent tooth sizes in 46, XY females. *Am. J. Hum. Genet.*, 32: 736-742.
- Aráuz, C.M., Gloria Pacheco y I.G. Ledezma. 1976. Características de las malformaciones congénitas más frecuentes en Costa Rica II. *Acta Médica Costarricense*, 19: 29-42.

- Arlett, C.F. y A.R. Lehmann. 1978. Human disorders showing increased sensitivity to the induction of genetic damage. *Ann. Rev. Genet.*, 12: 95-115.
- Armendares, S. 1968. *Citogenética humana normal y patológica*. Editorial Interamericana S.A. México, 255p.
- Aymé, S. et.al. 1980. Anomalies chromosomiques, facteurs de risque actuellement connus. *Journal de génétique humaine*, 28: 155-178.
- Barrantes, R. 1980. Las malformaciones congénitas en Costa Rica. *Act. Med. Cost.*, 23(2): 119-131.
- Bergsma, D. (Ed.) 1966. Chicago Conference: standardization in Human Cytogenetics. *Birth Defects: Original Article Series*, 2(2): 3-9.
- Bergsma, D. (Ed.) 1978. Report of standing committee on human cytogenetic nomenclature. *Cytogenetics and cell genetics*, 21(6).
- Bianchi, N.O. 1978. Duplicación cromosómica y heterocromatina a nivel molecular y citológico. Monografía No. 19, Organización de los Estados Americanos, Washington, Estados Unidos, 98p.
- Boué, A., B. Brambati, Ma Ting-Yuan, M. Mickelsen, B. Modell, E. Pergament, W.J. Scull y A.M. Kuliev. 1984. Fetal diagnosis of hereditary diseases. *Bulletin of the World Health Organization*; 62(3): 345-355.

- Carothers, A.D., A Frackiewicz, R. de Mey, S. Collyer, P.E. Polani, M. Osztovcics, K. Horváth, Z. Papp, H.M. May y M.A. Ferguson-Smith. 1980. A collaborative study of the aetiology of Turner syndrome. *Ann. Hum. Genet.*, 43: 355-368.
- Castilla, E. y H. Villalobos. 1977. Malformaciones congénitas. Estudio de malformaciones asociadas I. Epidemiología. Publicaciones de la Universidad de Zulia, Maracaibo, 379p.
- Castillo, Elena. 1983. Malformaciones congénitas en Costa Rica, Hospital Nacional de Niños(1970-1977). Tesis de grado, Escuela de Biología, Universidad de Costa Rica, 93p.
- Castro, A. 1979. Cardiopatías congénitas. *Rev. Méd. Hosp. Nal. de Niños*, 14: 181-194.
- Ciba Foundation. 1963. The London Conference on the Normal Human Karyotype. *Cytogenetics*, 2: 264-268.
- Cobo, A. y R. Lisker. 1976. Estudio longitudinal sobre la frecuencia de aberraciones cromosómicas en un grupo de radiólogos y técnicos en radiología. *Rev. Invest. Clín. (México)*, 28:161-165.
- Coco, R. y B. Penchaszadeh. 1982. Cytogenetic findings in 200 children with mental retardation and multiple congenital anomalies of unknown cause. *Am. J. Med. Genet.*, 12: 155-173.
- Collmann, R.D., A. Stoller, 1962. A survey of mongoloid births in Victoria, Australia, 1942-57. *Amer. J. Public. Health*, 52: 813.

- Cross P.K. y E.B. Hook. 1984. Down Syndrome and maternal smoking: a negative association. *Am. J. Hum. Genet.*, 36(4): 905.
- De Grouchy, J., M. Lamy, S. Thieffry, M. Arthuis y Ch. Salmon. 1963. Dismorphie complexe avec oligophrenie: Délétion des bras courts d'un chromosome 17-18. *C.R. Acad.Sci. (Paris)*, 256:1028.
- Dustin, P. 1980. Microtubules. *Scientific American*, 243: 66-76.
- Epstein, C.J., D.R. Cox, S.A., Schonberg y W.A. Hogge. 1983. Recent developments in the prenatal diagnosis of genetic diseases and birth defects. *Ann. Rev. Genet.*, 17: 49-83.
- Erdtmann, B., F.M. Salzano y Margarete S. Mattevi. 1975. Chromosome studies in patients with congenital malformations and mental retardation. *Humangenetik*, 26: 297-306.
- Ericson, A., B. Kallen y J. Lindsten. 1983. Lack of correlation between contraceptive pills and Down's syndrome. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 62: 511-514.
- Estrada, Y., A.R. Loría, M. Montero y S. Valle. 1972. Hiperplasia suprarrenal congénita con síndrome de diabetes salina. *Rev. Méd. Hosp. Nal. de Niños*, 7(2): 71-86.
- Flannery, P.B., C. Jackson, G. Cook y M. Bright. 1984. Thyroid antibodies are associated with nondisjunction of chromosome 21. *Am. J. Hum. Genet.*, 36(4): 505.
- Gamboa, I.A., 1979. *Genética en medicina humana*. Impresos Off-sali-G, México, 161p.

- Gardner, E.J. 1979. Principios de Genética, 5a. ed., Traducido del inglés por Helene Levesque, Edit. Limusa, México, 716p.
- Goldberg, M.F., L.D. Edwards y G.P. Oakley. 1979. Reducing birth defect risk in advance maternal age. JAMA, 242(21): 2292-2294.
- Golden, C., M. Sugarman y R. Bachman. 1984. 47,XX,+18/47,XY+13 in a newborn infant. Am. J. Hum. Genet., 36(4): 525.
- Gummere, G.P., C.A. Huether y P.S. Gartside. 1982. An analysis for temporal variation in Down syndrome births in Ohio 1970-1979. Am. J. Hum. Genet., 34(6): 1003-1012.
- Gundy, Sarolta y L.P.Varga. 1983. Chromosomal aberrations in healthy persons. Mutation Research, 20: 187-191.
- Hamilton, H.B. 1982. Genetics markers in the atomic bomb survivors and their children - Hiroshima and Nagasaki. Jpn. J. Human Genet., 27: 113-119.
- Harnden, D.G. 1960. A human skin culture technique used for cytological examination. Brit. J. Exp. Path., 41: 31.
- Harnden, D.G. 1980. Human cytogenetics nomenclature. Cytogenet. Cell Genet., 28: 1-2.
- Hassold, T., Patricia Jacobs, Jennie Kline, Zena Stein y Dorothy Warburton. 1980. Effect of maternal age on autosomal trisomies. Ann. Hum. Genet., 44: 29-36.
- Hassold, T., D. Chiu y J.A. Yamane. 1984. Parental origin of autosomal trisomies. Ann. Hum. Genet., 48: 129-144.

- Hassold, T. y Patricia Jacobs. 1984. Trisomy in man. *Ann. Rev. Genet.*, 18: 69-97.
- Hofman, R.M., H.V. Toriello, L. Kurlandsky y G. Dykstra. 1984. Diaphragmatic defects in Ullrich-Turner Syndrome. *Am. J. Hum. Genet.*, 36(4): 56S.
- Hook, E.B. 1980. Rates of 47,+13 and 46 translocation D/13 Patau syndrome in live births and comparisons with rates in fetal deaths and at amniocentesis. *Am. J. Hum. Genet.*, 32: 849-858.
- Hook, E.B., Dina M. Schrenemachers, Ann M. Willey y P.K. Cross. 1983. Rates of mutant structural chromosome rearrangements in human fetuses: data from prenatal cytogenetics studies and associations with maternal age and parental mutagen exposure. *Am. J. Hum. Genet.*, 35: 96-109.
- Hook, E.B., Dina M. Schrenemachers, Ann M. Willey y P.K. Cross. 1984. Inherited structural cytogenetic abnormalities detected incidentally in fetuses diagnosed prenatally: frequency, parental-age associations, sex-ratio trends and comparisons with rates of mutants. *Am. J. Hum. Genet.*, 36: 422-443.
- Hook, E.B. y R.R. Regal. 1984. A search for a paternal-age effect upon cases of 47,+21 in which the extra chromosome is a paternal origin. *Am. J. Hum. Genet.*, 36: 413-421.
- Hungerford, D.A., Donnelly, A.J., Nowell, P.C. y S. Beck. 1959. The chromosome constitution of a human phenotypic intersex. *Amer. J. Hum. Genet.*, 11: 215.

- James, W.H. 1979. The causes of the decline in fecundability with age. *Social biology*, 26(4): 330-334.
- Jongbloet, P.H., AnneMartijn Mulder y A.J. Hamers. 1982. Seasonality of pre-ovulatory non-disjunction and the aetiology of Down Syndrome a European collaborative study. *Hum. Genet.*, 62: 134-138.
- Kazy, Z., et.al. 1982. Chorion biopsy in early pregnancy: a method of early prenatal diagnosis for inherited disorders. *Prenatal diagnosis*, 2: 39-45.
- Kline, J., B. Levin, P. ShROUT, Z. Stein, M. Susser y Dorothy Warburton. 1983. Maternal smoking and trisomy among spontaneously aborted conceptions. *Am. J. Hum. Genet.*, 35(3): 421- 431.
- Klinefelter, H.F., E.C. Reifenstein y F. Albright. 1942. Syndrome characterized by gynecomastia, aspermatogenesis without aleydigism, and increased excretion of follicle stimulating hormone. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2:615.
- Kosztolányi, G. 1982. A diagnostic survey of patients referred for chromosome analysis. *Acta Paed. Acad. Scientiarum Hungaricae*, 23(1): 35-40.
- Lamson, S.H. y E.B. Hook. 1980. A simple function for maternal-age-specific rates of Down Syndrome in the 20-to-49 year age range and its biological implications. *Am. J. Hum. Genet.*, 32:743-753.
- Laurence, R. y P. Gregory. 1976. Diagnosis of chromosome disorders. *Br. Med. Bull.*, 32: 9-15.

- Lejeune, J. y N. Prier. 1979. Contraceptif oraux et trisome 21. Etude retrospective de sept cent treint cas. Ann. Genet., 22(2): 61-66.
- Lisker, R., S. Armendares y A. Cobo. 1971. Efectos deletéreos de algunas drogas y medicamentos sobre el material genético. Gaceta Médica de México, 101(3): 289-302.
- Lisker, R., L. Ruz y O. Mutchinick. 1978. 45,X/47,XYY mosaicism in a patient with Turner's Syndrome. Hum. Genet., 41: 231-233.
- Lyon, Mary F. 1961. Gene action in the X-chromosome of the mouse (Mus musculus L.). Nature, 190: 372-373.
- McKusick, V.A. 1971. The mapping of human chromosomes. Sci. Amer., 224: 104-113.
- McKusick, V.A. y F.H. Ruddle. 1977. The status of the gene map of the human chromosomes. Science, 196: 390-405.
- McKusick, V.A. 1980. The anatomy of the human genome. The journal of Heredity, 71: 370-391.
- McKusick, V.A. 1982. The human gene map, Genetic Maps, 2: 327-359.
- McKusick, V.A. 1985. Human gene map. Clinical Genet., 27:207-239.
- Méhes, K., K. Bajnóczky. 1981. Incidence of major chromosomal abnormalities. Clin. Genet., 19: 75.
- Meighan, S.S. y H.F. Stich. 1961. Simplified technique for examination of chromosomes in the bone marrow of man. Can. Med. Assoc. J., 64: 1004.

- Miralles, K. 1977. La herencia en el hombre. Proyecto Alhambra, Serie P. España, 75p.
- Moorhead, P.S., P.C. Nowell, W.J. Mellman, D.M. Battips y D. A. Hungerford. 1960. Chromosome preparations of leukocytes cultures from human peripheral blood. *Experimental Cell Research*, 20: 613-616.
- Naderi, S. 1979. Congenital abnormalities in newborns of consanguineous and nonconsanguineous parents. *Obstetrics and Gynecology*, 53(2): 195-199.
- Nazarenko, S.A. 1978. Analysis of types of chromosomal aberrations following the combined action of chemical mutagens. *Bulletin of experimental biology and medicine* (translated from russian), 85(1): 93-94.
- Nielsen, J., K.B. Hansen, I. Sillesen y P. Videbech. 1982. Chromosome abnormalities in newborn children. *Etiological aspects*. *Hereditas*, 96: 109-117.
- Paris Conference (1971). Standardization in human cytogenetics. *Birth Defects: Original Article Series*, 8(7).
- Penrose, L.S. 1933. The relative effects of paternal and maternal age in mongolism. *J. Genet.*, 27: 219-224. *In*: Hassold, T. *et.al.* (1980). Effect of maternal age on autosomal trisomies. *Am. Hum. Genet.*, 44: 29-36.
- Polani, P.E. 1961. Turner's syndrome and allied conditions. *Brit. Med. Bull.*, 17:200.
- Retrofé, Marie-Odile, J. Couturier, Elisabeth Villain, M. Hambourg y J. Lejeune. 1984. Maladie du cri du chat et trisomie 8p par translocation paternelle t (5;8) (p1409; p12). *Ann. Génét.*, 27(2): 118-121.

- Rivera, J.C., F. Cruz, M. Saborío y O. Sesín. 1981. Trisomía 16. *Rev. Méd. Hosp. Nac. de Niños*, 16(2): 97-102.
- Salgado, L., J. Paz, O. Mutchinick y E. Castilla. 1970. Un caso de síndrome de Edwards con cariotipo normal. *Arch. Argent. Pediat.*, Tomo LXVIII (2): 65-68.
- Sanger, R., P. Tippett, J. Gavin, P. Teesdale, G.L. Daniels. 1977. Xg groups and sex chromosome abnormalities in people of northern European ancestry: an addendum. *J. Med. Genet.*, 14: 210-213.
- Schreiber, D., W. Palutke y M.P. Cohen. 1976. Hypothalamic hypothyroidism and XXY/XY sex chromosome mosaicism. *American Journal Clinical Pathology*, 65: 675-679.
- Seegmiller, R. y W.N. Hansen. 1980. Congenital malformations in Utah. *Teratology*, 22: 187-199.
- Seely, J.R., B.L. Seely, R. Bley y C. Altmiller. 1984. Localized chromosomal mosaicism as a cause of dysmorphic development. *Am. J. Hum. Genet.*, 36: 899-903.
- Singh, D.N. 1977. Cytogenetic study of individuals suspected of chromosome anomalies. *Clin. Pediatr.* 16: 619.
- Steinberger, E., K.D. Smith y W.H. Perloff. 1965. Spermatogenesis in Klinefelter's syndrome. *J. Clin. Endocrinol.*, 25: 1075-1076.
- Tjió, J.H. y A. Levan. 1956. The chromosome number of man. *Hereditas*, 42: 1.
- Uchida, I. 1979. Radiation-induced nondisjunction. *Environ. Health. Persp.*, 31: 13-18.

- Valentine, G.H. 1971. Transtornos cromosómicos. Traducido de la 2a. ed. inglesa por Grí, E. y F. Casas. Salvat Editores, S.A. España, 188p.
- Varrela, J. 1984. Body size and shape in 46 XX males: an anthropometric investigation. *Ann. Hum. Genet.*, 48: 261-267.
- Verma, R.S., H. Dosik. 1980. Incidence of major chromosomal abnormalities in a referred population for suspected of chromosome anomalies. *Clin. Pediatr.*, 16: 619.
- Vidal, F., J. Navarro, C. Templado, S. Brusadin y J. Egozcue. 1984. Synaptonemal complex studies in a mosaic 46,XY/47,XXY male. *Hum. Genet.*, 66: 306-308.
- Warburton, Dorothy, Yu Chih-yu, J. Kline y Z. Stein. 1978. Mosaic autosomal trisomy in cultures from spontaneous abortions. *Am. J. Hum. Genet.*, 30(6): 609-617.
- Warburton, Dorothy. 1980. Current techniques in chromosome analysis. *Pediatric Clinic of North America*, 27(4): 753-769.
- Zaletaeva, T.A., V.K. Kanyuka, O.V. Golovchanskii y Yu E. Ershikova. 1978. Specific variation in the number of cells with X-chromatin in short-term cultures of the buccal epithelium from women treated with hormones in different phases of the individual diurnal biorhythm. *Bulletin of experimental biology and medicine* (translated from russian), 86(9): 1256-1260.

Ficha con datos del paciente, la madre y el padre:

a. Información del paciente:

Nombre _____

Número de expediente clínico _____

Número en Archivo de Genética _____

Hospital de referencia _____

Sexo _____

Edad _____

Fecha y lugar de nacimiento _____

Lugar de procedencia _____

Posición en la hermandad _____

Diagnóstico principal de ingreso _____

Otra malformación o enfermedad asociada _____

Resultado del examen citogenético

cariotipo _____

cromatina sexual _____

Edad de muerte _____

Otros _____

b. Información de la madre:

Nombre _____

Número de expediente _____

Edad _____

Estado civil _____

Dirección _____

Ocupación _____

Número de gestaciones ____, partos ____ y abortos ____

Malformaciones en la familia _____

Otros _____

c. Información del padre:

Nombre _____

Número de expediente _____

Edad _____

Dirección _____

Ocupación _____

Parentesco con la madre del paciente _____

Malformaciones en la familia _____

Otros _____

ANEXO 2

Información contenida en el
Archivo del Servicio de Genética

- Nombre del paciente _____
- Número de expediente clínico _____
- Número en el Archivo de Genética _____
- Año en que se le hizo el examen _____
- Sexo _____
- Hospital de referencia _____
- Diagnóstico principal de ingreso _____
- Resultado citogenético _____

100	RUN NAME	DISTRIBUCION DE FRECUENCIAS-TOTALCEDATOS
200	FILE NAME	TOTAL, TOTALCEDATOS H.N.N.
300	PAGESIZE	NOEJECT
400	VARIABLE LIST	NUMERO, SEXO, ANO, HOSPREF, DIAGNOST, RESULTAD
500	INPUT FORMAT	FREEFIELD
600	INPUT MEDIUM	DISK
700	N OF CASES	UNKNOWN
800	FREQUENCIES	GENERAL=SEXO TO RESULTAD
900	OPTIONS	5,8
1000	STATISTICS	1,4,6
1100	CROSSTABS	TABLES=RESULTAD BY HOSPREF BY ANO / RESULTAD BY DIAGNOST BY SEXO / RESULTAD BY DIAGNOST BY ANO / SEXO BY ANO BY RESULTAD / RESULTAD BY ANO / RESULTAD BY SEXO / RESULTAD BY DIAGNOST
1500	STATISTICS	1,3
1600	SCATTERGRAM	SEXO, ANO, HOSPREF, DIAGNOST, RESULTAD
1700	OPTIONS	4,5,7,8
1800	STATISTICS	ALL
1900	FINISH	

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA - CENTRO CIUCR L

FILE: FFCAEERRADCS

100	RUN NAME	DISTRIBUCION DE FRECUENCIAS-ABERRADOS
200	FILE NAME	ABERRADO, ABERRADOS H.N.N.
300	PAGESIZE	NOEJECT
400	VARIABLE LIST	RESCIT, FECHNAC, PROCEC, EDADPAD, PALFAM, EDADPAD, CCUPPA
500	INPUT FORMAT	FIXED (8X,F2.0,9X,F2.0,3X,F2.0,1CX,F2.0,14X,F1.0,1X
600	INPUT MEDIUM	DISK
700	N OF CASES	UNKNOWN
800	COMPUTE	RESCITRE=RESCIT
900	COMPUTE	PROCECFE=PROCEC
1000	COMPUTE	EDMAFE=EDADPAD
1100	COMPUTE	EDPARE=EDADPAD
1200	RECODE	RESCITRE (5,9,10,30=1) (11,12,13,18,20,21,22=2)
1300	RECODE	PROCECFE (11,12,13,14,15,19,20,22,23,24,26=1)
1400	RECODE	(16,17,18,21,25=2) (27=3) (30 THRU 80=4)
1500	RECODE	EDMAFE (15 THRU 19=1) (20 THRU 24=2) (25 THRU 29=3)
1600	RECODE	(30 THRU 34=4) (35 THRU 39=5) (40 THRU 44=6)
1700	RECODE	(45 THRU 55=7)
1800	RECODE	EDPARE (15 THRU 19=1) (20 THRU 24=2) (25 THRU 29=3)
1900	RECODE	(30 THRU 34=4) (35 THRU 39=5) (40 THRU 44=6)
2000	RECODE	(45 THRU 49=7) (50 THRU 54=8) (55 THRU 80=9)
2100	FREQUENCIES	INTEGER=RESCIT TO CCUPPAD (00,50), RESCITRE, PROCECFE, EDMAFE, EDPARE
2200	FREQUENCIES	
2300	OPTION	6
2400	STATISTICS	1,4,6
2500	CROSSTABS	TABLES=RESCIT BY FECHNAC / RESCIT BY PROCEC / RESCIT BY EDADPAD / RESCIT BY PALFAM / RESCIT BY EDADPAD / RESCIT BY CCUPPAD
2600	CROSSTABS	
2700	STATISTICS	1,3
2800	FINISH	

FILE: CONTROLES

1	RUN NAME	DISTRIBUCION DE FRECUENCIAS-CONTROLES
2	FILE NAME	CONTROLE, CONTROLES H.N.N.
3	PAGESIZE	NOEJECT
4	VARIABLE LIST	NUMERO, SEXO, RESCIT, HOSPREF, EDAD, FECHNAC, PROCEC, PROCECFE, PROGRAM, PAFASOC, FECHNAC, RESCIT, CCUPPAD, NCESTA, NPARTOS
5	INPUT FORMAT	FREEFIELD
6	INPUT MEDIUM	DISK
7	N OF CASES	UNKNOWN
8	STATISTICS	***DISTRIBUCIONES DE FRECUENCIAS***CONTROLES
9	STATISTICS	GENERAL=SEXO TO AND
10	STATISTICS	1,4,6

11	CROSSTABS	TABLES=AND BY FECHNAC BY RESCIT / SEXO BY FECHNAC BY RESCIT / SEXO BY AND BY RESULTAD / RESCIT BY PROCEC BY AND / EDADPAD BY EDADPAD BY RESCIT / REPORT BY NCESTA BY RESCIT / RESCIT BY PROCECFE AND / RESCIT BY PROGRAM BY AND / RESCIT BY PAFASOC AND / RESCIT BY FECHNAC BY AND / CCUPPAD BY RESCIT BY FECHNAC BY AND BY RESCIT / RESCIT BY PALFAM PARENTES / RESCIT BY NPARTOS BY AND / RESCIT BY EDAD BY AND / FECHNAC BY EDADPAD BY AND / RESCIT BY EDAD BY AND / RESCIT BY EDAD BY AND / RESCIT BY HOSPREF BY AND
12	CROSSTABS	
13	CROSSTABS	
14	CROSSTABS	
15	CROSSTABS	
16	CROSSTABS	
17	CROSSTABS	
18	CROSSTABS	
19	CROSSTABS	
20	CROSSTABS	
21	CROSSTABS	
22	CROSSTABS	
23	CROSSTABS	
24	CROSSTABS	
25	CROSSTABS	

- | | |
|--------------------------------------|-------------------------------|
| 1- Síndrome de Klinefalter | 36-Distrofia muscular |
| 2- Disgenesia gonadal | 37-Espina bífida |
| 3- Hiperplasia suprarrenal congénita | 38-Plicatura del pulgar |
| 4- Trisomía 13 | 39-Hemiatrofia |
| 5- Micropene | 40-Microftalmía |
| 6- Síndr. Testículo Feminizante | 41-Paladar hendido |
| 7- Hipospadia | 42-Incontinencia pigmentaria |
| 8- Microcefalia | 43-Fístula entero vesical |
| 9- Hipotrofia testicular | 44-Pie "bott" |
| 10-Enanismo | 45-Albinismo |
| 11-Esterilidad | 46-Onfalocelo |
| 12-Encefalopatía | 47-Cretinismo |
| 13-Síndr. Holotelencefálico | 48-Bronconeumonía |
| 14-Leucemia | 49-Homocistinuria |
| 15-Hipertrofia del clítoris | 50-Botriocéfalia |
| 16-Síndrome "cri du chat" (5p-) | 51-Estigmas craneofaciales |
| 17-Macrocefalia | 52-Aplasia de la serie roja |
| 18-Artrogriposis | 53-Exceso de crecimiento |
| 19-Hidros fetalis | 54-Eosinofilia |
| 20-Mielomeningocele | 55-Neutropenia |
| 21-Síndrome de Marfan | 56-Anotia |
| 22-Hiperkinesis | 57-Micrognatia |
| 23-Hidrocefalia | 58-Focomelia |
| 24-Retinoblastoma | 59-Buftalmos |
| 25-Anemia de Fanconi | 60-Microsomía hemifacial |
| 26-Labio leporino | 61-Hirsutismo |
| 27-Tricorresis | 62-Hemoglobinuria |
| 28-Cardiopatía | 63-Síndrome del primer arco |
| 29-Problemas psicológicos | 64-Síndrome otopalatodigital |
| 30-Síndr. Rubinstein-Tayby | 65-Síndr. difenilhidantoinico |
| 31-Síndrome de Sackel | 66-Síndrome de Frazer |
| 32-Síndrome de Di George | 67-Síndrome de Lesh Nyan |
| 33-Agenesia gonadal | 68-Síndrome Cornelia de Lange |
| 34-Craneosinostosis | 69-Síndrome Klippel Feil |
| 35-Pancitopenia | 70-Síndrome Pauli Torti |
| | 71-Síndrome Pierre Robin |