

TEMA 38

Anomalías Numéricas de los Cromosomas

38.1.- Introducción.

En 1959, Lejeune y Turpín publicaron un trabajo realizado sobre niños con “Síndrome de Down”, en el que explicaban que en estos niños aparecía un pequeño cromosoma supernumerario, el cromosoma 21. Este año fue el arranque de la citogenética clínica, porque demostraba que una anomalía numérica de los cromosomas podía generar una enfermedad.

De hecho, las anomalías cromosómicas son causantes tanto de defectos innatos, como de pérdidas fetales. Se calcula que:

- El 0.7% (7 de cada 1.000) de la población presenta anomalías cromosómicas.
- El 30% de los abortos del primer trimestre están causados por anomalías cromosómicas.
- Y que, hasta el 50% de los abortos espontáneos de primer mes, también los causan estas anomalías.

Pero estudiar las anomalías cromosómicas, así como sus efectos, es difícil debido a varios motivos:

- En un mes, todavía el feto no ha crecido demasiado.
- Muchas veces, cuando se produce el aborto, el feto presenta células muertas, por lo que es difícil obtener el cariotipo bien hecho.

Hoy en día, gracias a las técnicas de FISH, resulta más fácil realizar el cariotipo de forma correcta.

Respecto a las **anomalías cromosómicas**, hay que decir que podemos clasificarlas en dos grupos:

- **Numéricas:** cuando se altera el número de cromosomas. Los cariotipos presentan un número diferente de 46 cromosomas en las células somáticas, y distinto de 23 en las células germinales (gametos).
- **Estructurales:** el número de cromosomas no varía, pero si lo hace la forma de los mismos.

En ocasiones encontramos los tipos de anomalías cromosómicas en una misma persona.

Anomalías cromosómicas numéricas:

Como ya hemos dicho, son las anomalías en las que varía el número de cromosomas.

Una misma anomalía numérica produce el mismo fenotipo en los pacientes; en estos casos hablamos de síndrome. Ej.: Síndrome de Down, que aparece en 1 de cada 660 nacimientos, está causado por la presencia de un tercer cromosoma 21 de pequeño tamaño. Esta enfermedad presenta unas características fenotípicas ampliamente reconocidas:

TEMA 38: Anomalías Numéricas de los Cromosomas

- Cabeza que puede ser más pequeña de lo normal (microcefalia) y deformada.
- Los rasgos faciales prominentes son nariz achatada, lengua protruyente y ojos inclinados hacia arriba, distintos a los de cualquier grupo étnico. Además, presentan una lesión en el iris (una anomalía de la parte coloreada del ojo llamada manchas de Brushfield).
- La esquina interna del ojo puede tener un pliegue redondeado de piel (pliegue del epicanto) en lugar de terminar en punta.
- Las manos son cortas y anchas con dedos cortos, que suelen tener un único pliegue palmar (pliegue simiano).
- El retardo en el crecimiento y desarrollo normales es característico y la mayoría de los niños afectados no alcanza una altura adulta promedio.
- Defectos cardíacos congénitos en estos niños son frecuentes y la muerte prematura a menudo se presenta como resultado de estas anomalías cardíacas.
- Las anomalías gastrointestinales, como la atresia esofágica (obstrucción del esófago) y la atresia duodenal (obstrucción del duodeno), también son relativamente comunes. La obstrucción del tracto gastrointestinal puede requerir una cirugía poco después del nacimiento. Los niños con síndrome de Down también tienen una incidencia promedio más alta de leucemia linfocítica aguda (LLA).
- Suturas craneales separadas (articulaciones entre los huesos del cráneo).
- Disminución del tono muscular al nacer.
- Además, suelen presentar disminución de las facultades mentales y sociales (retardo mental).

Las **anomalías cromosómicas numéricas** se clasifican de la siguiente forma (¿Cómo pueden ser los cariotipos?):

- **Euploides:** donde el número de cromosomas del individuo es múltiplo de 23. Se dice que la persona presenta una euploidía.
 - Cariotipo haploide: $n \rightarrow 23$ cromosomas.
 - Cariotipo diploide: $2n \rightarrow 46$ cromosomas.
 - Cariotipo triploide: $3n \rightarrow 69$ cromosomas.
 - Cariotipo tetraploide: $4n \rightarrow 92$ cromosomas.
[Este tipo de cariotipo se ha visto que aparece en muchos casos de abortos espontáneos].
 - Cariotipo pentaploide: $5n \dots$

Por encima de $2n$ se habla de cariotipo poliploide. Estos casos no son compatibles con la vida, aunque sí que han nacido niños con células triploide, pero también con células diploides.
 - **Aneuploides:** donde el número de cromosomas es distinto de 23 y 46, y además, el número no es múltiplo de 23.
 - Cariotipo nulisómico: $2n-2 \rightarrow 44$ cromosomas.
 - Cariotipo monosómico: $2n-1 \rightarrow 45$ cromosomas.
[Este cariotipo es el del conocido como Síndrome de Turner, un trastorno en el que aparecen 45 cromosomas, y el que falta es un cromosoma X: 45,X0. Esta monosomía es la única que se ha descubierto que sea compatible con la vida].
 - Cariotipo trisómico: $2n+1 \rightarrow 47$ cromosomas
[En un par de homólogos hay 3 cromosomas. Los grandes síndromes, y los más habituales suelen ser trisomías: trisomía del 21 (síndrome de Down), trisomía del 18 (síndrome de Edwards), etc.].
 - Cariotipo doble trisómico: $2n+1+1$. [Trisomías en dos parejas de homólogos].
 - Cariotipo tetrasómico: $2n+2$
 - Cariotipo pentasómico: $2n+3$

No son anomalías corrientes, porque no suelen llegar los niños a término ya que la falta de genes suele ser letal.
- HIPODIPLOIDÍA
- HIPERDIPLOIDÍA
- 48 cromosomas

TEMA 38: Anomalías Numéricas de los Cromosomas

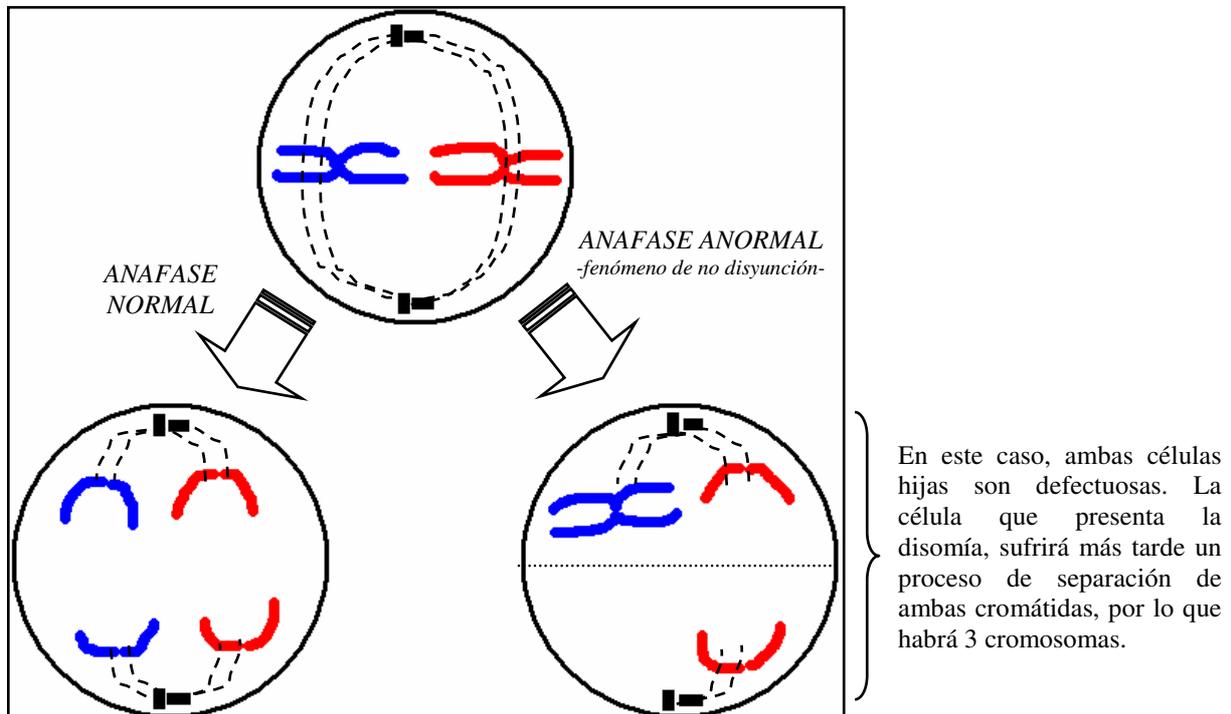
Estos cariotipos (euploides y aneuploides), son los llamados cariotipos **heteroploides** (que son distintos de lo normal). En el caso de $2n$, que es cariotipo de las células somáticas de nuestro cuerpo, si se trata de células tumorales pueden aparecer 46 cromosomas, pero como sucede en muchas ocasiones, falta el cromosoma 8 y sobra un cromosoma 10 ($46,XX -8 +10$), o también suele aparecer el cariotipo $46,XX +8 +8 -10 -22$. Estos casos, en los que las células presentan $2n$ cromosomas (46), pero que no son células normales porque no están todos los cromosomas se denominan *pseudodiploides*.

Se habla de cariotipo **mixoploide**, cuando en un mismo individuo hay dos o más cariotipos diferentes. Hay varios tipos:

- Mosaicos.
- Quimeras.

38.2.- Origen de la aneuploidía.

Las aneuploidias se producen por una mala separación de los cromosomas en la anafase de la división celular. Este fenómeno, cuando se observó se pensó que los cromosomas permanecían unidos y que no se separaban, por lo que llamó fenómeno de la “no disyunción”. Este hecho puede ocurrir tanto en meiosis I, como en meiosis II, así como en las primeras divisiones del cigoto. Las consecuencias de que ocurra en un momento o en otro son diferentes. Por estudios realizados en ratas y ratones –en humanos no se ha estudiado–, se cree que la más frecuente es la que ocurre en meiosis I.

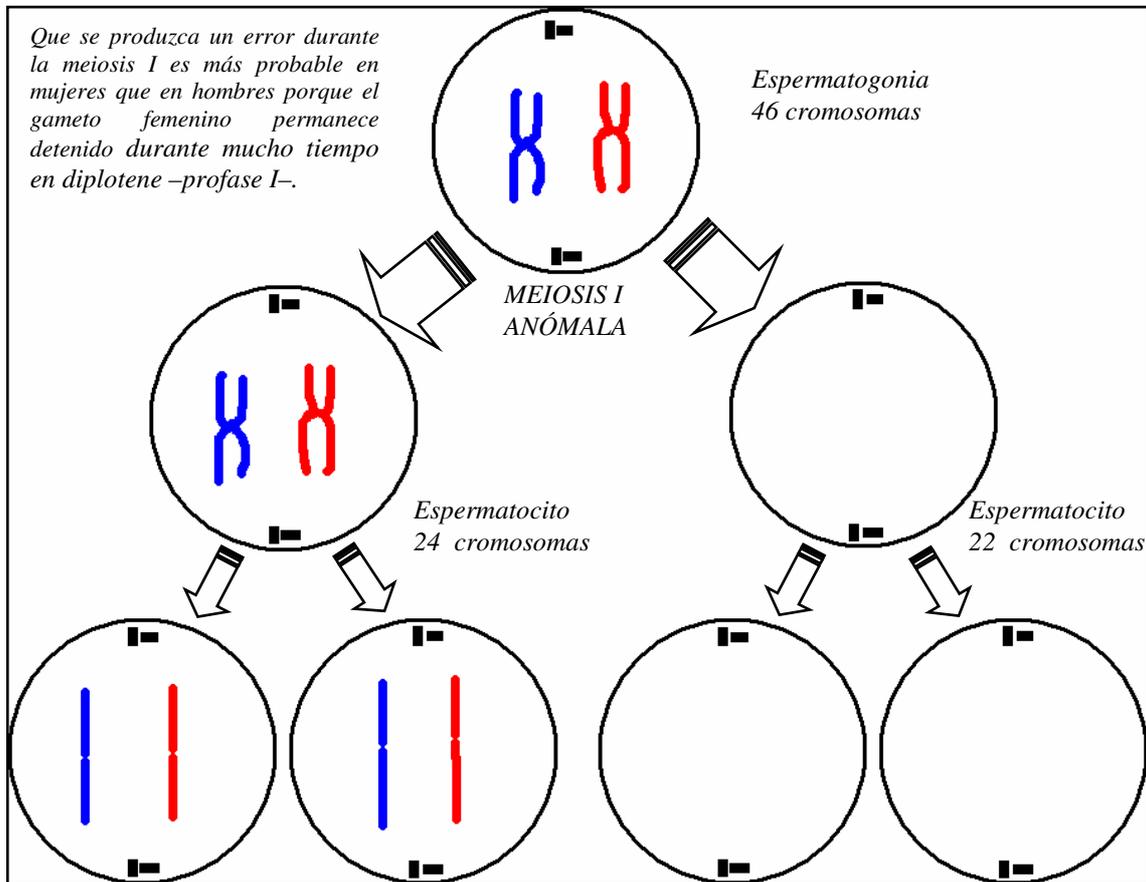


Como hemos dicho, las consecuencias de que se produzca el fenómeno de no disyunción son diferentes según en que etapa se producen:

TEMA 38: Anomalías Numéricas de los Cromosomas

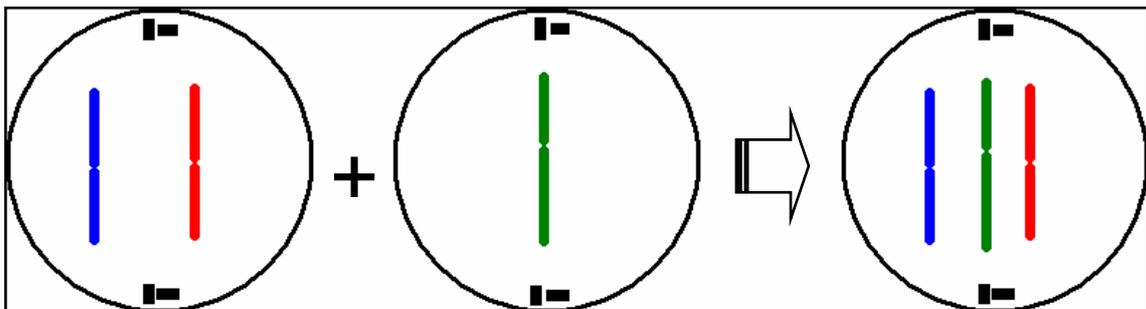
Si se producen durante la división meiótica I...

- El 100% de los gametos son anómalos, de los cuales:
 - El 50% son disómicos, por lo que tras la fecundación el cigoto tendrá un cariotipo trisómico.
 - El 50% son nulisómicos, por lo que al producirse la fecundación, el nuevo individuo presentará cariotipo monosómico.



Si la fecundación tiene lugar con estos gametos se formará un cigoto monosómico (con 45 cromosomas), que sufrirá un aborto espontáneo.

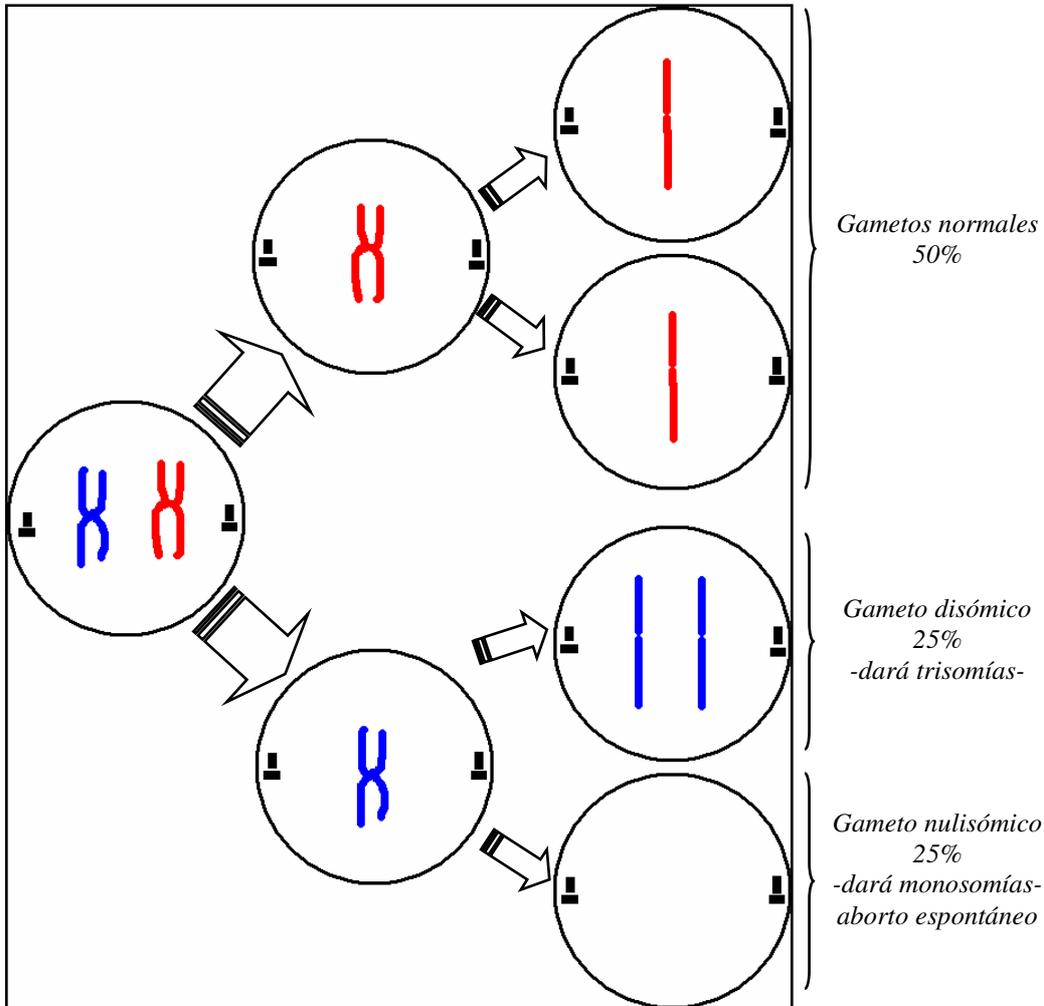
- Si se produce la fecundación de los gametos que son disómicos, los 3 cromosomas que presente en un par de homólogos concretos serán diferentes porque uno será de la madre, y los otros dos, uno de cada abuelo paterno. El cigoto formado será trisómico (47 cromosomas).



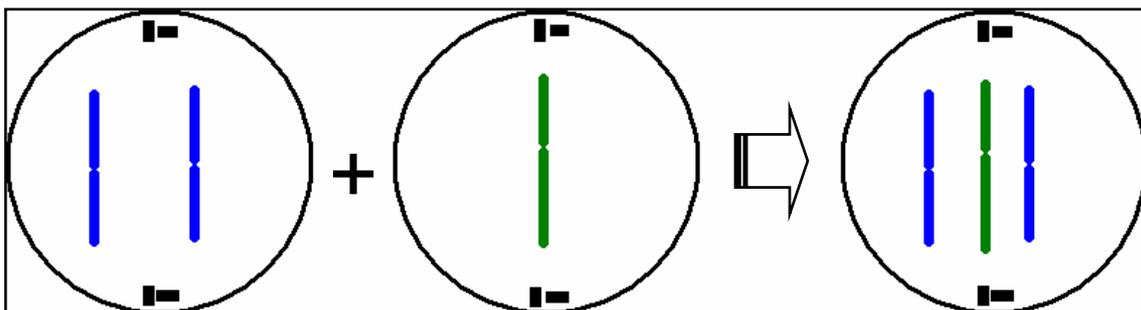
TEMA 38: Anomalías Numéricas de los Cromosomas

Si se producen durante la división meiótica II...

- El 50% de los gametos son normales (n).
- El otro 50% de gametos no presentan cariotipo normal:
 - 25% del total de los gametos son disómicos, por lo que se producirán en el nuevo individuo algún tipo de trisomía.
 - 25% del total de los gametos serán nulisómicos, por lo que el cariotipo del cigoto será monosómico.



- En el caso de producirse fecundación de un ovocito secundario con el gameto disómico de la meiosis II se formará una trisomía; pero en ese caso los 3 cromosomas no serán diferentes, sino que dos serán iguales porque una cromátida no se habrá separado en el momento de la anafase II, pero posteriormente si que se separará de su cromátida hermana.



TEMA 38: Anomalías Numéricas de los Cromosomas

Si se producen durante las primeras divisiones del cigoto...

Las consecuencias será la formación de mosaicos, que los explicaremos más adelante.

En ocasiones se pueden dar fenómenos de disyunción simultáneamente en el gameto masculino y el femenino. Ej.: 48,XXY + 21, en el que el paciente presenta síndrome de Down (trisomía del 21), y además el síndrome de Klinefelter (XXY). Este es un ejemplo de una doble trisomía (aneuploidía).

Los casos en que se produce un fenómeno de no disyunción tanto femenina como masculina pueden ser compatibles con la vida, igual que lo suelen ser cuando se producen varias veces en el mismo individuo. Suelen ser viables, sobre todo, si afectan a los cromosomas sexuales:

- 49,XXXXX. } Polisomías de cromosomas sexuales. En estos casos, el problema más grave es
- 49,XXXXY. } el retraso mental, que va acompañado de diferencias morfológicas importantes.

38.3.- Poliploidía. Origen.

La poliploidía es un fenómeno que también puede producirse en varias etapas diferentes:

- Gametogénesis.
- Fecundación.
- Primeras divisiones del cigoto.

Si los errores se producen durante la gametogénesis...

Si los errores se producen en la gametogénesis femenina se habla de **disginia**, mientras que si se producen durante la gametogénesis masculina hablamos de **disandria**.

Las poliploidias producidas por errores durante la ovogénesis se producen porque no se expulsa el primer o el segundo corpúsculo polar, por lo que aparece un ovocito con 46 cromosomas.

Si se producen durante la espermatogénesis, se ha producido algún error en las meiosis; se dice que se forma un espermatozoide de “cabeza gorda” porque tiene 46 cromosomas, o también puede suceder que se forme un espermatozoide de dos cabezas, cada una de ellas con 23 cromosomas (46 cromosomas en total).

Si los errores se producen durante la fecundación...

En este caso puede ocurrir que se de el fenómeno de la polispermia, es decir, que simultáneamente el óvulo sea fecundado por dos espermatozoides. También puede suceder que solo sea fecundado el ovocito secundario por un espermatozoide, pero que el cigoto se fusione con un corpúsculo polar.

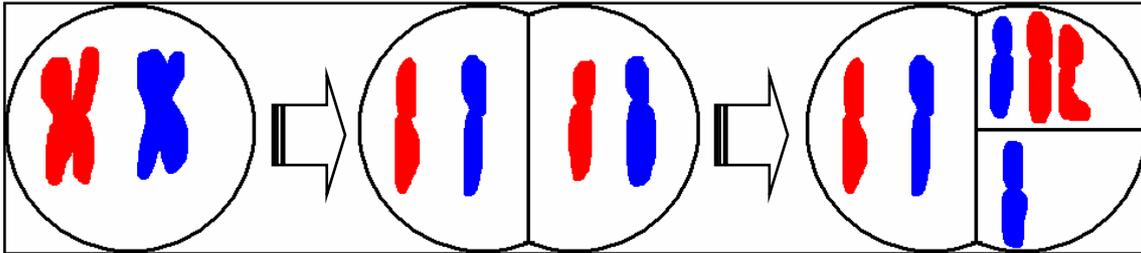
Si los errores se producen durante las primeras divisiones del cigoto...

Se suele producir un fenómeno de no disyunción generalizada en todos los cromosomas de la célula.

38.4.- Mixoploidía.

Como ya dijimos, la mixoploidía es la anomalía cromosómica que supone que aparecen dos o más líneas celulares diferentes en el mismo individuo, o lo que es lo mismo, que aparezcan diferentes cariotipos en la misma persona. Hay dos tipos de mixoploidía:

- **Mosaico:** está causado por errores de no disyunción que ocurren en las primeras divisiones del cigoto. Quedan por tanto 2 ó más células diferentes que seguirán adelante y se dividirán, por lo que el resultado será un individuo con varios cariotipos distintos.



Hay casos diagnosticados de síndrome de Down, en que debido a que no todas las células están afectadas, estos individuos presentan un coeficiente intelectual un poco más elevado que los que padecen la trisomía en todas sus células. Esto depende también de a qué células afecte (qué órganos, etc.). Este hecho de ser mosaico para una enfermedad se encuentra en otras enfermedades citogenéticas.

- **Quimeras:** supone también la presencia de 2 líneas celulares. En este caso se produce por la fusión de 2 cigotos fusionados que dan lugar a un único individuo. Estos casos son difíciles de pronosticar, pero pueden dar lugar a cariotipos anómalos.