



MORFOFISIOPATOLOGÍA HUMANA I

TEMA: GENÉTICA

ACTIVIDAD ORIENTADORA N° 10

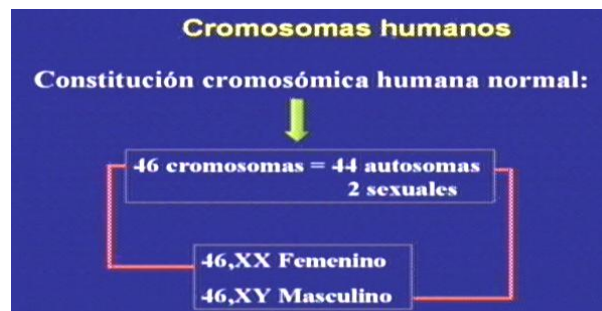
TÍTULO: ABERRACIONES CROMOSÓMICAS

OBJETIVOS

Explicar con un enfoque clínico básico la etiología de las aberraciones cromosómicas a través de ejemplos de procesos patológicos, identificar la terminología internacional utilizada para la descripción de los cromosomas y sus anormalidades, interpretar la utilidad de las evidencias diagnósticas para corroborar procesos patológicos cromosómicos

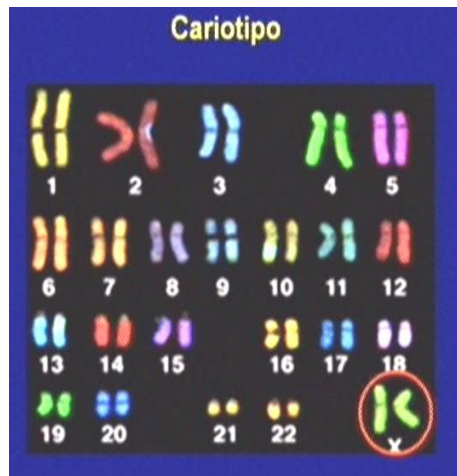
CROMOSOMAS HUMANOS

En la asignatura Morfofisiología Humana 1 se estudio los cromosomas humanos, la constitución normal es de 46 cromosomas, 44 autosomas y 2 sexuales, el complemento cromosómico femenino es 46 XX, y el masculino es de 46 XY.



EL CARIOTIPO

El cariotipo es el ordenamiento de los cromosomas, de acuerdo al tamaño, posición del centrómero y patrón de bandas específicos, observen en la imagen un cariotipo normal del sexo femenino donde se visualizan 2 cromosomas X.



A las anomalías o defectos cromosómicos se les denominan **aberraciones cromosómicas** se clasifican en 2 grandes grupos:

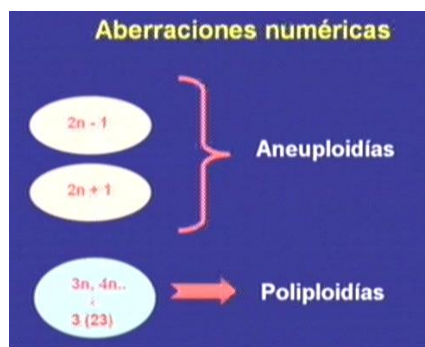
Las numéricas: es cuando se alteran el complemento normal de 46 cromosomas por exceso o por defecto

Las aberraciones estructurales: que afectan la estructura de uno o varios cromosomas.

Recuerden que la mutación cromosómica en los humanos es diploide, y se representa por $2n$

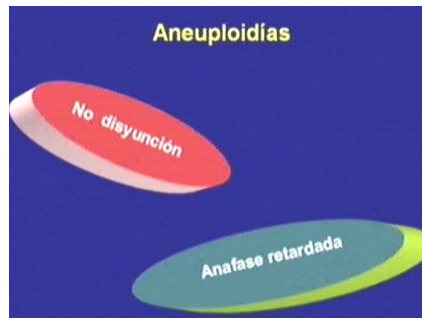
ABERRACIONES CROMOSÓMICAS

Cuando las células presentan un cariotipo con un múltiplo no exacto de un número haploide de cromosomas se originan **aneuploidías**, por ejemplo las monosomías $2n-1$ y las trisomías $2n+1$, cuando las células presentan un múltiplo exacto superior al número diploide de cromosomas se presentan las poliploidías, como ejemplo las triploidías $3n$ y las tetraploidías $4n$.

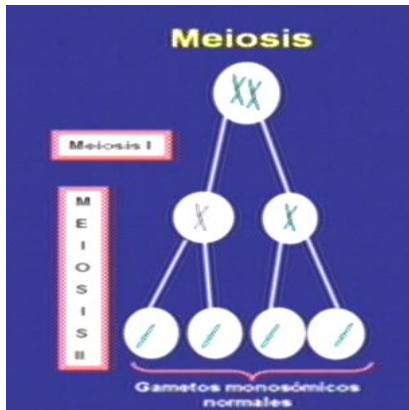


Los mecanismo de producción de las aneuploidia están determinados por: el proceso de **no disyuncion** o no separación de un par cromosómicos específicos durante la anafase de cualquiera de las 2 divisiones meioticas o en la mitosis del cigoto y por una **anafase retardada**

Como ya se conoce **la meiosis**, es un tipo especial de división celular propia de las células sexuales donde de la línea germinal diploide $2n$ se generan **los gametos** células altamente especializadas que se caracterizan por tener un numero haploide n de cromosomas.



Observen en esta imagen el proceso de no disyunción o no separación de los cromosomas al segregarse a **los gametos**, si la **no disyunción ocurre** en la primera división meiótica se originan gametos que reciben 2 cromosomas ósea son disomicos y no lisomicos sin ninguna dotación. Si la no separación se presenta en la segunda división meiotica se forman gametos **disomicos**, **no disomicos** y **gametos normales monosómicos**, si durante la fecundación un gameto disomico es fecundado se produce una trisomia $2n + 1$ fenómeno en el cual existen tres representantes de un cromosoma en lugar del par que caracteriza al estado diploide del organismos se fecunda un gameto no lisomico se presenta una monosomia donde existe un solo representante de los dos cromosomas **homólogos**.



Durante la meiosis en la etapa de la anafase los cromosomas homólogos migran hacia los polos de las células una anafase retardada da lugar a una monosomía al quedar retrasado un cromosoma que se pierde en una de las dos células resultantes.

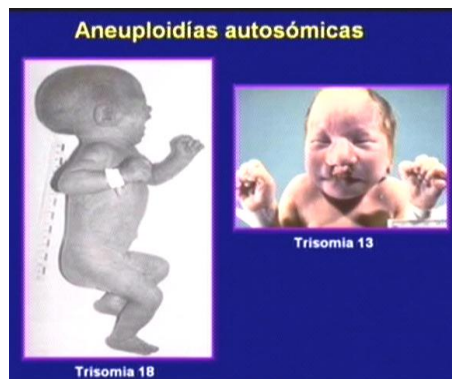
Las aneuploidías pueden presentarse en los cromosomas autosómicos y en los sexuales, como ejemplos de aneuploidías que afectan los cromosomas autosómicos tenemos las siguientes:

ANEUPLOIDÍAS AUTOSÓMICAS

El **síndrome de Down**, en el cariotipo se observan un cromosoma de mas en el par 21 por esta razón se le denomina también trisomía 21, la causa más común de esta alteración es la no disyunción en la meiosis 1 materna y se incrementa de la edad de la madre los niños con síndrome de Down presentan determinados rasgos fenotípicos como: hipotomía, facia característica con fisuras palpebrales inclinadas hacia arriba, orejas pequeñas, lengua prominente, puente nasal deprimido, son de baja talla, de manos pequeñas y con un pliegue palmar único que se encuentra en un 50% de los casos. En ausencia de cardiopatía severa la esperanza de vida es buena.



Otros síndromes originados por aneuploidías en los autosomas son: el síndrome de Patau o trisomía 13 donde se presenta un cromosoma de más en el par 13, síndrome de Edwards o trisomía 18 se presenta en un cromosoma de más en el par 18. Estos síndromes se deben a una no disyunción meiótica y también se asocian a la edad materna avanzadas.

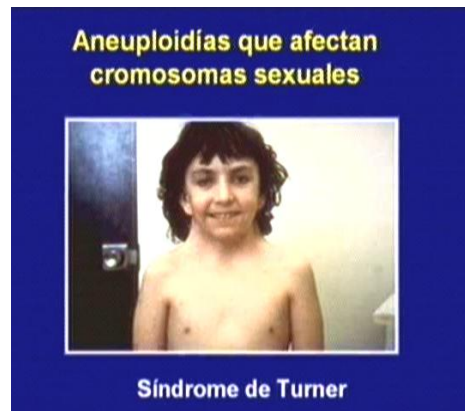


Las Malformaciones que presentan estos niños son mucho más graves y diseminadas que las del Down como consecuencia mueren en el primer año de vida. Conociendo este contenido que el hijo de la pareja problema que le presentamos al final de la orientadora anterior y retomamos al inicio de esta presentan un proceso patológico de etiología cromosómica en este caso una trisomía 18.

ANAPLAUDIAS QUE AFECTAN LOS CROMOSOMAS SEXUALES

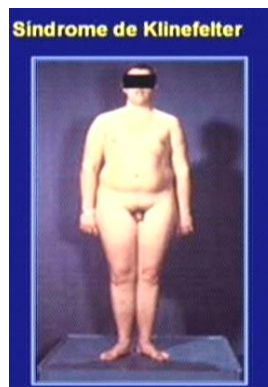
Las Anaplaudias que afectan los cromosomas sexuales les presentamos 2 ejemplos el síndrome de Turner y el síndrome de Klinefelter. El síndrome de Turner se debe a una monosomía parcial o completa del cromosoma X, presenta 45 cromosomas es la anomalía más frecuente de los cromosomas sexuales en las mujeres en el fenotipo se observan

características como: implantación baja del cabello posterior, tórax ancho con pezones separados, cuello palmeado, los signos más distintivos en la mujer adulta es su baja talla y la menorrea primaria.



SÍNDROME DE KLINEFELTER

Es una enfermedad que se presenta cuando existe en el varón dos o más cromosomas X. El paciente presenta 47 cromosomas en lugar de los normales 46. Es causada por una gametogénesis reducida e infertilidad masculina. La mayoría de los pacientes son de talla alta con caderas redondeadas, testículos pequeños y ausencia de características sexuales secundarias como la ausencia del bello pubiano, la barba y la voz grave. Puede haber ginecomastia, desarrollo de las mamas y el retraso mental es poco frecuente.



Es de importancia que se reconozca los síndromes estudiados a través de su forma cromosómica.

En este cuadro se muestra las formulas cromosómicas de los síndromes estudiados.

Fórmulas cromosómicas		
Síndromes	Hembra	Varón
S. Down	47,XX, + 21	47,XY, + 21
S. Patau	47,XX, + 13	47,XY, + 13
S. Edwards	47,XX, +18	47, XY +18
S. Turner	45, X	
S. Klinefelter		47, XXY

LAS POLIPLOIDIAS

Las poliploidias en el humano son eventos no viables que en ocasiones se reportan **triploidias** como una falla en la maduración de la homogenesis, como la del espermatogenesis la expresión fenotípicas de estas solo se han descritas en fetos abortados y dependen del origen del gameto inmaduro.

ABERRACIONES CROMOSÓMICAS

Las **Aberraciones cromosómicas** estructurales se caracterizan por que siempre existe un punto de ruptura en el cromosoma y posteriormente un reordenamiento anormal o pérdida de fragmentos estos pueden ser:

Balanceadas: cuando el individuo porta la normalidad cromosómica sin pérdida importante de la información genética su fenotipo es normal y las manifestaciones clínicas se limitan a fallas reproductivas.

No balanceadas: es cuando la persona expresa en su fenotipo alguna anormalidad cuya seriedad depende del cromosoma afectado y la magnitud del defecto.



CLASIFICACIÓN DE LAS ABERRACIONES ESTRUCTURALES:

Las aberraciones cromosómicas estructurales se clasifican en:



Translocaciones: se presentan cuando hay ruptura por lo menos en 2 cromosomas y en la reparación se intercambian fragmentos de cromosomas no homólogos hay dos tipos: las **translocaciones recíprocas equilibradas**; donde existe rupturas únicas en cada uno de los cromosomas con intercambio de material genético. **Translocaciones robersonianas o por fusión céntrica:** donde la ruptura ocurre a nivel de los centrómeros entre cromosomas acrocentricos originándose un cromosoma muy grande y perdiendo los fragmentos pequeños la importancia de esta translocación también se debe a la producción de una progenie anormal como ocurre al presentársele el síndrome de Down cuando uno de los padres es portador de una translocación entre los cromosomas acrocentricos 14 y 21.

La inversión: se aplica a un reordenamiento que incluye dos rupturas dentro de un cromosoma con reincorporación invertida del segmento. Una inversión que afecta solo un brazo del cromosoma se conoce como paracentrica, si las rupturas tiene lugar en ambos lados del centrómero se denomina pericentrica. Las inversiones suelen ser perfectamente compatibles con un desarrollo normal.

Las deleciones: se presentan cuando hay perdida de segmentos de un cromosoma pueden ser **intersticiales:** cuando existen 2 rupturas dentro del brazo de un cromosoma seguida de la pérdida del material cromosómico situado entre ellas y se fusionan los extremos fracturados

Las terminales: se deben a una ruptura única en el brazo de un cromosoma lo que origina un fragmento sin centrómero que se pierde las deleciones también producen la formación de cromosomas en anillos esto se produce cuando la ruptura ocurre en ambos extremos de un cromosoma son fusión de los segmentos dañados, si se pierde una cantidad importante del material genético aparecen anomalías fenotípicas.

EL SÍNDROME DE CRI DU CHAT O MAULLIDO DE GATO

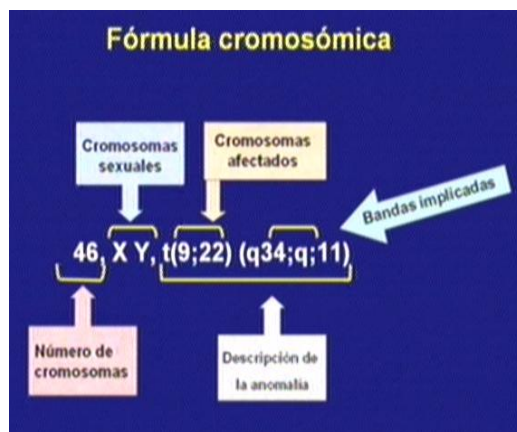
Es el síndrome de deleción mas frecuente se origina por una deleción en el brazo corto del cromosoma 5, se acompaña de: microcefalia, hipotonía muscular, retraso mental y el lactante afectado emite un llanto característico. Por alteraciones en las cuerdas bucales de aquí su nombre.

Existen una terminología internacional para representar los cromosomas y sus anomalías en la siguiente imagen se muestra algunas de ellas.



Ejemplo de formulas cromosómicas

De un varón con una translocacion entre los brazos largos de los cromosomas 9 y 22 a nivel de las bandas 34 y 11 esta alteración corresponde al cromosoma philadelfia que se observa en la leucemia mieloide crónica.

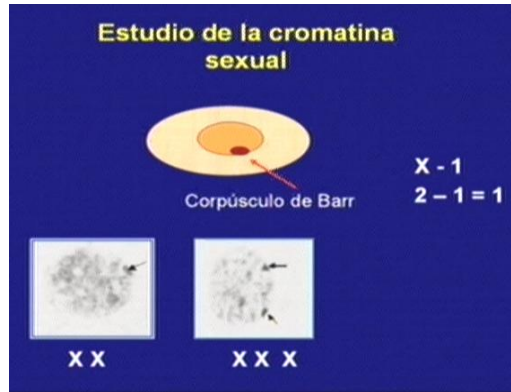


Terminología internacional para representar los cromosomas y sus anomalías

p	brazo corto
q	brazo largo
+	ganancia
-	pérdida
del	deleción
dup	duplicación
inv	inversión
t	translocación
r	cromosoma en anillo

ESTUDIOS DE LA CROMATINA SEXUAL

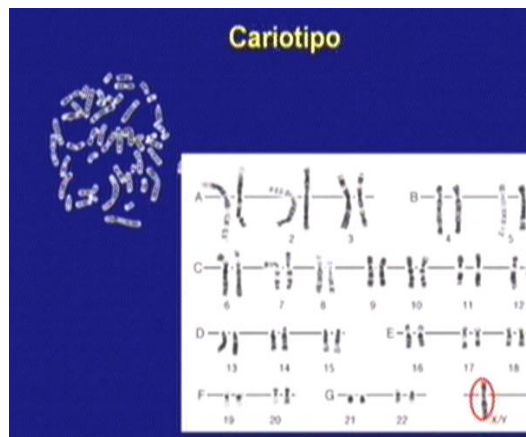
En la mujer uno de sus cromosomas X esta inactivado y en el periodo de interface se tiñe intensamente y se observa como una peque masa heterocromatica fijada a la membrana del núcleo celular que se denomina corpúsculo de Barr, para realizar el estudio la muestra se obtiene de un raspado de la mucosa barr, luego se colorea y se observa al microscópico común, el numero de cuerpo de **barr** que se observa corresponde a un numero de cromosomas X-1 en una célula femenina normal se observa un cuerpo de barr XX, en el segundo ejemplo se presentan 2 corpúsculo lo que corresponde a la presencia de 3 cromosomas X.



La última imagen muestra 3 cuerpos de barr que indique la presencia de cuatro cromosomas X, el estudio de la cromatina sexual nos permite identificar la presencia del cromosoma X, en recién nacidos con genitales externos no definidos y que requiere el diagnóstico rápido, estudiar niñas con baja talla, individuos masculinos y femeninos infértiles y mujeres deportistas de alto rendimiento.

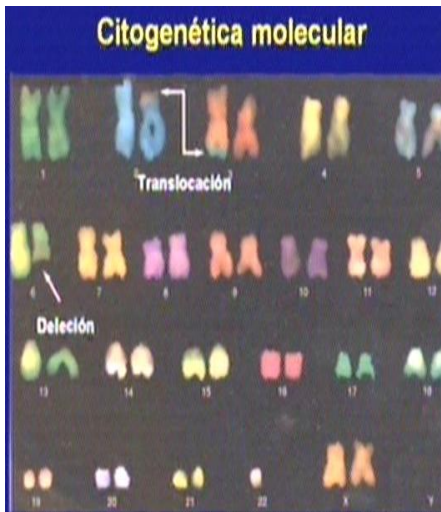
Para evidenciar los procesos patológicos originados por alteraciones en los cromosomas se emplean diferentes técnicas citogenéticas como el estudio del cariotipo.

Cariotipo en esta imagen se observa un cariotipo donde se diagnostica un síndrome de Turner



CITOGÉNÉTICA MOLECULAR

El avance en este campo ha permitido identificar defectos sub microscópico del ADN en este cariotipo se muestra una translocación entre los cromosomas 2 y 3 y una delección en el brazo largo en el cromosoma 6



En esta otra imagen se muestra un cromosoma amarillo y en este otro se aprecia la fluorescencia en los tres cromosomas 21 que evidencian un Síndrome de Down.

EVIDENCIAS IMAGENOLÓGICAS

Los estudios imagenológicos como el eco sonograma es inocuo para la madre y el feto, esclarecen la hipótesis diagnósticas relacionadas con alteraciones cromosómicas en la imagen se observa un hidrops fetal que en ocasiones se acompaña el síndrome de Turner. Los estudios anatomopatológicos corroboran el diagnóstico.

CONCLUSIONES

- Las aberraciones cromosómicas son enfermedades genéticas que se presentan por alteraciones en el número o en la estructura de los cromosomas y se clasifican en numéricas y estructurales
- Las aberraciones numéricas pueden ser: aneuploidías y poliploidías
- Las aneuploidías se originan principalmente por la no disyunción de los cromosomas homólogos durante las divisiones meióticas y la división mitótica del cigoto, un anafase retardado también es causa de aneuploidías.
- Las aneuploidías afectan los cromosomas autosómicos y sexuales.
- Las poliploidías no son viables en los humanos, la causa principal que la origina es la no maduración de los gametos durante el proceso de la gametogénesis.
- Las aberraciones de estructura se presentan cuando se altera la estructura de los cromosomas y pueden ser balanceadas y no balanceadas
- Los tipos de aberraciones de estructura son: deleciones, traslocaciones, inversiones, duplicaciones e isocromosomas.
- El estudio de la cromatina sexual o corpúsculo de Barr, evidencia el sexo cromático los intersexos, y las alteraciones cromosómicas donde está involucrado el cromosoma X.
- Las evidencias diagnósticas que ofrecen los estudios citogenéticos y la imagenología permiten el diagnóstico prenatal de alteraciones cromosómicas, lo cual se corrobora con los estudios anatomopatológicos.