

# LA CITOGENÈTICA A LA CLÍNICA HUMANA

per J. PRATS

Departament de Pediatria. Facultat de Medicina.  
Nova Universitat Autònoma de Barcelona.

Les grans fites en el desenvolupament de la citogenètica humana es poden resumir en:

- a) Troballa del nombre definitiu de cromosomes de l'espècie humana, per Tjio i LEVAN el 1956.
- b) La comprovació, per TURPIN i LEJEUNE, que el mongolisme té per causa una trisomia.
- c) L'aplicació de les tècniques de fluorescència mitjançant quinaquina, descobertes per CASPERSSON el 1968.

Amb els mètodes clàssics es reconegueren una sèrie de cromosomopaties que afectaven els autosomes i els gonosomes. Les alteracions que es podien detectar eren numèriques mixoploïdiques i estructurals. En moltes era difícil atribuir l'anomalia a un cromosoma concret, tot i que l'estudi autoradiogràfic amb timidina permetia en molts casos identificar de manera grollera i lenta el cromosoma afectat; la identificació era encara més difícil, moltes vegades impossible, quan es tractava d'anomalies estructurals.

Actualment, la utilització de les tècniques convencionals, les de fluorescència i les derivades d'aquestes (Bandes Q, G, C i d'altres) permeten resoldre la majoria dels problemes d'identificació en els casos dels desequilibris cromosòmics.

En clínica humana ens trobem amb problemes molt diversos. Cada centre de citogenètica s'ocupa d'alguns problemes específics amb preferència a d'altres i per això les troballes són, de vegades molt disperses d'uns centres a uns altres.

Un dels estudis elementals és el de la cromatina de Barr o corpuscle sexual X que, com és sabut, es troba a la interfase de les cèl·lules somàti-

ques en nombre igual al de cromosomes X disminuït en una unitat. Aquesta determinació, senzilla i ràpida, hauria de ser una pràctica de rutina, en tots els individus que presenten retard mental, trastorns importants de la conducta o anomalies del desenvolupament sexual. També és veritat que només ofereix informació sobre el nombre de cromosomes X, però la freqüència de les anomalies numèriques en aquests síndromes justifica la pauta que proposem. Podem detectar també, gairebé amb la mateixa facilitat, el nombre de cromosomes Y mitjançant l'aplicació de la fluorescència.

Dins del grup d'individus subnormals podem observar fórmules XXY (Klinefelter) i polisomies X (XXX, XXX...) o bé la fórmula XYY en el cas d'alguns individus agressius i alts.

Les anomalies en els casos d'alteracions del desenrotllament sexual són més àmplies i complexes i necessiten gairebé sempre un estudi més aprofundit. Canvis numèrics estructurals o mixoploïdes dels gonosomes els podem sospitar en tot individu que tingui genitals ambigus i també, encara que no presentin aquest símptoma en aquelles femelles que presentin signes tals com talla baixa, hèrnies inguinals bilaterals (possibilitat d'un síndrome de Morris), amenorrea primària o secundària molt precoç, coartació d'aorta o edemes persistents a la primera època de la vida (aquests elements poden donar la pista de les disgenèsies gonadals). En el cas del mascle seran una criptorquídia, uns testicles petits o una azoospermia, els signes que poden plantejar la possibilitat d'un síndrome de Klinefelter.

Una mateixa anomalia dels gonosomes podem observar-la procedent de camps clínics diferents; així, per exemple, un individu amb una constitució XXY pot tenir com a única manifestació una esterilitat i en canvi, en un altre amb la mateixa constitució aquest símptoma passa a segon terme i crida l'atenció el seu retard mental. És evident que en els pacients procedents d'un servei contra l'esterilitat es detectaran casos sense alteració mental mentre que en els procedents d'un centre per a subnormals l'esterilitat passarà fàcilment desapercibuda. El lloc de procedència dels malats és, doncs, un aspecte fonamental a considerar quan adscriuim una patologia a una anomalia cromosòmica determinada.

Les gonosomopaties, com podem veure, no tenen sempre una traducció a l'esfera sexual de llurs símptomes. De vegades, petites anomalies del fenotip han servit per a detectar-ne algunes. En un dels casos que hem estudiat fou la troballa d'uns ossos toscos i d'una sinostosi radio-cubital la que ens permeté descobrir una polisomia X (penta X).

Una altra via propícia a les troballes de cromosomopaties, és l'estudi d'aquells individus que presenten signes típics d'alguna de les cromosomopaties clàssiques. En aquests casos la funció del citogenetista és do-

ble: per una banda confirmar la sospita clínica, per una altra conèixer la forma citogenètica de la cromosomopatia per tal que, mitjançant l'estudi dels progenitors es pugui donar, en alguns casos, un pronòstic pel que fa a un possible descendent nou. Dins d'aquest apartat tenim la trisomia 21 en les seves diverses formes: les unes corresponents a no disjuncions primàries i les altres associades a translocacions, aquestes segones més probables com més jove sigui la mare. Les trisomies 13 i 18 són quadres clínics que comencen a ser diagnosticats pel metge pràctic i en ells cal considerar els mateixos paràmetres que per al mongolisme.

Igual passa amb les anomalies estructurals del cromosoma 5 (5p—, anomenat també síndrome del miol) o la deleció dels braços curts o dels llargs del cromosoma 18.

Formes menys conegudes pel clínic són la trisomia 8, en la qual predomina un retardament mental i uns plecs molt pronunciats als palmells i a les plantes dels peus, la trisomia 10 que es manifesta en una cara arrodonida acompanyada de microcefàlia o trisomies parcials com la 1q+ i la 4p+. Totes aquestes formes presenten clara individualitat en llurs manifestacions i ben aviat llur detecció serà factible clínicament tal com passa amb les cromosomopaties clàssiques.

L'aplicació de les últimes tècniques citogenètiques ha permès la detecció d'anomalies que abans passaven totalment desapercebudes o que eren impossibles de classificar.

Els últims grups descrits mostren que hi ha quadres que condueixen el clínic a sospitar algun tipus d'anomalia cromosòmica i d'altres en els quals el diagnòstic de la cromosomopatia s'ha degut exclusivament a un estudi sistemàtic de grups de població que presenten alguna alteració clínica difícilment classificable. Entre aquestes últimes tenen de constituir causa de sospita els retards mentals d'etiologia desconeguda i els estats malformatius majors o menors no catalogables; les anomalies dermatològiques acompanyen sovint aquests signes, com també unes orelles d'implantació baixes. En casos com els que acabem de descriure s'han trobat alteracions cromosòmiques petites com ara trisomies parcials i delecions *minor* i, amb el temps, podran constituir quadres clínics ben definits.

L'exploració citogenètica és d'utilitat en el estudi de l'esterilitat i dels avortaments habituals en els quals poden aparèixer alteracions equilibrades dels cromosomes (tant autosomes com gonosomes).

Capítol a part mereixen els avortaments espontanis, especialment els produïts a primera fase de la gestació, en els quals s'ha trobat una incidència de cromosomopaties a l'embrió o fetus (o resta de les membranes) que oscil·la entre un 20 % (CARR) i un 50 % (THERKELSEN).

L'estudi del líquid amniòtic des del punt de vista citogenètic és un element fonamental del diagnòstic prenatal en aquelles famílies en què

es dona un risc elevat de cromosomopatia. En un futur pròxim arribarà a ser una pràctica habitual.

Els polimorfismes citogenètics de la població normal tenen interès, no solament per conèixer les seves variacions, sinó fins i tot com una tècnica més en investigacions legals.

Amb les ratlles precedents hem exposat els principals camps d'aplicació de la citogenètica a la clínica humana. A mesura que les tècniques noves es vagin perfeccionant i estenen llur aplicació clínica, i possiblement terapèutica, s'engrandirà. Esmentarem únicament el camp de la hibridació cel·lular, tècnica que encara no és d'aplicació clínica, però que molt probablement ho serà en un futur pròxim. A mesura que el clínic s'acostumi a aquest nou instrument de diagnòstic, no solament arribarem a conèixer més bé les cromosomopaties consagrades, sinó també formes noves que actualment ni tan sols sospitem.

### DISCUSSIÓ

EGOZCUE. — Heu fet tècniques de bandes en algun dels casos?

PRATS. — No, és un estudi que ja fa 4 anys que es va acabar i llavors no teníem les bandes. El que interessaria seria tornar a prendre la població i fer l'estudi citogenètic amb la tècnica de bandes.

EGOZCUE. — Les preparacions antigues no marxen.

PRATS. — Abans també ens passava que, de vegades, els cultius no sortien molt bé i pràcticament s'esgotava tot el cultiu. Un cop tenyit aquest, destenyir i fer la preparació de bandes no crec que sortís bé.

EGOZCUE. — Nosaltres ho hem provat i ens va molt malament.

PRATS. — Com que ens vénen individus de centres molt diversos, recollir altra vegada tota aquesta gent és difícil, però seria molt interessant, perquè hi havia aproximadament 30 casos de disgenesi gonadal i fora bonic fer un estudi de bandes.

EGOZCUE. — Sobretot per veure quants d'aquests suposats isocromosomes ho eren de veritat.

PRATS. — Alguns d'aquests isocromosomes han estat estudiats segons la timidina tritiada.

EGOZCUE. — Com que és un mètode poc fi no se sap si és completa o no la duplicació. Jo crec que en més d'un cas ens trobarem que semblen isocromes i no ho són, per això interessa estudiar una mostra una mica ampla.

PREVOSTI. — En casos en què es detectin anomalies cromosòmiques en el líquid amniòtic, és legal en el nostre país la interrupció de l'embaràs?

PRATS. — No, no és legal.

PREVOSTI. — Hi ha molts països en què ho és.

PRATS. — Nosaltres no fem l'estudi del líquid amniòtic per dues raons. Normalment les mostres que ens arriben són per problemes de Rh, en segon lloc perquè, si es fa l'estudi i no es pot arribar a la conseqüència lògica no val la pena fer-lo. En aquests casos el que fem es posar en coneixement de la família les possibilitats que hi ha.