



Defectos por disrupción vascular no asociados con alteraciones cromosómicas

RESUMEN

Antecedentes: 2 a 3% de los recién nacidos tienen un defecto congénito; algunos de los debidos a disrupción vascular no se relacionan con alteraciones cromosómicas detectadas por cariotipo convencional.

Objetivo: determinar, en pacientes con defectos por disrupción vascular de una población colombiana, la frecuencia de alteraciones cromosómicas detectadas por cariotipo bandeado G de alta resolución.

Material y método: estudio transversal efectuado en una muestra de pacientes identificados por el sistema de vigilancia de defectos congénitos en un hospital de referencia de Cali, Colombia.

Resultados: en un periodo de 36 meses se identificaron 41 casos con defectos por disrupción vascular. Los más frecuentes fueron: reducción transversal, hidranencefalia y gastrosquisis. En la evaluación independiente por dos citogenetistas expertos, en ninguna de las muestras se identificaron alteraciones cromosómicas por medio del cariotipo con bandeado G.

Conclusiones: se recomienda que la asesoría genética a los casos de defectos por disrupción vascular se efectúe teniendo en cuenta los riesgos de recurrencia empíricos reportados para cada de uno los tipos de defectos por disrupción vascular y el uso del cariotipo debe limitarse a los casos con otras malformaciones o sospecha de alteración cromosómica por el fenotipo.

Palabras claves: defectos congénitos, análisis por cariotipo, defectos por disrupción vascular.

Harry Pachajoa¹
Yoseth Ariza¹
Carolina Isaza²
Fabián Méndez²

¹ Centro de Investigaciones en Anomalías Congénitas y Enfermedades Raras, Universidad Icesi, Cali, Colombia.

² Universidad del Valle, Cali, Colombia.

Vascular disruption birth defects are not associated to chromosomal alterations

ABSTRACT

Background: It is estimated that 2 to 35 of newborns present a congenital malformation. Some publications suggest that vascular disruption birth defects are not associated with chromosomal alterations detected by conventional karyotype.

Objective: to determine the frequency of chromosomal alterations detected by high resolution G banded karyotype in patients with vascular disruption birth defects in a Colombian population (South America).

Recibido: febrero 2015

Aceptado: septiembre 2015

Correspondencia

Dr. Harry Pachajoa
Calle 18 número 122-135
Cali, Colombia
hmpachajoa@icesi.edu.co

Este artículo debe citarse como:

Pachajoa H, Ariza Y, Isaza C, Méndez F. Defectos por disrupción vascular no asociados con alteraciones cromosómicas. Ginecol Obstet Mex 2015;83:657-661.

Material and method: transversal study. Population: a sample of patients identified by an epidemiological surveillance system of congenital malformations in a reference hospital in Cali, Colombia.

Results: 41 cases of vascular disruption birth defects were identified during a 36 month period; in a descending order those were: transverse reduction defects, hydranencephaly and gastroschisis. Two expert cytogenetists performed independent evaluation of the genetic material of the patients, and no chromosomal alterations detectable by G banded karyotype were identified.

Conclusions: It is recommended that genetic counseling in cases of defects by vascular disruption is carried out taking into account the empirical recurrence risks reported for each one the types of defects by vascular disruption and the use of karyotype should be limited to cases with other malformations or chromosomal abnormality suspected by phenotype.

Key words: Birth defects, Karyotype analysis, Vascular disruption defects.

Se estima que 2 a 3% de los recién nacidos tienen algún defecto congénito,¹ causa importante de morbilidad y mortalidad fetal, neonatal e infantil.² Los defectos por disrupción* vascular son una categoría de los defectos congénitos ocasionados por una alteración del flujo sanguíneo que favorece la disminución de la disponibilidad de oxígeno en un tejido u órgano durante un periodo crítico del proceso de formación. Con base en la evidencia existente y las clasificaciones utilizadas por la mayoría de los autores de este tema,²⁻⁶ en esta investigación se incluyeron como defectos por disrupción vascular: la reducción transversal, gastrosquisis, hidranencefalia, secuencia de Moebius, pentalogía de Cantrell, atresia yeyuno-ileal, agenesia renal, y aplasia cutis.^{4,7,8} En la actualidad se consideran factores

de riesgo para defectos por disrupción vascular: la edad materna menor a 20 años, exposición a agentes teratógenicos, cercanía a sitios con residuos, deficiencias nutricionales en las primeras semanas de gestación y, aunque no se ha encontrado una base de predisposición genética clara, se han propuesto algunos polimorfismos de genes involucrados en la angiogénesis.^{6,9-19} Se ha reportado la concurrencia de diferentes defectos por disrupción vascular en un mismo paciente, lo que sugiere un posible mecanismo etiológico y fisiopatológico e incremento de su prevalencia en las últimas dos décadas.²⁰⁻²² Además, algunas publicaciones sugieren la asociación de alteraciones cromosómicas con ciertos tipos de defectos por disrupción vascular.²³⁻²⁵

El objetivo de este estudio es: determinar la frecuencia de alteraciones cromosómicas detectadas por cariotipo en una muestra de 41 casos de defectos por disrupción vascular, en una población del sur-occidente colombiano donde se ha reportado una alta prevalencia de dichos defectos.^{7,8,26}

* **Nota del editor.** La traducción correcta del vocablo *disruption* no es disrupción sino *desorganización, interrupción, ruptura* y otras; sin embargo, para no alterar el sentido que hoy se le da dejaremos el incorrecto anglicismo de disrupción.



MATERIAL Y MÉTODO

Estudio transversal al que se incluyeron todos los recién nacidos con más de 500 gramos de peso con algún defecto por disrupción vascular, hijos de madres residentes en Cali, Colombia, al momento de la concepción. El periodo de análisis es de tres años (1 de mayo de 2007 al 31 de abril de 2010). Para este estudio solo se tomaron en cuenta las variables: tipo de defectos por disrupción vascular, edad materna y complemento cromosómico.

La información analizada se tomó del proyecto “Factores asociados con la ocurrencia de defectos por disrupción vascular en la ciudad de Cali”, que contó con la aprobación de los comités de revisión de ética de las instituciones participantes. La información se recolectó en el HUV durante las primeras 24 horas luego del nacimiento de los casos. El médico encargado del sistema de vigilancia de malformaciones congénitas obtuvo el consentimiento informado y aplicó una encuesta de algunas exposiciones de interés de tipo personal y familiar y para obtener la información sociodemográfica, los antecedentes clínicos perinatales.

Para garantizar la no existencia de alteraciones cromosómicas, a cada recién nacido se le tomó una muestra de sangre periférica o del cordón umbilical (2-3 cm³) para la realización del cariotipo con bandejo G. El diagnóstico cromosómico se efectuó mediante el cultivo de linfocitos, en medio RPMI (Roswell Park Memorial Institute) enriquecido con 15% de suero fetal bovino y fitohemoaglutinina, que se cultivaron a 37°C durante 72 horas. Transcurrido ese tiempo se agregó colchicina (0.003 mcg/mL) durante 90 minutos, posterior al tratamiento con solución hipotónica de KCl (0.075M), y se fijaron en solución (3:1) de metanol y ácido acético. Los extendidos se realizaron sobre portaobjetos, se tiñeron con giemsa para el estudio convencional

y el análisis cromosómico se efectuó con técnicas de bandas G, a un mínimo de 600 bandas se analizaron 30 metafases por muestra. Las placas obtenidas se evaluaron en forma independiente por dos observadores expertos, con código de identificación, donde sólo el investigador principal tenía información de ambos laboratorios.

La base de datos se digitó en Access® y luego se exportó al paquete estadístico Stata10® para el desarrollo de los análisis.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio (36 meses) se identificaron 41 casos que cumplieron todos los criterios de inclusión. Los defectos más frecuentes fueron: reducción transversal (11), gastrosquisis (7), hidranencefalia (7), secuencia de Moebius (5), pentalogía de Cantrell (4), atresia yeyuno-ileal (3), agenesia renal (3), y aplasia cutis (1). La frecuencia de los tipos de defecto por disrupción vascular y la distribución de edad de la madre en promedios y edad materna mínima y máxima encontrada se muestra en el Cuadro 1.

Luego de la evaluación independiente por dos observadores expertos (citogenetistas) en ninguna de las muestras se identificaron alteraciones cromosómicas identificables por este medio.

DISCUSIÓN

La etiología de los defectos congénitos incluye factores como: alteraciones monogénicas y cromosómicas, factores ambientales, mecanismos epigenéticos, defectos genómicos y la interacción entre los diferentes genes y el ambiente (multifactorial), entre otros.²⁷ En los recién nacidos con defectos congénitos mayores, la utilización de técnicas citogenéticas permite identificar si el defecto congénito se asocia con alteraciones cromosómicas.

Cuadro 1. Tipos de defectos por disrupción vascular y distribución de edad materna.

	Número de casos	(%)	Edad promedio (años)	Mínima	Máxima
Agenesia renal	3	7.3	27.7	22	38
Aplasia cutis	1	2.4	19	NC	NC
Atresia yeyuno-ileal	3	7.3	22.7	20	27
Gastrosquisis	7	17.1	18.3	15	21
Hidranencefalia	7	17.1	22.7	15	38
Pentalogía de Cantrell	4	9.8	25.8	17	34
Reducción transversal	11	26.8	21.3	15	33
Secuencia de Moebius	5	12.2	22	14	38
Total	41	100	22	14	38

NC: no corresponde

La utilización de técnicas citogenéticas en los casos con defectos por disrupción vascular no ha sido ampliamente estudiada, menos aún en población latinoamericana, y solo existen reportes de casos esporádicos, principalmente de gastrosquisis.^{23,25}

Un estudio efectuado en el norte de Inglaterra, entre 1986-1996, en el que se tomaron muestras de 133 recién nacidos con gastrosquisis, mostró que 1 caso (0.8%) tuvo una anomalía cromosómica.²³ En Japón, de 970 casos estudiados de gastrosquisis, cerca de 3% mostró una anormalidad cromosómica.²⁴ Entre las alteraciones cromosómicas asociadas con la gastrosquisis, la monosomía 22 por mosaico se ha identificado como relacionada con esta malformación.²⁵

Aunque no existen publicaciones que evalúen la relación entre alteraciones cromosómicas y defectos por disrupción vascular, este reporte es el primero en describir para este grupo de defectos la frecuencia de alteraciones cromosómicas detectadas por cariotipo convencional y que evidenció la no asociación en el grupo de participantes. Esto corrobora lo reportado antes por otros autores, y ayuda a dar soporte a la etiología multifactorial para este grupo de defectos congénitos (defectos por disrupción

vascular). Esta información es relevante para la asesoría genética.

Está documentado que la edad materna baja (menor a 20 años) es un factor de riesgo para este tipo de defectos congénitos, y es claramente conocido que esa edad materna se relaciona con menos oportunidad de tener hijos con alteraciones cromosómicas; la ausencia de alteraciones cromosómicas demuestra que la asociación entre defectos por disrupción vascular y alteraciones cromosómicas es poco probable y si se encuentra puede estar relacionada con lo esperado para la población.^{26,28-30}

CONCLUSIÓN

Se recomienda que la asesoría genética a los casos de defectos por disrupción vascular se efectúe teniendo en cuenta los riesgos de recurrencia empíricos reportados para cada de uno los tipos de defectos por disrupción vascular y el uso de cariotipo debe limitarse a los casos con otras malformaciones o sospecha de alteración cromosómica por el fenotipo.

Agradecimientos

A la Universidad del Valle, quien financió totalmente el proyecto de investigación a través de convocatoria interna.



REFERENCIAS

1. Savitz DA, Bornschein RL, Amler RW, Bove FI, Edmonds LD, Hanson JW, Kaye WE, Khoury M, Kiely M, Lemasters GK, et al. Assessment of reproductive disorders and birth defects in communities near hazardous chemical sites. I. Birth defects and developmental disorders. *Reprod Toxicol* 1997;11:223-230.
2. Boyd PA, Armstrong B, Dolk H, Botting B, Pattenden S, Abramsky L, Rankin J, Vrijheid M, Wellesley D. Congenital anomaly surveillance in England--ascertainment deficiencies in the national system. *BMJ* 2005;330:27.
3. Webster WS, Abela D. The effect of hypoxia in development. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2007;81:215-28.
4. Husain T, Langlois PH, Sever LE, Gambello MJ. Descriptive epidemiologic features shared by birth defects thought to be related to vascular disruption in Texas, 1996-2002. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2008;82:435-40.
5. Van Allen MI: Fetal vascular disruptions: mechanisms and some resulting birth defects. *Pediatr Ann* 1981;10:219-33.
6. Werler MM. Teratogen update: pseudoephedrine. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2006;76:445-52.
7. Pachajoa H, Saldarriaga W, Isaza C. Defectos por disrupción vascular (gastroquisis, atresia intestinal, hidranencefalia). *Univ Med* 2009;50:553.
8. Pachajoa H, Ariza Y, Suárez M, Isaza C, Méndez F. Factores asociados a defectos de disrupción vascular y su relación con los metales pesados. Un estudio de casos y controles en Cali, Colombia (Sur América) 2007-2009. *Iatreia* 2010;23(4S).
9. Calzolari E, Volpato S, Bianchi F, Cianciulli D, et al. Omphalocele and gastrochisis: a collaborative study of five Italian congenital malformation registries. *Teratology* 1993;47:47-55.
10. Drongowski RA, Smith RK, Jr, Coran AG, Klein MD. Contribution of demographic and environmental factors to the etiology of gastrochisis: a hypothesis. *Fetal Diagn Ther* 1991;6:14-27.
11. Fielder HM, Poon-King CM, Palmer SR, Moss N, Coleman G. Assessment of impact on health of residents living near the Nant-y-Gwyddon landfill site: retrospective analysis. *BMJ* 2000; 320:19-22.
12. Lam PK, Torfs CP, Brand RJ. A low pregnancy body mass index is a risk factor for an offspring with gastrochisis. *Epidemiology* 1999;10:717-21.
13. Loane M, Dolk H, Bradbury I. Increasing prevalence of gastrochisis in Europe 1980-2002: a phenomenon restricted to younger mothers? *Paediatr Perinat Epidemiol* 2007;21:363-69.
14. Martínez-Frias ML, Rodríguez-Pinilla E, Prieto L. Prenatal exposure to salicylates and gastrochisis: a case-control study. *Teratology* 1997;56:241-43.
15. Torfs CP, Christianson RE, Iovannisci DM, Shaw GM, Lammer EJ. Selected gene polymorphisms and their interaction with maternal smoking, as risk factors for gastrochisis. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2006;76:723-30.
16. van de Geijn EJ, van Vugt JM, Sollie JE, van Geijn HP. Ultrasonography diagnosis and perinatal management of fetal abdominal wall defects. *Fetal Diagn Ther* 1991;6:2-10.
17. Werler MM, Mitchell AA, Shapiro S. Demographic, reproductive, medical, and environmental factors in relation to gastrochisis. *Teratology* 1992;45:353-60.
18. Werler MM, Sheehan JE, Mitchell AA. Maternal medication use and risks of gastrochisis and small intestinal atresia. *Am J Epidemiol* 2002;155:26-31.
19. Nasri HZ, Westgate MN, Macklin EA, Holmes LB. Vascular limb defects and maternal age. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2014;100:760-3.
20. Benjamin B, Wilson GN. Anomalies associated with gastrochisis and omphalocele: analysis of 2825 cases from the Texas Birth Defects Registry. *J Pediatr Surg* 2014;49:514-9.
21. Palmer SR, Evans A, Broughton H, Huddart S, Drayton M, Rankin J, et al. The role of maternal stress in early pregnancy in the aetiology of gastrochisis: an incident case control study. *PLoS One* 2013; 8:e80103.
22. Pachajoa H, Isaza C. First case of Moebius-Poland syndrome in child prenatally exposed to misoprostol. *Neurologia* 2011;26:502-3.
23. Rankin J, Dillon E, Wright C: Congenital anterior abdominal wall defects in the north of England, 1986-1996: occurrence and outcome. *Prenat Diagn* 1999;19:662-668.
24. Suita S, Okamoto T, Yamamoto T, Handa N, et al. Changing profile of abdominal wall defects in Japan: results of a national survey. *J Pediatr Surg* 2000;35:66-71; discussion 72.
25. Lewinsky RM, Johnson JM, Lao TT, Winsor EJ, Cohen H. Fetal gastrochisis associated with monosomy 22 mosaicism and absent cerebral diastolic flow. *Prenat Diagn* 1990;10:605-8.
26. Pachajoa H, Caicedo CA, Saldarriaga W, Méndez F. Prevalencia de defectos congénitos en un hospital de tercer nivel en Cali (Colombia) 2004-2008: asociación con edad materna. *Rev Colomb Obstet Ginecol* 2011;62:155-60.
27. Postma AV, Bezzina CR, Christoffels VM. Genetics of congenital heart disease: the contribution of the noncoding regulatory genome. *J Hum Genet* 2015 Jul 30. [Epub ahead of print]
28. Nazer J, Cifuentes L, Águila A, Ureta P, Bello MP, Correa F, et al. Edad materna y malformaciones congénitas: Un registro de 35 años (1970-2005). *Rev Méd Chile* 2007;135:1463-9.
29. Croen LA, Shaw GM. Young maternal age and congenital malformations: a population-based study. *Am J Public Health* 1995;85:710-3.
30. Sherman SL, Freeman SB, Allen EG, Lamb NE. Risk factors for nondisjunction of trisomy 21. *Cytogenetic Genome Res* 2005;111:273-80.