

M. GONZÁLEZ RAMOS\*

ESTUDIOS  
CITOGENÉTICOS  
EN  
GINECOLOGÍA\*\*

TJIO Y LEVAN<sup>52</sup> en 1956 demostraron en forma incontrovertible que la especie humana tiene 46 y no 48 cromosomas como en forma clásica a partir de los hallazgos de Painter (1923) se había enseñado desde la tercera década de este siglo. Los estudios de Ford y Hammerton<sup>7</sup> que poco tiempo después demostraron que las células germinales haploides tienen 23 cromosomas; el hallazgo de Lejeune, Gautier y Turpin<sup>31</sup> de que en el Mongolismo existe una trisomía del cromosoma "21", los notables trabajos de Jacobs y col.<sup>26, 28, 29</sup>, en relación con síndromes clínicos que presentan alteraciones en los cromosomas sexuales, dieron nacimiento, a partir de 1959, a una larga serie de estudios cromosómicos que<sup>51, 8, 4, 49, 50, 18, 32, 23, 53, 2, 14, 44, 46, 45, 48, 34, 5, 21, 39, 17, 6, 35, 54, 42, 15, 47, 30, 3, 38, 37, 24, 56</sup>, han hecho llegar la genética (antes patrimonio tan solo de los iniciados) a los terrenos de la clínica diaria.

Antes de abordar el aspecto clínico de estos estudios, nos referiremos brevemente a la división celular, la fertilización y la determinación sexual.

#### DIVISIÓN CELULAR

**Mitosis:** En cada división celular se suceden, en forma delicada y precisa, diferentes fases que conducen a la formación de nuevas células con las mismas características morfológicas y funcionales de la célula que les dió origen. Para ello es necesario que se verifique el movimiento

\* Profesor de la U.N.A.M.

\*\* (Conferencia Especial para el IV Congreso Mexicano de Ginecología y Obstetricia).

de los cromosomas, su meticulosa división y la segmentación del citoplasma que es la culminación de este proceso. Si el movimiento de los cromosomas o la división de los mismos sufre una mínima alteración, todo el proceso de neoformación y herencia resultará alterado.

MEIOSIS. La meiosis es solo atributo de las células germinales y es condición indispensable para la perpetuación de las especies. Es una mitosis reduccional que produce 4 células haploides (con la mitad de cromosomas que tienen las células somáticas); sin ella la multiplicación de los cromosomas después de la división de las células germinales, llegaría a cifras astronómicas y teóricamente se originarían especies diferentes.

Esta interesante reducción cromosómica, se lleva a cabo cuando se verifican 2 *divisiones nucleares* y 1 *sola división cromosómica* en los espermatocitos y ovocitos primarios y en los espermatocitos y ovocitos secundarios. Las células resultantes, espermatozoide y óvulo, tendrán cada una el número haploide de cromosomas (23 para la especie humana), después de haber pasado por las fases "leptótena", "sináptena", "paquítena" y "diplótena" de von Winiwarter, durante las cuales se verifica el intercambio genético.

Si en el ovocito o en el espermatocito, por un error de la meiosis, no se efectúa la separación de los cromosomas sexuales (fenómeno de no disyunción), se originarán óvulos o espermatozoides anormales con cualquiera de las constituciones cromosómicas siguientes:

Ovulo "XX". Ovulo "O". Espermatozoide "XY". Espermatozoide "O" en lugar de Ovulo "X". Espermatozoide "X". Espermatozoide "Y".

Sin embargo y no obstante esta anomalía, tanto óvulos como espermatozoides conservan sus propiedades de recepción y movimiento, respectivamente y son aptos para la fecundación.

Si además del error de la meiosis durante la gametogénesis hay un error de la mitosis durante la primera segmentación del cigote, se producirá un mosaicismo en que dos estirpes celulares diferentes se desarrollan en forma simultánea, lo que acarrea profundas alteraciones somáticas o en el desarrollo sexual.

FERTILIZACIÓN. Durante la meiosis normal los cromosomas homólogos se han separado y el óvulo tendrá necesariamente 22 autosomas y 1 cromosoma "X", mientras que el espermatozoide tendrá 22 autosomas y 1 cromosoma "Q" o 1 cromosoma "Y". Al verificarse la fertilización, el "zigote" será diploide y tendrá los cromosomas homólogos

paternos y maternos: 44 autosomas y 2 cromosomas "X" el embrión femenino y 44 autosomas más y cromosoma "X" y 1 cromosoma "Y" el masculino. Desde los primeros pasos de la fertilización se verifica la recombinación de los factores de la herencia y se asegura la transmisión de los caracteres; si se recuerda que son millones los espermatozoides que compiten en la fecundación, unos portadores del cromosoma "X" y otros del cromosoma "Y", se comprende que la fertilización se verifica al azar. Cuando los óvulos o los espermatozoides no son normales, se podrán producir las siguientes combinaciones:

Ovulo normal (X) más espermatozoide anormal (O) = XO

Ovulo normal (X) más espermatozoide anormal (XY) = XXY

Ovulo anormal (XX) más espermatozoide normal (X) = XXX

Ovulo anormal (XX) más espermatozoide normal (Y) = .XXY

Ovulo anormal (O) más espermatozoide normal (X) = XO

Ovulo anormal (O) más espermatozoide anormal (Y) = YO

Este último producto "YO" no es viable, casi seguramente porque el cromosoma "X" faltante, es portador de los factores que intervienen en los procesos de "coagulación sanguínea" indispensable para la vida.

Los otros cigotos anormales que se han formado, originarán una hembra con síndrome de Turner (XO), un varón con síndrome de Klinefelter (XXY) y una superfemale (XXX).

#### MATERIAL DE LA HERENCIA

De lo que se ha dicho anteriormente se puede pensar que el "*material de la herencia*" es llevado en el núcleo de las Células Germinales porque es el único que la progenie recibe de ambos padres; los portadores del material de la herencia son los cromosomas que durante la meiosis se han separado y que luego se recombinan y restituyen cuando los gametos haploides se fusionan durante la fertilización.

Los cromosomas son portadores de los "genes" y éstos que son los factores que controlan los caracteres hereditarios, son fracciones de ácido desoxirribonucleico (DNA); existen en pares y están situados en regiones semejantes "locus" de su respectivo cromosoma; la acción de ellos ocasionalmente se modifica en forma irreversible "mutación" cuando han sufrido un cambio en su composición química; existe sin embar-

go, el hecho muy importante de que un "gene" puede cambiar su efecto transitoriamente por modificaciones ambientales, produciendo finalmente un carácter especial en el organismo adulto; este efecto es reversible y se recobra cuando se restaura el medio ambiente original. Como quiera que sea, el "fenotipo" en último grado no es sino la expresión, en un medio ambiente determinado, del "genotipo".

### DETERMINACIÓN SEXUAL

De los estudios de Goldschmidt<sup>11</sup> en *Lymantria dispar*, se desprenden 3 conclusiones que explican el porqué de los estados intersexuales y de las anomalías en el desarrollo sexual:

1. Todo huevo destinado a producir un individuo de determinado sexo, lleva también dentro de sí la potencialidad necesaria para desarrollar un producto del sexo opuesto.

2. El sexo del "fenotipo" es determinado por la relación cuantitativa entre la concentración de los determinantes masculinos y femeninos.

3. Cuando estas fuerzas están equilibradas, se desarrollará primero un sexo que se detiene en un punto determinado en donde se iniciará el desarrollo del sexo contrario.

En la especie humana, el varón difiere genéticamente de la hembra no tan solo por tener un cromosoma "X" en lugar de dos, sino por llevar también el cromosoma "Y" que la hembra no tiene. Es lógico preguntarse si es la ausencia de un cromosoma "X" o de la presencia de un cromosoma "Y" lo que da la masculinidad. Esta pregunta quedará resuelta si se analizan los siguientes hechos:

1) En *Drosophila melanogaster*, el cromosoma "Y" no tiene determinantes sexuales masculinos. *Drosophilas* con cromosoma "X" y sin "Y", son machos (XO); contrariamente las que poseen 2 cromosomas "X" y 1 cromosoma "Y" (XXY), o aún las que tienen 2 cromosomas "X" y 2 "Y" (XXYY), son hembras.

2) En *Bombyx mori*, el cromosoma "Y" lleva determinantes masculinos y sus portadores son siempre machos.

3) En la especie humana, se han encontrado:

- I. Individuos con 45 cromosomas con fórmula "XO" que son hembras<sup>9</sup>.
- II. Individuos con 47 cromosomas con fórmula "XXY" que son varones<sup>25</sup>.
- III. Individuos con 47 cromosomas con fórmula "XXX" que son hembras<sup>27</sup>.
- IV. Individuos con 48 cromosomas con fórmula "XXXY" que son varones<sup>10</sup>.
- V. Individuos con 49 cromosomas con fórmula "XXXXY" que son varones<sup>13</sup>.
- VI. Individuos con 47 cromosomas con fórmula "XYY" que son varones<sup>16</sup>.

De lo anterior se desprende que en la especie humana, a semejanza de lo que ocurre en *Bombyx mori*, el cromosoma "Y" es el portador de la masculinidad y que su potencia genética es de tal manera alta, que llega a contrarrestar los determinantes femeninos que pueden existir aun en 4 cromosomas "X" y en los autosomas.

SEXO NUCLEAR. En 1949 Barr y Bertram<sup>1</sup> describieron un "satélite nuclear" en las células nerviosas del gato hembra. 4 años más tarde (1953) Moore, Graham y Barr<sup>40</sup>, demostraron que las células de diferentes tejidos de la especie humana, podrían ser "sexadas" por este método. En años sucesivos estos hallazgos fueron confirmados en todo el mundo y la determinación de la "cromatina sexual", como se le llamó al "corpúsculo de Barr", pasó a ser una prueba útil en el diagnóstico de los casos en que se encontraban anomalías del desarrollo sexual.

La diferencia entre la hembra y el varón, sería la existencia en las células de aquella del "corpúsculo de Barr", partícula Feulgen positiva biconvexa que se observa adherida a la cara interna de la membrana nuclear en un alto porcentaje de los núcleos intermitóticos de las células somáticas.

La validez de este hallazgo es relativa; los resultados no concuerdan en todos los casos; en el síndrome de Turner por ejemplo, el "fenotipo" es femenino y en el 80% de los casos, al igual que en los varones, no se encuentra la "cromatina sexual"; contrariamente, en el síndrome de Klinefelter, el "fenotipo" masculino es como la mujer, portador, en un buen número de casos, de "cromatina sexual". Este problema, resultado de la falta de alcance del método para penetrar en la intimidad

misma del núcleo, quedó sin entender por más de un lustro; se aclaró cuando se pudo analizar el "cariotipo".

CARIOTIPO. Gracias al cultivo de tejidos que permite, en un momento dado, tener un buen número de células en división, al conocimiento de que la colchicina detiene las mitosis en metafase y de que el agua o las soluciones hipotónicas de citrato de sodio, al hinchar las células, hacen que se separen y se distribuyan mejor los cromosomas, fué posible todo el adelanto, que en este tipo de estudios se ha alcanzado.

Basados en las comunicaciones originales de Hungerford y col.<sup>22</sup>, Moorhead y col.<sup>41</sup>, Lycette y col.<sup>33</sup> y en nuestro propio trabajo<sup>19</sup>, hemos desarrollado un método<sup>20</sup> que permite hacer en forma rutinaria los estudios cromosómicos, por medio del "cultivo de sangre periférica"; de esta manera hemos estudiado diferentes anomalías y malformaciones congénitas en las que se han sospechado, y a veces se han encontrado aberraciones cromosómicas; por otra parte, hemos podido corroborar los hallazgos de otros autores en relación con algunos de los síndromes clínicos a que nos referiremos posteriormente, cuya verdadera naturaleza se ha podido aclarar al analizar el "cariotipo".

Como ya se dijo antes, el "sexo cromático" y el "fenotipo" no siempre coinciden y es necesario recurrir a los estudios cromosómicos no tan solo para entender esas discrepancias, sino para aclarar las que existen entre "fenotipo" y "cariotipo" pues solo conociendo éste, se podrá deducir el verdadero sexo del sujeto en estudio.

#### ASPECTO CLÍNICO

Las gruesas aberraciones resultantes de las alteraciones que se han mencionado, explican síndromes clínicos y cuadros patológicos, muchos de los cuales tienen una relación más o menos directa con la ginecología. Se han descrito casos de *amenorrea primaria* o de severa oligomenorrea, en los que un estudio clínico y de laboratorio detallado, no encontró la causa y en los que se pudieron descartar definitivamente la tuberculosis genital y alteraciones endócrinas; en dichos casos la explicación se encontró en la existencia de "mosaicos" de tipo "XX/XXX" o en una "delección" en el cromosoma "X".

En el 80% de los casos con "*Síndrome de Klinefelter*", se encuentran alteraciones cromosómicas del tipo "44-XXY" o "mosaicos" de diferentes tipos.

Estos individuos tienen azoospermia u oligospermia de tal manera acentuadas que son prácticamente estériles y por otra parte, puesto que la hialinización de los túbulos es irreversible, el sujeto es refractario a todos los tratamientos.

Cuatro quintas partes de los pacientes con "*Síndrome de Turner*" no tienen cromatina sexual, y el "cariotipo" exhibe una fórmula "44-XO" o "mosaicos" del tipo "XO/XX". Las pacientes con ese tipo de alteración, presentan infantilismo sexual, corta estatura, coartación de la aorta y otras malformaciones somáticas bien conocidas por los clínicos; pero fundamentalmente disgenesia gonadal, por lo cual son estériles.

Los portadores de la trisomía del cromosoma "X" (44-XXX), son mujeres conocidas ahora con el equívoco nombre de "*super-female*" que presentan trastornos menstruales y un grado variable de retraso mental. Algunas son fértiles y contra lo que podría esperarse, tanto los "fenotipos" como los "cariotipos" de su progenie son normales. En otros casos la única manifestación patológica es una *menopausia precoz*<sup>43</sup>.

La ausencia de un cromosoma "X" con fórmula "YO" o la ausencia de un cromosoma somático de los primeros pares, da lugar a un *embrión "no viable"* por la carencia de material genético que supone la falta de estos cromosomas. Esto explica claramente la razón del "aborto genético" resistente a todos los tratamientos y a todos los esfuerzos médicos por conjurarlos.

Aparte de los casos citados, existen todas las modalidades de pseudohermafroditismo y hermafroditismo verdadero con sus consecuencias muchas veces trágicas en el orden social y moral. Hemos dicho anteriormente que el cromosoma "Y" determina la masculinidad. Durante las primeras fechas de la embriogénesis, los genes del cromosoma "Y" orientan a la "gonada primordial" para que origine el testículo. Los testículos a su vez determinan la diferenciación de los genitales externos e internos durante la embriogénesis y posteriormente durante la pubertad, el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios. En aquellos casos en que la "gonada primordial" no existe, el cromosoma "Y" no tendrá substrato para ejercer su acción y el "embrión neutro" pero potencialmente femenino, se desarrollará y dará lugar (caso excepcional) a un "fenotipo" femenino con "cariotipo" de varón<sup>12</sup>.

En otras ocasiones habrá un "fenotipo" femenino con caracteres sexuales secundarios muy cerca de la normalidad pero con ausencia de

útero y con vagina rudimentaria y testículos en la región inguinal. El "cariotipo" "44-XY" demostrará que se trata de un "pseudohermafroditismo masculino" cuya etiología parece ser la presencia de un gene "Mendeliano" transmitido por madres portadoras.

Finalmente el "hermafroditismo verdadero" definido como la presencia de tejido testicular y ovárico en el mismo individuo, resultante muy probable de un "mosaicismo" originado por errores de la meiosis y de la mitosis en la gametogénesis y durante la embriogénesis.

Esta presentación breve y desde luego académica y teórica, por tratarse de una conferencia que ha de desarrollarse en unos cuantos minutos, ha esbozado una serie de casos que encierran un enorme interés para el ginecólogo y en los que para alcanzar el diagnóstico definitivo, son necesarios los *estudios citogenéticos*.

El descubrimiento de "cariotipos" anormales ha aclarado muchas incógnitas y ha permitido una clasificación racional de las anomalías resultantes en el desarrollo sexual. Ha quedado claramente dilucidado que el cromosoma "Y" tiene potentes determinantes masculinos; que los individuos con fórmulas XXY-XXXY-XXXXY tienen testículos y en general que los "cariotipos" anormales son la causa, en la especie humana, de una diferenciación gonadal equivocada.

La base en que descansan las aseveraciones aquí presentadas, es absolutamente firme y está respaldada por la cuidadosa investigación citogenética que actualmente se realiza en todo el mundo.

La aplicación de los "Estudios Citogenéticos" en clínica es indispensable para comprender mejor la etiopatogenia de los estados intersexuales, de todas las anomalías del desarrollo sexual y de problemas que como el "aborto genético" en Gineco-obstetricia, no habían encontrado una clara explicación.

#### REFERENCIAS

1. Barr, M. L. and Bertram, E. C.: *Nature Lond.*, 163, 676 (1949).
2. Bradbury, J. T.: *Am. J. Obst. & Gynec.* 80, 1, 766 (1960).
3. Barno, A.: *Am. J. Obst. & Gynec.* 84, 6, 710 (1962).
4. Bulmer, M. G.: *Lancet I*, 787 (1959).
5. Chapelle, A. de la: *Lancet II*, 7200, 460 (1961).
6. Ferguson-Smith, M. A. and Handmaker, S. D.: *Lancet II*, 7216, 1362 (1961).
7. Ford, C. E. and Hammerton, J. L.: *Lond.*, 178, 1020 (1956).
8. Ford, C. E.: *Lancet I*, 709 (1959).
9. Ford, C. E., Jones, K. W., Polani, P. E., de Almeida, J. C. and Briggs, J. H.: *Lancet I*, 711 (1959).



10. Ford, C. E., Polani, P. E., Briggs, J. H. and Bishop, P. M. F.: *Nature Lond.*, 183, 1030 (1959).
11. Mencionado por Ford, C. E.: *Am. J. Obst. & Gynec.* 82, 1154 (1961).
12. Ford, C. E.: *Acta Genet. Med. (Roma)* II/3 (253-260) (1962).
13. Fraccaro, M., Kaijser, K., Lindsten, J.: *Lancet* ii: 899 (1960).
14. Fraccaro, M.: *Acta Endocr.* 36, 1, 98 (1961).
15. Fraccaro, M. et. al.: *Lancet* I, 7228, 536 (1962).
16. Fraccaro, M., Taylor, A. I., Bodian, M. and Newns, C. H.: *Cytogenetics* 1/2 (104-112) (1962).
17. Fraser, J.: *Lancet* II, 7211, 1064 (1961).
18. Gold, E. R., *Lancet* I, 1283 (1959).
19. González Ramos, M. y col.: *Ginec. y Obst. de Méx.* XVII 211, 223 (1962).
20. González Ramos, M., y Deleon, I.: *En prensa Rev. Mex. de Ginec. y Obst.*
21. Grouchy, J. de: *Lancet* II, 7205, 77 (1961).
22. Hungerford, D. A. y col.: *Amerc, J. Hum. Genet.* 11, 215 (1959).
23. Hungerford, D. F.: *Lancet* II, 98 (1959).
24. Hughes, D. T. et al: *Lancet* II, 7260, 836 (1962).
25. Jacobs, P. A. and Strong, J. A.: *Nature, Lond.* 183, 302 (1959).
26. Jacobs, P. A., Baikie, A. G., Court Brown, W. M. and Strong, J. A.: *Lancet* I, 710 (1959a).
27. Jacobs, P. A., Baikie, A. G., Court Brown, W. M., Mac Gregor, T. N., Maclean, N. and Harnden, D. G.: *Lancet* 2, 423 (1959b).
28. Jacobs, P. A., Baikie, A. G., Court Brown, W. M., Harnden, D. G., Mac Gregor, T. Na. and Maclean, N.: *Lancet* 2, 1145 (1959c).
29. Jacobs, P. A., Baikie, A. G., Court Brown, W. M., Forrest, H., Roy, J. R., Stewart, J. S. S. and Lennox, B.: *Lancet* 2, 59 (1959d).
30. Johsen, S. G.: *Acta Endocr. Supplementum* 66, 40 (1962).
31. Lejeune, J., Gautier, M. and Turpin, R. C. R.: *Acad. Sci. París.* 248, 1721 (1956b).
32. Lejeune, J.: *Lancet* I. 885 (1959).
33. Lycette, R. R. y col.: *Lancet* II: 1173 (1962).
34. Kemp, N. H.: *Lancet* II, 7199, 434 (1961).
35. Kaplan, N. M.: *Lancet* II, 7218, 1455 (1961).
36. Mascintyre, N., Neil et al: *Amer, J. Hum. Genet.* 14, 4, 335 (1962).
37. Mercer, R. D. and Ghazar, D.: *Lancet* II. 7259, 784 (1962).
38. Miles, C. P. et. al.: *Lancet* II, 7253, 455 (1962).
39. Mittwoch, U.: *Lancet* II, 7207, 880 (1961).
40. Moore, K. L., Graham, M. A. and Barr, M. L.: *Surg. Gynec. Obst.* 96, 641 (1953).
41. Moorhead, P. S. y col.: *Exp. Cell Research* 20: 613 (1960).
42. Muldal, S. et. al.: *Acta Endocr.* 39, 1. 183 (1962).
43. Penrose, L. S.: *Recent Advances in Human Genet.* J. & A Churchill Ltd. (1961) 46.
44. Raboch, J.: *Acta Endocr.* 36, 3. 404-408 (1961).
45. Richart, R.: *Amer. J. Obst. & Gynec.* 81, 5, 1024 (1961).
46. Salassa, R. M.: *J. Clin. Endocr. & Metabol.* 21, 5, 505 (1961).

47. Schuster, J. and Motulsky, A. G.: *Lancet* I, 7238, 1074 (1962).
48. Shah, P. N.: *J. Clin. Endocr. & Metabol.* 21, 6, 727 (1961).
49. Stewart, J. S. S.: *Lancet* I, 833 (1959).
50. Stewart, J. S. S.: *Lancet* I, 1176 (1959).
51. Tanner, J. M.: *Lancet* II, 141 (1959).
52. Tjio, J. H. and Levan, A.: *Hereditas* 42, 1 (1956).
53. Valberg, L. S.: *Lancet* II, 466 (1959).
54. Waxman, S. M. et al: *Lancet* I, 7221, 161 (1962).