

CONTRIBUCIONES ORIGINALES

## PAPEL DE LOS ANTICUERPOS ANTITIROIDEOS EN LA ETIOLOGIA DE LAS ABERRACIONES CROMOSOMICAS \*

RUBÉN LISKER, † PHILIP J. FIALKOW, §  
CARLOS ZAVALA ¶ y SALVADOR ARMENDARES ||

*En el presente trabajo se revisan los conceptos actuales de las alteraciones cromosómicas, pero se insiste en los aspectos de autoinmunidad. Se realizaron dos estudios para determinar la frecuencia de anticuerpos antitiroideos en niños con síndrome de Down, analizando la sangre de 83 mujeres en el puerperio temprano, y de 136 que habían dado a luz niños con síndrome de Down entre un mes y trece años antes; para valorar los resultados se compararon con los de un grupo testigo en las mismas condiciones con hijos normales.*

*Las diferencias entre ambos grupos no fueron estadísticamente significativas, ya que en el primer estudio se hallaron los anticuerpos antitiroideos en el 12 por ciento de las madres con hijos tarados y en el 9.8 de las testigo; en el segundo estudio las reacciones positivas se hallaron en el 18 por ciento del grupo experimental contra el 11 por ciento del testigo. Tam-*

\* Financiado en parte por el donativo GM 15253 de los institutos nacionales de salud de los Estados Unidos de América.

† Académico numerario. Instituto Nacional de la Nutrición. México.

§ Departamento de Medicina. Veterans Administration Hospital. Seattle, Washington.

¶ Instituto Nacional de la Nutrición. México.

|| Académico numerario. Departamento de Investigación Científica. Centro Médico Nacional. Instituto Mexicano del Seguro Social.

*poco se encontraron diferencias entre dos subgrupos de madres  
añosas y de madres jóvenes, marcando el límite a los 35 años.*

Las alteraciones cromosómicas constitucionales son aparentemente más frecuentes en nuestra especie que en otras.<sup>1</sup> Aproximadamente 33 por ciento de los abortos espontáneos tienen aberraciones cromosómicas<sup>2</sup> y estudios recientes han mostrado que uno de cada 200 recién nacidos vivos tiene alguna alteración cromosómica y que ésta se manifiesta clínicamente al nacimiento en aproximadamente la mitad de los casos.<sup>3</sup> Muchas de estas aberraciones cromosómicas han sido identificadas en los últimos años,<sup>4</sup> quedando sin embargo, dos importantes incógnitas a resolver: a) el mecanismo por el que la alteración cromosómica lleva a la anomalía clínica; y b) la causa de las anomalías cromosómicas. Se conocen cuatro factores importantes en relación con la etiología de las aberraciones cromosómicas: la edad materna avanzada, las radiaciones ionizantes, las infecciones virales y la autoinmunidad. En la presente revisión se discuten brevemente estos cuatro factores y se hace hincapié en la relación que existe entre autoinmunidad tiroidea y las anomalías cromosómicas.

### Edad materna avanzada

El único hecho comprobado que tiene clara relación con la aparición de algunas anomalías cromosómicas es la edad materna avanzada. Desde 1876 Mitchell<sup>5</sup> proporcionó pruebas sobre la relación entre edad materna y la frecuencia del síndrome de Down. Es claro que la relación entre la edad materna avanzada y el síndrome de Down, podría también de-

pende de la edad del padre o del número de embarazos. Sin embargo, Penrose demostró que la edad paterna es intrascendente<sup>6</sup> y que el efecto de la edad materna avanzada es independiente de los partos.<sup>7</sup> La incidencia relativa de recién nacidos con síndrome de Down varía de acuerdo a la edad materna de manera característica: de alrededor de uno en cada 2 000 recién nacidos vivos de madres entre los 20 y los 30 años, hasta uno en 40 en las de más de 45 años.<sup>8, 9</sup> Como la gran mayoría de los casos de síndrome de Down son resultado de la falta de disyunción cromosómica durante la ovogénesis, se ha postulado la hipótesis de que el efecto de la edad materna puede explicarse por procesos degenerativos de los ovocitos. En efecto, se ha estudiado que la mujer tiene al nacimiento 400 000 ovocitos en la fase de dictiotene de la primera división meiótica y que sólo 0.1 por ciento (alrededor de 400) maduran en el lapso comprendido entre la menarquia y la menopausia.<sup>10</sup> Algunos autores<sup>1</sup> piensan que las condiciones que conducen a las trisomías se originan quizá aún antes de que la madre misma haya nacido, o sea cuando se forman los quiasmas en las células germinales fetales. Los quiasmas son los entrecruzamientos de los cromosomas homólogos que ocurren en la profase de la primera división meiótica de las células germinales. Existe cierta evidencia de que el número de quiasmas en ciertos ovocitos está disminuido y de que este fenómeno puede traducirse en desbalance cromosómico por falta de disyunción.<sup>11</sup> Algunos agentes externos pueden influenciar la

disyunción cromosómica al perturbar sus asociaciones durante el dictiotene.

Por otra parte German<sup>11</sup> ha propuesto, como causa de la falta de disyunción cromosómica, la fertilización tardía del óvulo, es decir cuando éste ya ha sufrido cambios de sobremaduración. Al aumentar la edad de los cónyuges disminuye la frecuencia de las relaciones sexuales favoreciéndose así la fertilización tardía del óvulo lo que podría constituir otro factor importante en la relación observada entre edad materna avanzada y mayor frecuencia del síndrome de Down.

El efecto de la edad materna avanzada también se ha encontrado en el síndrome de Klinefelter<sup>13</sup> y, en las trisomías E y D.<sup>14</sup>

### Radiaciones ionizantes

El efecto de las radiaciones sobre la disyunción de los cromosomas se ha estudiado en varias especies. En ratones se ha observado aumento de la frecuencia de embriones trisómicos en animales irradiados antes de la implantación del huevo.<sup>15</sup> Uchida y col. en el humano,<sup>16</sup> compararon los productos de 972 madres expuestas a radiación X abdominal previa al embarazo con otras tantas madres testigo, encontrando un aumento significativo de niños con trisomía entre los hijos del primer grupo de mujeres (11 vs 1 casos). Estos estudios fueron corroborados por Alberman y col.,<sup>17</sup> quienes estudiaron 465 madres de niños con síndrome de Down y las compararon con el mismo número de madres de niños con alguna otra malformación congénita seria y encontraron un aumento significativo en la exposición a radiación de las madres problema, en especial en las madres añosas. Estos mismos autores<sup>18</sup> hallaron antecedentes de

irradiación con mayor frecuencia en 845 mujeres con abortos espontáneos que en un grupo testigo. La diferencia es más manifiesta si se considera sólo a las madres de aquellos abortos con aberraciones cromosómicas.

### Infecciones

Se ha sugerido que las infecciones virales pueden ser causa de aberraciones cromosómicas. Stoller y Coleman<sup>19</sup> encontraron que la frecuencia del síndrome de Down en Australia era mayor en ciertos años que en otros, coincidiendo con epidemias de hepatitis viral nueve meses antes. En la misma población se encontró mayor frecuencia de síndrome de Down en zonas urbanas que en zonas rurales, sugiriendo relación entre la infección y la falta de disyunción cromosómica. En el mismo sentido se pueden interpretar los resultados de Robinson y Puck<sup>20</sup> quienes estudiaron los corpúsculos de Barr de 6 900 recién nacidos provenientes de dos hospitales, uno privado y otro de caridad, en Denver, Colorado, de diciembre de 1962 a abril de 1966 y encontraron 12 niños con aberraciones de los cromosomas sexuales, de los cuales once nacieron en el hospital de caridad. Además, estos once niños nacieron entre los meses de abril a octubre. Los resultados de estos estudios<sup>19</sup> no han sido confirmados por otros autores<sup>21-22</sup> por lo que hay que considerar que por ahora, la asociación entre infección y anomalía cromosómica no está totalmente comprobada.

### Autoanticuerpos antitiroideos

Algunos autores, encabezados por Fialkow,<sup>23</sup> han resaltado la importancia de los

fenómenos inmunológicos, especialmente de las enfermedades autoinmunes, en la etiología de las aberraciones cromosómicas. Entre las más estudiadas en este sentido están las de la glándula tiroides, como la tiroiditis de Hashimoto y la enfermedad de Graves. Desde 1946, cuando Benda<sup>24</sup> describió un caso de síndrome de Down con tiroiditis de Hashimoto, se han descrito en la literatura numerosos ejemplos de asociación entre enfermedades tiroideas autoinmunes y aberraciones cromosómicas.<sup>25</sup> Así mismo la frecuencia de autoanticuerpos antitiroideos en pacientes con disgenesia gonadal 45, X y/o con síndrome de Down está significativamente aumentada.<sup>25</sup> Todo lo anterior motivó la búsqueda de autoanticuerpos antitiroideos en los padres, madres y hermanos de pacientes con síndrome de Down, con el objeto de averiguar las posibles relaciones entre la autoinmunidad y la falta de disyunción cromosómica en las células germinales de los progenitores. El estudio más extenso al respecto es de Fialkow<sup>20</sup> quien estudió 483 familias de sujetos con síndrome de Down. El 28 por ciento de las madres de esos individuos con síndrome de Down tenían anticuerpos antitiroideos y sólo el 16 por ciento de un grupo de madres testigo ( $p > 0.001$ , con una prueba de  $X^2$ ). Estas diferencias eran más marcadas a menor edad de la madre. En efecto en el grupo de madres de 16 a 32 años las cifras fueron 27 por ciento y 7 por ciento respectivamente en el grupo experimental y en el testigo. Así mismo, se encontraron diferencias significativas al comparar la frecuencia de reacciones positivas en los hermanos de los pacientes con síndrome de Down con los testigo de la misma edad y sexo (11 por ciento vs 5 por ciento). La frecuencia

de positividad no se encontró aumentada en los padres de los pacientes. El aumento en la frecuencia de autoanticuerpos en las madres de niños con síndrome de Down también ha sido demostrada por otros investigadores<sup>27-32</sup> aun cuando hay cierta controversia al respecto.<sup>32-35</sup>

Todos estos estudios han sido retrospectivos, es decir las madres han sido investigadas meses y hasta años después del nacimiento del hijo con síndrome de Down. En México hemos realizado dos estudios para determinar la frecuencia de autoanticuerpos antitiroideos en madres de niños con síndrome de Down. El primer estudio consistió en el análisis de la sangre de 83 mujeres en el puerperio inmediato del nacimiento del hijo con síndrome de Down. En el segundo, se estudiaron 136 mujeres cuyos hijos con síndrome de Down tenían entre un mes y 13 años de edad. En ambos estudios el grupo testigo estuvo formado por madres de niños sin síndrome de Down y de igual edad, partos, clase socioeconómica, y que provenían del mismo hospital y tipo de servicio (sala de maternidad en el primer caso y consulta externa de genética en el segundo).

Los sueros para la determinación de autoanticuerpos antitiroideos se obtuvieron por separación de muestras de sangre venosa y se mantuvieron congelados hasta que se enviaron a Seattle, Washington, donde se realizaron los estudios de laboratorio. Se usaron dos técnicas para identificar los autoanticuerpos:<sup>20</sup> a) hemaglutinación de glóbulos rojos tratados con ácido tánico para identificar anticuerpos antitiroglobulina (considerándose positivos aquellos sueros con título superior a 1:9) y b) inmunofluorescencia indirecta de Coons para detectar anticuerpos anti-

micromosomales (considerándose positivos aquellos sueros con títulos superiores a 1/10). Las personas que realizaron las pruebas de laboratorio desconocían qué sueros correspondían al grupo experimental y cuáles al testigo. Se consideraron como positivos a los individuos cuyo suero fue positivo en cualquiera de las dos pruebas. Para comparar los resultados se hicieron pruebas estadísticas de  $X^2$ . En el primer estudio se observó que el 12 por ciento de las madres de niños con síndrome de Down tenían anticuerpos anti-tiroideos comparadas con 9.8 por ciento en las madres testigo ( $0.1 > p > 0.05$ ) y, en el segundo estudio, el porcentaje de reacciones positivas fue de 18.3 en el grupo experimental y de 11 en el grupo testigo ( $p > 0.05$ ). Tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas al analizar ambos estudios separándolos en dos subgrupos: madres jóvenes y madres añosas, con límite de edad a los 35 años. Si se juntan ambos grupos experimentales, la frecuencia global de autoanticuerpos anti-tiroideos en las madres mayores de 35 años es de 15.9 por ciento contra 10.4 por ciento del grupo testigo ( $0.1 > p > 0.05$ ) siendo la diferencia mayor, pero no significativa en las 129 mujeres menores de 35 años, en las que se observó 15.5 por ciento de positividad en el grupo experimental contra 9.5 por ciento en el testigo ( $0.1 > p > 0.05$ ). Las diferencias encontradas en nuestros estudios aunque en ningún caso fueron estadísticamente significativas, están en la misma dirección que lo descrito por Fialkow.

Un dato colateral de estos estudios, es que al parecer esta es la primera vez que se publican datos sobre la prevalencia de autoanticuerpos anti-tiroideos en una población mexicana. Los resultados obteni-

dos en las madres testigo del segundo grupo estudiado en el presente trabajo pueden ser comparados con los de Fialkow<sup>26</sup> ya que en ambos estudios las titulaciones de autoanticuerpos anti-tiroideos fueron realizadas por el mismo personal en el mismo laboratorio y con las mismas técnicas. En las 143 mujeres menores de 35 años hubo 7.3 por ciento positivas contra 9.0 por ciento del grupo de Seattle y en las 105 madres testigo de 35 años o mayores encontramos 13.6 por ciento de positividad contra 19.4 por ciento de Fialkow. En general las cifras encontradas en nuestro material son inferiores a las por él descritas pero las diferencias no son estadísticamente significativas ( $X^2 = 1.5$ ;  $p > 0.20$ ). En las madres del grupo testigo en que la sangre se obtuvo durante el puerperio la prevalencia de autoanticuerpos anti-tiroideos fue un tanto menor, lo que seguramente se explica por el hecho conocido de que durante el tercer trimestre del embarazo disminuye la positividad de autoanticuerpos tiroideos<sup>26</sup> para alcanzar los valores previos cuatro meses después del parto.

Si se acepta que es probablemente cierto que las madres con hijos con síndrome de Down tienen una mayor frecuencia de autoinmunidad tiroidea, se plantean varias preguntas: entre ellas si la presencia de autoanticuerpos anti-tiroideos antecede al nacimiento del hijo con síndrome de Down. Esta pregunta únicamente podría contestarse por medio de un estudio prospectivo en el que se estudiaran a las futuras madres antes del nacimiento de un hijo con síndrome de Down, un estudio muy difícil de realizar, habiendo nosotros fracasado en ello después de varios años de intentarlo con diversos métodos.

## AGRADECIMIENTO

Los autores agradecen muy cumplidamente la valiosa ayuda prestada por el doctor Javier Soberón Acevedo durante una fase del presente estudio.

## REFERENCIAS

- Edwards, R. G.: *Advances in reproductive biology and their implication for studies on human congenital defects*. En: *Birth defects*. Motulsky, A. G. y Lenz, W. (Ed.). Excerpta Médica, Amsterdam, 1974.
- Stern, C.: *Principles of human genetics*. 3a. ed. Freeman, San Francisco, 1973.
- Ratcliffe, S. G. y Keay, A. J.: *Chromosome studies on 11 000 newborn infants*. Arch. Dis. Child. 48:407, 1973.
- Jacobs, P. A.; Price, W. H. y Law, P.: *Human population cytogenetic*. Baltimore, Williams & Wilkins Co., 1970.
- Mitchell, A.: *Notes on kalmuck idiocy*. J. Ment. Sci. 98:174, 1876.
- Penrose, L. S.: *On interaction of hereditary and environment in the study of human genetics, with special reference to mongolian imbecility*. J. Genet. 25:407, 1932.
- Penrose, L. S.: *A method of separating the relative aetiological effect of birth order and maternal age, with special reference to mongolian imbecility*. Ann. Eugenics, Londres. 6:108, 1934.
- Penrose, L. S. y Smith, G. F.: *Down's anomaly*. J. & A. Churchill, Londres, 1966.
- Armendares, S.: *Algunos aspectos epidemiológicos del síndrome de Down*. GAC. MÉD. Méx. 100:390, 1970.
- Richards, B. W.: *Mongols and their mothers*. Brit. J. Psychiat. 122:1, 1973.
- Luthardt, F. W.; Palmer, C. G. y Yu, P. L.: *Cytogenetics*. Cell. Genet. 12:68, 1973.
- German, J.: *Mongolism, delayed fertilization and human sexual behaviour*. Nature. 217: 516, 1968.
- Nielsen, J.: *Klinefelter's syndrome and the XXY syndrome*. Munksgaard, Copenhagen, 1969.
- Smith, D. W.: *Autosomal abnormalities*. Amer. J. Obstet. Gynec. 90:1055, 1964.
- Yamamoto, M.; Shimada, T.; Endo, A. y Watanabe, G. E.: *Nature New Biol.* 204:206, 1973.
- Uchida, I. A.; Holunga, R. y Lawler, C.: *Maternal radiation and chromosomal aberrations*. Lancet. 2:1045, 1968.
- Alberman, E.; Polani, P. E.; Fraser Roberts, J. A.; Spicer, C. C.; Elliott, M. y Armstrong, E.: *Prenatal exposure to irradiation and Down's syndrome*. Ann. Hum. Genet. 36: 195, 1972.
- Alberman, E.; Polani, P. E.; Fraser Roberts, J. A.; Spicer, C. C.; Elliott, M.; Armstrong, E. y Dhadiyal, R. K.: *Prenatal x-irradiation and chromosomal constitution in their spontaneously aborted fetuses*. Ann. Hum. Genet. 36:185, 1972.
- Stoller, A. y Collmann, R. D.: *Virus aetiology for Down's syndrome (mongolism)*. Lancet. 2:903, 1965.
- Robinson, A. y Puck, T. T.: *Studies on chromosomal nondisjunction in man II*. Amer. J. Hum. Genet. 19:113, 1967.
- Stark, C. R. y Fraumeni, J. P.: *Viral hepatitis & Down's syndrome*. Lancet. 1:1036, 1966.
- Leck, I.: *Incidence and epidemicity of Down's syndrome*. Lancet. 2:427, 1966.
- Fialkow, P. J.: *Autoimmunity and chromosomal aberrations*. Amer. J. Hum. Genet. 18: 93, 1966.
- Benda, C. E.: *Prenatal maternal factors in pregnancy*. J. Amer. Med. Assoc. 139:979, 1949.
- Fialkow, P. J.: *Genetic aspects of autoimmunity*. En: *Progress in medical genetics*. Steinberg, A. G. y Bearn, A. G. (Eds.). Grune & Stratton, Nueva York, 1969.
- Fialkow, P. J.: *Thyroid autoimmunity and Down's syndrome*. Ann. N. Y. Acad. Sci. 171:500, 1970.
- Burgio, G.; Severi, F.; Rossoni, R. y Vaccaro, R.: *Autoantibodies in Down's syndrome*. Lancet. 1:497, 1966.
- Dallaire, L. y Flynn, D.: *Frequency of antibodies to thyroglobulin in relation to gravidity and to Down's syndrome*. Canad. Med. Ass. J. 97:209, 1967.
- Engelberth, O.; Jezková, Z.; Beliková, H. y Kucera, J.: *Autoantibodies in Down's disease*. Shorn, Léč. 69:232, 1967.
- Vanhaelst, L.; Hayez, F.; Bonnyns, M. y Bastenica, P.: *Thyroid pathology and chromosomal disorders*. Ann. d'Endocrinol. 30:659, 1969.
- Vaccaro, R.; Rossoni, R. y Alestra, P.: *Further research into the incidence of autoimmune disorders in patients with Down's syndrome and their parents*. Minerva Pediat. 21: 1175, 1969.
- Kaplan, A. y Zsako, S.: *Biological variables associated with mothers of children affected with the G-trisomy syndrome (Down's syndrome)*. Amer. J. Ment. Defic. 74:744, 1970.
- Wern, P.; Evans, D.; Vetter, J. y Chew, A.: *Autoimmune antibodies in mongol families*. Lancet. 2:186, 1967.
- Charvat, J. y Engelberth, O.: *Chromosomal aberrations and autoimmunity*. Polarch. Med. Wewnet. 46:409, 1971.
- McDonald, A.: *Thyroid disease and other maternal factors in mongolism*. Canad. Med. Ass. J. 106:1085, 1972.
- Parker, R. y Bierwaltes, W.: *Thyroid antibodies during pregnancy and in the newborn*. J. Clin. Endoc. Metab. 21:729, 1961.