

Caso clínico



Vol. 3, Núm. 4
Octubre-Diciembre 2014
pp 185-189

Hallazgo de «mosaicismo dinámico» en una paciente femenina con cromosoma 18 en anillo

Mónica Díaz García,* Ma. Teresa Bautista Tirado,*
Silvia María del Carmen Arenas Díaz,* Norberto Leyva García*

* Laboratorio de Medicina
Genómica, Centro Nacional
de Investigación y Atención
a Quemados. Instituto Na-
cional de Rehabilitación.

Dirección para correspondencia:
Dr. Norberto Leyva García
Laboratorio de Medicina
Genómica 6° piso, CENIAQ,
Instituto Nacional de Rehabilitación.
Av. México-Xochimilco
Núm. 289,
Col. Arenal de Guadalupe,
14389, Del. Tlalpan, México, D.F.
Teléfono: +52 (55) 5999-1000,
ext. 14703
E-mail: nleyva@inr.gob.mx

Recibido: 20 de agosto de 2014.
Aceptado: 15 de octubre de 2014.

Este artículo puede ser consultado
en versión completa en:
<http://www.medigraphic.com/rid>

Palabras clave: Cromosoma 18
en anillo, mosaico cromosoma
18 en anillo, dismorfismos,
retraso mental.

Key words: Ring chromosome
18, ring chromosome
18 mosaicism, dysmorphisms,
mental retardation.

Resumen

El cromosoma 18 en anillo [r(18)] es un rearrreglo de tipo estructural que se forma cuando ambos extremos de los brazos del cromosoma se rompen y los segmentos distales se fusionan formando un anillo. Los pacientes con [r(18)] pueden mostrar características del síndrome de deleción 18q o deleción 18p, dependiendo del tamaño de las regiones deletadas. Por tanto, el fenotipo dependerá del tamaño del cromosoma en anillo. En este trabajo se presenta el análisis clínico y el estudio citogenético de una paciente con mosaicismo dinámico de un cromosoma 18 en anillo.

Abstract

Ring 18 chromosome or [r(18)] is a structural re-arrangement when become broken its both ends and become fused to form a ring. Patients who have [r(18)] may develop such an 18q or 18p deletion syndrome depending on the size of deleted regions. So phenotype will depend at last on the magnitude of reduction in the r(18) chromosome. This paper presents the clinical analysis and cytogenetic study of a patient with dynamic mosaicism ring chromosome 18.

Introducción

El cromosoma en anillo es un rearrreglo de tipo estructural que se forma cuando ambos extremos de los brazos del cromosoma se rompen y los segmentos distales se fusionan formando un anillo. Aunque es raro, los cromosomas en anillo se han observado en todos los cromosomas humanos. Cuando el cromosoma en anillo sustituye a uno normal, que resulta en una monosomía parcial, el fenotipo a menudo se superpone

con lo observado en las deleciones ocurridas en los mismos cromosomas.¹

Las anomalías cromosómicas estructurales que afectan al cromosoma 18 son: deleción del brazo corto [del(18p)], del brazo largo [del(18q)] y el cromosoma en anillo [r(18)], y se presentan con una incidencia de 1/40,000 nacidos vivos.² El cambio fenotípico observado en los pacientes con r(18) es variable, dependiendo del tamaño de las regiones 18p y 18q eliminadas. Los r(18), con frecuencia, muestran un fenotipo clínico

de síndrome de del (18q) (OMIM # 601808)³ que se caracteriza por malformaciones congénitas: microcefalia, talla baja, atresia de pabellones auriculares, deformidades del pie, problemas inmunológicos, retraso mental, hipotonía y desmielinización. Con menos frecuencia, los pacientes con r(18) comparten fenotipo con la del (18p) (OMIM # 146390)³ que se caracteriza por signos dismórficos que pueden incluir: microcefalia, talla baja, problemas inmunológicos, anomalías esqueléticas, grados variables de retraso mental con problemas del lenguaje, trastornos del comportamiento, malformaciones cerebrales y, en ocasiones, alopecia y distonía.⁴

El r(18) es una condición relativamente frecuente entre los cromosomas en anillo. El primero en reportar un caso fue Gropp⁵ en 1964 y hasta la fecha se han reportado aproximadamente 100 casos.⁶ Sin embargo, sólo existen alrededor de nueve reportes de r(18) en mosaico, aislado o asociado con otras alteraciones cromosómicas.⁴

Caso clínico

Se trata de una paciente femenina de siete años de edad, enviada a la Consulta de Genética por talla baja y retraso de lenguaje. Producto de la primera gestación, de padres sanos, no consanguíneos. La madre de 15 años de edad cursó el embarazo con control prenatal a partir del tercer mes de gestación. La paciente se obtuvo por cesárea a las 38 SDG, por presentación pélvica, bloqueo epidural, lloró y respiró al nacer. Peso al nacimiento de 2,800 g, tuvo una talla de 48 cm y Apgar de 8/9. Permaneció dos días en incubadora por probable hipotermia, dada de alta como niña sana.

En el árbol genealógico no se observaron datos de importancia. Al momento de la evaluación, la paciente tenía siete años, talla de 99.5 cm (< p-3), peso de 13.200 kg (< p-3), PC 46 cm (< p-3), retraso mental y fenotipo caracterizado por microcefalia, cabello con adecuada línea de implantación anterior y posterior. Facies dismórfica; cara redonda, frente estrecha, cejas arqueadas y pobladas, fisuras palpebrales horizontales, epicanto bilateral, telecanto, nariz con puente nasal deprimido, punta bulbosa, narinas antevertidas, columela delgada, *filtrum* corto, labios delgados con comisuras labiales horizontales, mala posición dental con diastema, paladar íntegro e hipoplasia medio facial (Figura 1). Microtia grado I bilateral, hélix hiperplegado, los dos tercios superiores y el inferior hipoplásico y concha prominente (Figura 2). Cuello corto cilíndrico con arcos en movimiento completo. Tórax íntegro a la

auscultación: ruidos cardíacos, con soplo holosistólico 5/6. Extremidades superiores sin alteraciones, en las inferiores presenta pie en mecedora del lado derecho, el izquierdo ligeramente cavo; a la exploración articular se asigna una puntuación de ocho de acuerdo a criterios de Brighton. Genitales con hipoplasia de clítoris. Alteraciones del lenguaje, coeficiente intelectual ejecutivo de 64.



Figura 1. Paciente de siete años de edad. Facies dismórficas.



Figura 2. Obsérvese la microtia bilateral, el hélix hiperplegado dos tercios superior y el inferior hipoplásico, y concha prominente.

Estudio citogenético: Para realizarlo, se informó y pidió autorización a la mamá a través de la carta de consentimiento informado. El estudio cromosómico se realizó en linfocitos de sangre periférica por la técnica de bandas GTG, con una resolución de 400-550 bandas. Se analizaron 100 metafases en un microscopio óptico Carl Zeiss Imager a un aumento de 100X con el Software IKAROS de Metasystems y el resultado determinó un cariotipo en mosaico:⁸ **mos 46,XX,r(18)(p11.2q23)[54]/45,XX,-18[7]/46,XX,dic r(18;18)(p11.2q23::p11.2q23)[2]/46,XX[37]**. Se observaron cuatro líneas celulares con un número modal de 45 y 46 cromosomas. En cuanto a las alteraciones estructurales en metafase con 46 cromosomas se observó un cromosoma del par 18 en anillo (*Figura 3*) y en dos metafases un cromosoma 18 en anillo doble (*Figura 4*).

Para corroborar que el cromosoma en anillo correspondía al par 18 se realizó técnica de hibridación *in situ*

por fluorescencia (FISH), utilizándose una sonda CEP 18 para el locus (D18Z1) espectro azul marca Multivision PB lote 406223. Se analizaron 300 núcleos y 15 metafases con un microscopio Carl Zeiss Imager de fluorescencia con filtros para triple banda a un aumento de 100X y software ISIS de Metasystems y se observó un cromosoma 18 en anillo. El resultado fue:² **nuc ish(D18Z1x2) [175/300]. ish(D18Z1x2) [11/11]** (*Figura 5*).

Discusión

Entre las alteraciones cromosómicas estructurales, el cromosoma en anillo es una de las más raras, determinada por una frecuencia global de 1/30,000 a 1/60,000.⁸ La mayoría de los casos son *de novo* y sólo el 1.0% de todos los cromosomas en anillo se heredan.⁸ Se ha demostrado que el 90% de los casos son de origen materno.⁸ Existen reportes don-

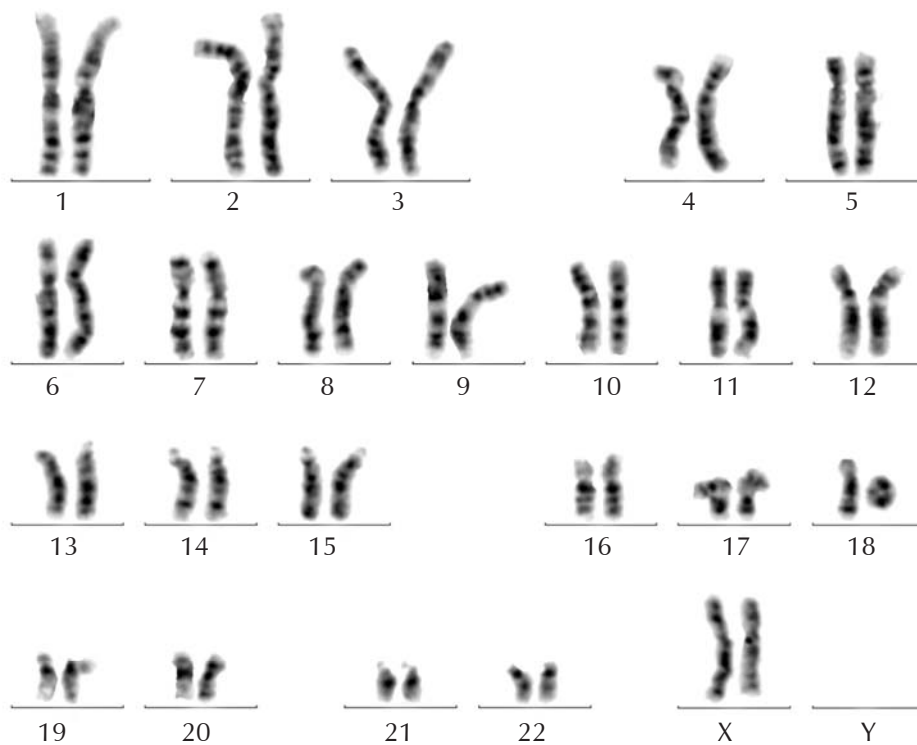


Figura 3.

Cariotipo con bandas GTG con un cromosoma 18 en anillo.

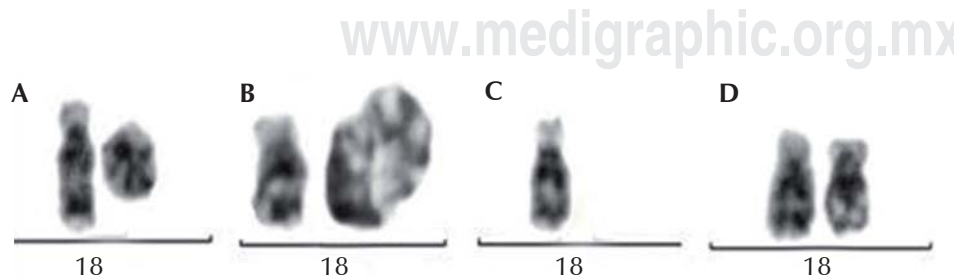


Figura 4.

Cariotipos parciales del propósito que muestran: **A.** r(18), **B.** dic r(18), **C.** monosomía 18 y **D.** par 18.

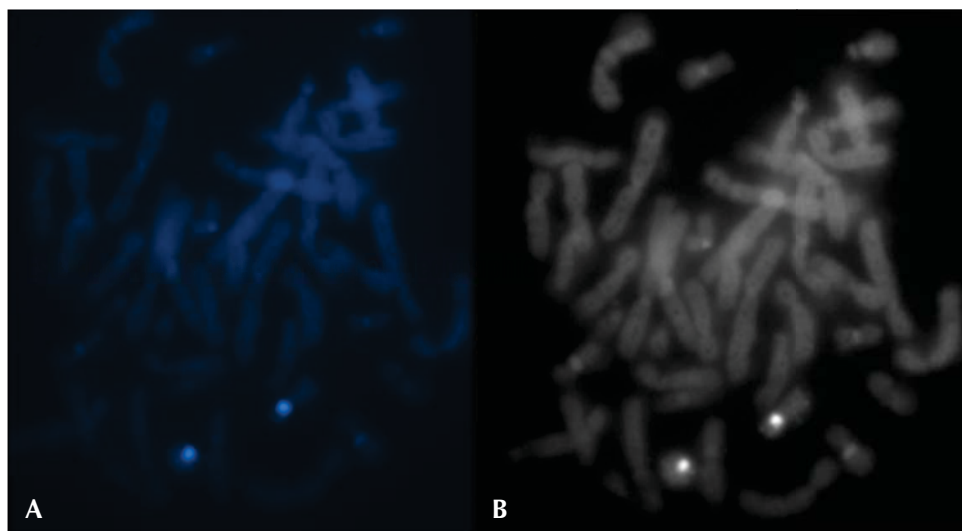


Figura 5.

Técnica de hibridación «*in situ*» por fluorescencia donde se muestra la misma mitosis del locus (D18Z1).

A. Espectro azul. **B.** En blanco-negro con cromosoma 18 en anillo. **Imagen en color en:** www.medigraphic.com/rid

de se postula que en los varones la presencia de un cromosoma en anillo bloquea la espermatogénesis causando infertilidad.⁸ En el cromosoma en anillo, la severidad del fenotipo depende de factores como la longitud del cromosoma, cantidad de eucromatina deletada, inestabilidad del anillo, presencia de líneas monosómicas, líneas aneuploides secundarias y la tasa de mosaicismo,^{9,10} aunque si la pérdida de ADN es escasa, puede no haber síntomas evidentes.

La paciente muestra una significativa discapacidad mental y retraso de crecimiento. Se ha reportado que todas las portadoras de un autosoma en anillo muestran una condición especial llamada «síndrome del anillo» caracterizado por retraso del crecimiento, pero con un fenotipo pseudonormal, es decir, dismorfias mayores con pocas anomalías menores, independientemente de qué cromosoma autosómico esté involucrado.⁸

Un cromosoma en anillo es una alteración de tipo estructural que, de acuerdo al número de anillos presentes, condiciona dos situaciones: la primera cuando un cromosoma se sustituye por el anillo se genera una delección y monosomía parcial de los genes implicados. La segunda cuando un anillo supernumerario está presente se genera una duplicación y trisomía parcial, dependiendo de la parte del cromosoma implicado en la formación del anillo. Por esta razón, el fenotipo del paciente depende de la presencia de las líneas celulares secundarias y el porcentaje de mosaicismo.¹¹

En pacientes con cromosoma en anillo se pueden presentar anomalías cromosómicas adicionales que ocurren por el intercambio de información entre cromátidas hermanas durante la mitosis, de tal manera que se pueden formar anillos dicéntricos y entrelazados.

Estos cromosomas son inestables y pueden ocasionar la pérdida del cromosoma en anillo y producir células monosómicas que pueden ser compatibles o incompatibles con vida.¹⁰ Por lo tanto, los cromosomas en anillo en las células somáticas de un individuo pueden variar en número y originar un mosaico a través de un proceso llamado «mosaicismo dinámico»; esta variación citogenética depende del tamaño del anillo, la tasa de intercambio de cromátidas hermanas y la viabilidad de las líneas celulares con cromosomas en anillo monosómicas o anormales.^{10,12}

En la paciente del presente caso clínico se observaron características fenotípicas afines con lo reportado en pacientes con síndrome del (18p) y del (18q)³ y, como se observó, un mosaicismo con cuatro líneas celulares se podría inferir inestabilidad cromosómica durante la división celular.

Caba y col. mencionan que el mosaicismo puede ser explicado por la no disyunción mitótica asociada con la inestabilidad del cromosoma en anillo y argumentan que el origen de la anomalía postcigótica es la detección de una línea con monosomía en el caso de cromosomas pequeños anillo/monosomía y la presencia de una línea diploide normal en el caso de los cromosomas ricos en eucromatina (anillo/línea normal).⁸

Conclusión

La presencia del cromosoma en anillo 18 dicéntrico en el cariotipo de la paciente se podría explicar por el intercambio de las cromátidas hermanas del cromosoma en anillo monocéntrico después de la replicación. Cuando se observa un mosaicismo con pérdida del

cromosoma en anillo es porque existe inestabilidad estructural durante la división celular y cuando la anormalidad cromosómica es *de novo* se forma durante la meiosis o divisiones postcigóticas tempranas.

El mosaicismo que involucra tanto anomalías cromosómicas estructurales como numéricas en una sola persona es raro. Por lo tanto, los cromosomas en anillo parecen ser una herramienta importante para la investigación del «mosaicismo dinámico» debido a los acontecimientos que ocurren durante el intercambio de cromátides hermanas en la mitosis.

Es de gran importancia realizar el estudio de cariotipo con las técnicas convencionales, principalmente bandas GTG y corroborarlo con métodos moleculares como la técnica de FISH (hibridación fluorescente *in situ*, por sus siglas en inglés), principalmente en aquellos niños donde se observen malformaciones congénitas menores o discapacidad mental, ya que la finalidad es otorgar un manejo rehabilitatorio oportuno, pronóstico y asesoramiento genético adecuado.

Bibliografía

1. Sripanidkulchai R, Suphakunpinyo S, Jetsrisuparb C, Luengwattanawanich S. Thai girl with ring chromosome 18 (46XX, r18). J Med Assoc Thai. 2006; 89: 878-881.
2. Van der Veken TL, Dieleman JM, Douben H, Van de Brug CJ, Van de Graaf R, Hoogeboom JA et al. Low grade mosaic for a complex supernumerary ring chromosome 18 in an adult patient with multiple congenital anomalies. Mol. Cytogen. 2010; 3: 13.
3. Catalog of human genes and genetic disorders authored and edited by Dr. Victor A. McKusick and his colleagues at Johns Hopkins University and elsewhere. Chromosome 18q deletion syndrome. 2014. Disponible en: <http://omim.org/entry/601808>
4. Lo-Castro A, El-Malhany N, Galasso C, Verrotti A, Nardone AM, Postorivo D et al. *De novo* mosaic ring chromosome 18 in a child with mental retardation, epilepsy and immunological problems. EJMG. 2011; 54: 329-332.
5. Gropp A, Jussen A, Offeringer K. Multiple congenital anomalies associated with a partially ring-shaped chromosome probably derived from chromosome 18 in man. Nature. 1964; 202: 829-830.
6. Spreiz A, Guilherme RS, Castellan C, Green A, Rittinger O, Wellek B et al. Single-nucleotide polymorphism array-based characterization of ring chromosome 18. J Pediatrics 2013; 163: 1174-8
7. Shaffer LG, McGowan-Jordan J, Schmid M, S. ISCN 2013: An International System for Human Cytogenetic Nomenclature. Karger. Basel. 2013.
8. Caba L, Rusu C, Plăiașu 5th, Gug G, Grănescu M, Bujoran C et al. Ring autosomes: some unexpected findings. BJMG. 2012; 15 (2): 35-46.
9. Rossi E, Riegel M, Messa J, Gimelli S, Maraschio P, Ciccone R et al. Duplications in addition to terminal deletions are present in a proportion of ring chromosomes: clues to the mechanisms of formation. J Med Genet. 2008; 45 (3): 147-154.
10. Sodré CP, Guilherme RS, Meloni VF, Brunoni D, Juliano Y, Andrade JA et al. Ring chromosome instability evaluation in six patients with autosomal rings. Genetics and Molecular Research. 2010; 9 (1): 134-143.
11. Miller K, Pabst B, Ritter H, Nürnberg P, Siebert R, Schmidtke J et al. Chromosome 18 replaced by two ring chromosomes of chromosome 18 origin. Hum Genet. 2003; 112(4): 343-347.
12. Şamlı H, Özgöz A, Mutlu Mİ, Hekimler K, Necat Y, İmirzalıoğlu N. A case with mosaic ring chromosome 18. GMJ. 2013; 24: 90-91.
13. Dobos M, Fekete G, Raff R, Schubert R, Szabó J, Halász Z. Ring chromosome 18: Clinical, cytogenetic and molecular genetic studies on four patients. Int J Hum Genet. 2004; 4 (3): 197-200.