

El mosaicismo germinal como posible mecanismo etiológico de la Acondroplasia y el síndrome Saethre-Chotzen. Presentación de dos familias.

Germinal mosaicism as a possible etiologic mechanism of achondroplasia and Saethre-Chotzen syndrome. Presentation of two families.

Haydée Rodríguez Guás,^I Maritza Duquen Labore,^{II} Milton Jijon Arguello.^{III}

Resumen

El avance de las investigaciones en el campo de la Biología Molecular aplicadas al estudio de las enfermedades genéticas logran esclarecer sus bases moleculares y algunos mecanismos de transmisión distintos a los patrones clásicos de herencia mendeliana. El Mosaicismo Germinal constituye uno de esos mecanismos y se considera una de las causas más frecuentes de enfermedades genéticas. Se describieron dos familias, donde se está segregando el gen mutado de la Acondroplasia y el síndrome Saethre-Chotzen. Dada la información clínica y el árbol genealógico confeccionado a partir de la historia familiar, se sospechó el Mosaicismo Germinal como posible mecanismo causal de estas enfermedades, el que representa uno de los pocos reportes en la literatura médica mundial en Acondroplasia y el primero en el síndrome Saethre-Chotzen. En general los patrones no clásicos de herencia mendeliana se deben tener en cuenta para el establecimiento de los riesgos de ocurrencia y recurrencia de algunas enfermedades para el correcto asesoramiento genético a las familias.

Palabras clave: Mosaicismo germinal, discapacidad física motora, discapacidad intelectual, Acondroplasia, síndrome Saethre-Chotzen.

Abstract

The advance of investigations in the field of Molecular Biology applied to the study of genetic diseases has achieved to clarify its molecular bases and some transmission mechanisms different from the classical patterns of the Mendelian inheritance. Germinal mosaicism is one of those mechanisms, considered to be among the most frequent causes of genetic diseases. Two families in which the mutated achondroplasia gene and the Saethre-Chotzen syndrome are being segregated are presented. From the clinical information and the family tree prepared from the family history, Germinal Mosaicism was suspected to be the possible causal mechanism of these diseases. Thus, the present article constitutes one of the few reports in the international medical literature on achondroplasia and the first one on the Saethre-Chotzen syndrome. In general, the non-classic patterns of Mendelian inheritance must be considered to establish the risks of occurrence and recurrence of some diseases, in order to supply the proper genetic counselling to the families

Keywords: Germinal mosaicism, physical disability, intellectual disability, achondroplasia, Saethre-Chotzen syndrome.

^I Doctor en Medicina. Especialista de Primer Grado en Genética Clínica. Hospital General Docente "José Ramón Martínez". Profesor Instructor. Facultad de Ciencias Médicas, La Habana, Cuba. E-mail: haydeerguas@infomed.sld.cu

^{II} Master en Ciencias en Asesoramiento Genético. Doctor en Medicina. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Hospital General Docente "Iván Portuondo", La Habana, Cuba.

^{III} Doctor en Medicina y Cirugía. Especialista en Genética Clínica. Hospital de Niños "Baca Ortiz". Universidad Central, Quito, Ecuador.

Introducción

Las personas con discapacidad representan alrededor del 10 % de la población mundial según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS),¹ por ello su atención va dirigida a mejorar la calidad de vida de las mismas, la integración social de estas y la prevención de la discapacidad. Las enfermedades genéticas y defectos congénitos representan causas importantes de estas discapacidades.

En las últimas décadas se ha logrado alcanzar un vertiginoso desarrollo en las investigaciones del campo de la Biología Molecular. Estos resultados aplicados al estudio del ADN y de las enfermedades genéticas en general, han permitido un mejor conocimiento de sus bases moleculares, de manera que existen algunas entidades patológicas cuyo comportamiento no había sido del todo explicado y se han logrado esclarecer gracias a los actuales avances en la genética.²

En nuestros días hay nuevas percepciones respecto a algunos mecanismos moleculares de transmisión genética que dificultan la interpretación de los patrones de herencia mendeliana, que se denominan interferencias biológicas en la transmisión de simples mutaciones. Entre ellos, el Mosaicismo Germinal (MG), constituye un mecanismo etiológico relacionado con múltiples entidades genéticas que generan discapacidad.²

El MG es la presencia de dos ó más poblaciones genéticamente diferentes en las células germinales. Este fenómeno se debe a mutaciones que aparecen durante el desarrollo precoz de la línea germinal de uno de los progenitores que a su vez originan gametos afectados con un rango de probabilidades que depende del número de generaciones celulares germinales con la mutación.²

El conocimiento de estos mecanismos permite comprender la forma de transmisión de ciertas enfermedades en algunas familias. Este artículo presenta casos con dos síndromes genéticos, en familias diferentes, que evidencian, según las características clínicas y la historia familiar, la existencia MG, evento a tener en cuenta en el asesoramiento genético que se le ofrece a los pacientes y sus familiares en la atención primaria de salud.³

Método

A través de un diseño de investigación descriptivo (reporte de serie de casos), se describen las características clínicas, radiográficas y la historia familiar de los pacientes pertenecientes a dos familias, con el diagnóstico de dos enfermedades genéticas con patrón de herencia autosómico dominante (la Acondroplasia y el síndrome Saethre Chotzen), con el objetivo de analizar la posible existencia del

MG como mecanismo causal de las enfermedades genéticas en las familias presentadas.

Se contó con el consentimiento de los padres y pacientes para la publicación de los resultados y fotos de este estudio. El mismo fue realizado en el contexto del estudio clínico-genético, psicopedagógico y social de las personas con discapacidad, llevado a cabo en la República del Ecuador, entre junio de 2009 y diciembre de 2010, a solicitud del gobierno de ese país.

Presentación de los casos

Los progenitores de los casos afectados no refieren antecedentes patológicos de otras personas que presenten la entidad, ni tampoco existe historia de consanguinidad parental. En el examen físico de los progenitores no se encontraron signos clínicos que hagan sospechar una expresión mínima de la enfermedad.

Familia 1

En la figura 1 se muestran dos hermanos del sexo masculino (18 años y 5 años respectivamente), con discapacidad físico motora, ambos son producto de embarazos que evolucionaron normalmente y parto fisiológico con desarrollo psicomotor normal. Baja talla prenatal e inteligencia normal.

Figura 1. Pacientes III-1 y III-5, hermanos que evidencian los signos clínicos propios de la Acondroplasia.

Paciente III-1



Paciente III-5



Foto tomada y publicada con el consentimiento de los padres y pacientes.

Al examen físico se constataron:

Talla: por debajo del tercer percentil para la edad y el sexo.

Craneofaciales: macro cráneo, puente nasal plano con frente prominente, hipoplasia del tercio medio de la

cara.

Extremidades: cortas, en especial acortamiento del segmento risomélico, limitación a la extensión de los codos, manos cortas en tridente con dedos de longitud similar y falanges proximales y medias cortas.

Columna Vertebral: lordosis lumbar, cifosis dorso lumbar.

Estudios radiográficos:

Rx de Columna Vertebral antero posterior y lateral: Cuerpos vertebrales pequeños, de forma cúbica, estrechamiento progresivo de la distancia interpedicular lumbar.

Rx de pelvis ósea: alas ilíacas pequeñas con escotaduras ciáticas mayores estrechas.

Rx de huesos largos: cortos en especial los húmeros, ensanchamiento metafisario, cuello femoral corto.

Impresión diagnóstica: Acondroplasia.

Familia 2

En la figura 2 se presentan dos hermanas, con 31 y 29 años respectivamente, sexo femenino, con discapacidad intelectual (DI), la historia del embarazo y parto fue normal, se refiere retraso del desarrollo psicomotor en cada una de ellas. Existe el antecedente de alteración del modelamiento craneal desde los primeros meses de edad. El grado de DI en ambos casos es leve.

Figura 2. Pacientes II-4 y II-6, hermanas que expresan el fenotipo compatible con el síndrome Saethre-Chotzen.

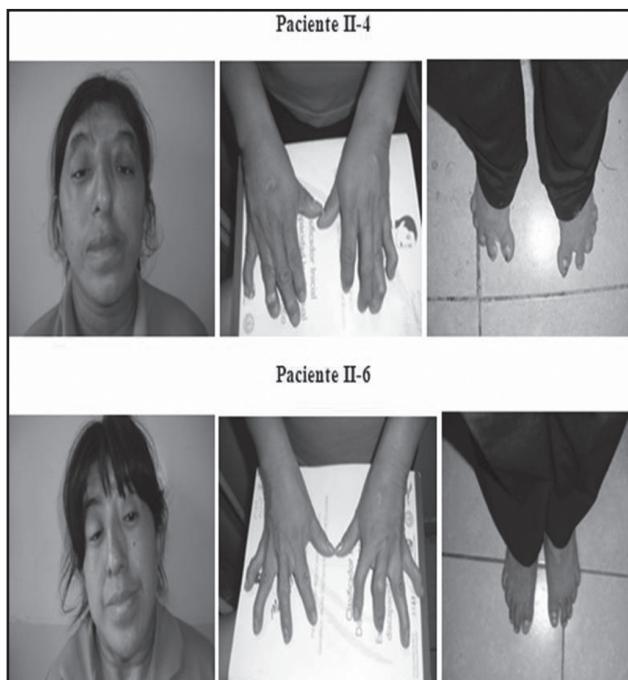


Foto tomada y publicada con el consentimiento de los pacientes.

Al examen físico se constataron:

Talla: percentil normal para la edad y el sexo.

Craneofaciales: braquicefalia con frente plana alta, línea del pelo frontal baja, hipoplasia maxilar con paladar estrecho, asimetría facial con desviación del tabique nasal, hipertelorismo, ptosis palpebral, orejas pequeñas con rotación posterior.

Extremidades:

Paciente II-4: En las extremidades superiores presenta sindactilia membranosa parcial del segundo y tercer dedo de la mano bilateral (intervenida quirúrgicamente), clinodactilia del quinto dedo de la mano, pliegue palmar único y pulgar corto angulado en ambas manos.

Extremidades inferiores: amplia separación entre el primer y segundo dedo de los pies, primer dedo de los pies anchos con deformidad en valgo.

Paciente II-6: se observa en las extremidades superiores clinodactilia del quinto dedo de las manos, pliegue palmar único y pulgar corto angulado bilateral. En las extremidades inferiores: moderada separación entre primer y segundo dedos de los pies, primer dedo de los pies anchos, sindactilia membranosa parcial del tercer y cuarto dedos de los pies.

Estudios radiográficos:

Rx de cráneo anteroposterior y lateral: sinostosis de la sutura coronal.

Rx óseo de manos: hipoplasia de la segunda falange del quinto dedo bilateral.

Rx óseo de pies: *hallux valgus*.

Impresión diagnóstica: Acrocefalosindactilia tipo III o síndrome Saethre-Chotzen.

Discusión

Se presentan los casos de dos familias, en una de las cuales las personas padecen una discapacidad física motora dada por la Acondroplasia; en la otra existen personas con discapacidad intelectual que expresan un fenotipo compatible con la Acrocefalosindactilia tipo III o síndrome Saethre-Chotzen (SSC). Para llegar a estos diagnósticos se tuvieron en cuenta los signos detectados en el examen físico, los resultados de los estudios radiográficos y los datos obtenidos en la historia familiar.

La Acondroplasia es la más común de las displasias esqueléticas, la cual afecta principalmente los huesos tubulares, la columna vertebral y el cráneo. Su frecuencia al nacimiento es de 1:10 000 a 1:30 000.⁴ Es pertinente hacer el diagnóstico diferencial con otros síndromes de baja talla como la Hipocondroplasia, y la Pseudoacondroplasia.

Existen más de 100 síndromes asociados a craneosinostosis, la mayoría con un patrón de herencia autosómico dominante. Los más comunes

afectan también las extremidades, debido a que en algunas ocasiones existe superposición fenotípica, es difícil establecer una delimitación y diferenciarlos entre ellos. El síndrome Saethre-Chotzen es uno de los más frecuentes, fue descrito por los médicos psiquiatras Saethre y Chotzen en los años 1931 y 1932 respectivamente, a los que debe su nombre. Se citan otros síndromes con craneosinostosis también frecuentes que se tienen en cuenta para realizar el diagnóstico diferencial con el SSC.^{5,6}

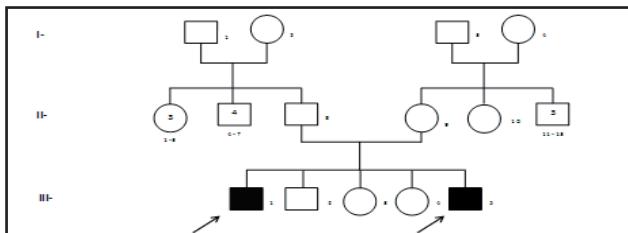
El síndrome Apert, el síndrome Pfeiffer, el síndrome Jackson-Weiss, la Craneosinostosis tipo Muenke y el síndrome Rubinstein Taybi, constituyen las principales enfermedades genéticas, en los que debemos realizar el diagnóstico diferencial.

La Acondroplasia es una enfermedad con herencia autosómica dominante conocida. La mutación G380R afecta el gen FGFR3 con locus 4p16.3, que codifica una proteína llamada receptor 3 del factor de crecimiento de los fibroblastos. Esta proteína es el lugar de acción de un factor de crecimiento principal responsable del alargamiento de los huesos. Cuando el factor de crecimiento no puede actuar correctamente por la ausencia de su receptor, el crecimiento de los huesos en el cartílago de la placa de crecimiento se hace más lento.⁷

El 90 % o más de los casos se deben a una mutación genética nueva que se presenta en las células germinales de padres sanos demostrándose en varios estudios una edad paterna avanzada y que la mutación es exclusiva del alelo paterno. El otro por ciento de los casos se presenta debido a mutaciones heredadas porque uno de los padres padece la enfermedad o por mutaciones resultantes de un mosaicismo germinal.⁷

En el árbol genealógico de la figura 3 se muestra un estudio familiar en el que una pareja fenotípicamente normal, II-8 y II-9, tiene una descendencia con dos de sus cinco hijos de 18 y 3 años de edad, III-1 y III-5, afectados de Acondroplasia. No existen antecedentes de otras personas en la familia con la misma enfermedad.

Figura 3. Árbol genealógico correspondiente a la familia 1, los hermanos III-1 y III-5 con Acondroplasia son hijos de una pareja no consanguínea, saludable sin antecedentes familiares de esta entidad.



La aparición de un primer hijo afectado con este tipo de displasia ósea (individuo III-1) en una pareja de padres no afectados, hace sospechar una nueva mutación con carácter dominante, pero la recurrencia de la enfermedad en otro de sus hijos, el individuo III-5, obliga a pensar que pudiera tratarse de un mosaicismo germinal.² En una misma familia el número de personas que padecen la enfermedad es variable pues está en relación con la proporción de células que se afectan y esto depende del momento de la división de las células sexuales en que ocurre la mutación. En dependencia del gen involucrado y el grado de mosaicismo, el individuo portador de una mutación germinal podrá ser asintomático o presentar signos y síntomas de la enfermedad.³

En 2008, Fryns y colaboradores, describieron una familia con tres hermanos afectados de Acondroplasia que son hijos de padres normales, estos casos hacen sospechar la existencia de un MG.⁸ En el mismo año, Natacci reportó el diagnóstico de Acondroplasia en el primer y tercer hijo de una pareja saludable, no consanguínea, en ellos se identificó una heterocigosis para la mutación en el gen FGFR3. La mutación no fue encontrada en el ADN de los linfocitos de los padres; sin embargo, el análisis de ADN de una muestra de esperma del padre de 37 años de edad mostró la mutación G380R. Los autores establecieron que es este el segundo caso reportado de MG que produce Acondroplasia recurrente en concepciones subsecuentes.^{8,9}

En la familia presentada los padres de los casos con Acondroplasia no manifiestan ningún signo físico de esta entidad y no tiene antecedentes patológicos de la misma en otros miembros de la familia, por tanto existe evidencia clínica a favor del fenómeno de MG que permite la ocurrencia y recurrencia de esta patología en los dos hermanos. Debido a este mecanismo existe un riesgo de recurrencia de 0,2 % en los hermanos de niños acondroplásicos con padres no afectados.⁵

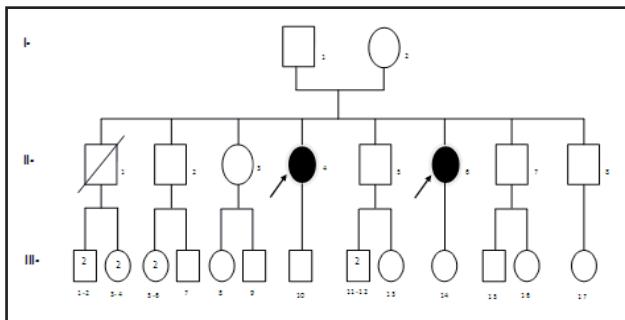
Un síndrome con craneosinostosis: el síndrome Saethre-Chotzen aparece por mutaciones de los genes TWIST1, FGFR2 y FGFR3. Mediante el análisis por PCR de híbridos de células somáticas, el gen TWIST humano fue mapeado en la región 7p22-p21. Las mutaciones encontradas más frecuentes fueron inserciones, mutaciones sin sentido o con sentido erróneo, delecciones y translocaciones. Los genes FGFR2 y FGFR3 fueron mapeados en los cromosomas 10 y 4, respectivamente. La tasa de mutaciones para los tres genes se calcula que corresponde al 68 % en pacientes con SSC.

Al utilizar una combinación de técnicas que incluyen análisis de marcadores de microsatélites, FISH y análisis del *Southern blotting* se ha determinado que una

proporción significativa de casos con el SSC presenta delecciones en el locus 7p21.1 que involucra el gen TWIST y que es causante de la mayoría de los rasgos fenotípicos comunes del síndrome.^{6,10}

En la figura 4, se muestra una pareja no consanguínea (I-1 y I-2), que fue objeto de un examen físico minucioso en el que no se encontraron signos clínicos que hagan sospechar un síndrome de acrocefalosindactilia. No existen en la familia otras personas afectadas. Uno de los embarazos de la pareja resultó ser una hembra (II-4), con un fenotipo compatible con el síndrome Saethre-Chotzen, esta entidad con una expresión variable recurrió en otra hembra II-6, producto de otro de los embarazos subsiguientes, en los dos casos junto a los hallazgos clínicos propios del SSC se presenta discapacidad intelectual leve. Se reporta que los individuos con estas características tienen grandes delecciones en la región del gen TWIST por lo que se sugiere una nueva microdelección o un síndrome de genes contiguos.

Figura 4. Árbol genealógico que corresponde a la familia 2, hermanas II-4 y II-6 con síndrome Saethre-Chotzen, hijas de padres sin signos clínicos mínimos de esta enfermedad, no consanguíneos; sin antecedentes de otra persona afectada con este síndrome en la familia.



En la actualidad no existen reportes previos de

casos de pacientes con diagnóstico de SSC producto de mosaicismo germinal. Sin embargo, en otras craneosinostosis sindrómicas como el síndrome Apert se describen casos cuya etiología está asociada a este mecanismo. Allanson en el año 2008 reportó dos hermanas con este tipo de acrocefalosindactilia nacidas de padres normales no consanguíneos. Los estudios muestran que la probabilidad de paternidad es de 99,3 % lo que parece representar un ejemplo de MG en el síndrome Apert.¹¹

En 1988, Rollnick reportó el primer ejemplo de MG en el síndrome Crouzon en dos hermanos con esta patología, nacidos de padres normales no consanguíneos, con un estudio de paternidad que muestra una probabilidad de paternidad de 99,6%.¹² En 1991, Navarrete *et al.* describieron el MG como causa este síndrome en tres hermanos nacidos de padres normales no consanguíneos.¹³ No existen reportes actuales respecto a este mecanismo en el síndrome Crouzon.

El Mosaicismo Germinal explica la aparición de algunos síndromes con presencia de craneosinostosis en ciertas familias. Dado que el síndrome Saethre-Chotzen también pertenece a este grupo, con un patrón de herencia autosómico dominante y debido a que en esta familia, a partir de padres no afectados sin antecedentes patológicos de familiares con este diagnóstico, aparece la recurrencia de este síndrome en otro de los hijos, la existencia de MG es la posible explicación a la expresión fenotípica del SSC en las dos hermanas estudiadas.

El Mosaicismo Germinal es una de las posibles causas frecuentes de enfermedades genéticas, a pesar de que existen pocos reportes al respecto. Es importante tener presente los patrones no clásicos de herencia mendeliana en general y especialmente el MG para establecer los riesgos de ocurrencia y recurrencia de algunas enfermedades en el transcurso del proceso de asesoramiento genético a pacientes y familiares.

Referencias bibliográficas

1. Instituto Nacional de Estadísticas, Geografía, e Informática (INEGI). Las personas con discapacidad en México. Una visión censal. [en línea] [fecha de acceso 3 de noviembre de 2011]. URL disponible en <http://www.inegi.gob.mx>
2. Lantigua Cruz, A. Interferencias biológicas de la transmisión de simples mutaciones. En: Lantigua Cruz, A. Introducción a la Genética Médica. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2006. p. 118 – 125.
3. Hernández I, Fernández M, León S, García A, Riaño J. Osteogénesis imperfecta: mosaicismo germinal o evidencia de heterogeneidad genética. Presentación de una familia y revisión bibliográfica. Rev Cubana Pediatr. [en línea] 2007 [fecha de acceso 24 junio de 2011]; 79 (3). URL disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ped/v79n3/ped12307.pdf>
4. Castro Á, Gutiérrez A, Rodríguez LF, Pineda T, Velasco H, Arteaga C, et al. Análisis mutacional de la acondroplasia en 20 pacientes colombianos. Rev Fac Med Unal. 2010;58(3):1.

5. Lyons K. SMITH. Osteocondrodisplasias. En: Patrones reconocibles de malformaciones humanas. Madrid: Elsevier España, S.A; 2007. p.398 y 400.
6. Saavedra-Ontiveros MD, Morán-Barroso VF. El genoma humano y las malformaciones craneofaciales. Aspectos clínicos en craneosinostosis. Gac Méd de Méx. 2003;139(3):237.
7. Horton WA. Principales hitos en la investigación sobre Acondroplasia. Am J Med Genet. 2006;140A:166-169.
8. Fryns JP, Kleczkowska A, Verresen H, Berghe H van den. Germinal mosaicism in achondroplasia: a family with e affected siblings of normal parents. Clin Genet International J Genet Molec and Personalized Med. [en línea] 1983 [fecha de acceso 12 de junio de 2010]; 24 (3):156-158. URL disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1399-0004.1983.tb02232.x/abstract>
9. Natacci F, Baffico M, Cavallari U, Bedeschi MF, Mura I, Paffoni A. Germline mosaicism in achondroplasia detected in sperm DNA of the father of three affected sibs. Am J Med Genet A. 2008;146A(6):784-6.
10. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM (TM). Johns Hopkins University, Baltimore, MD. MIM Number: {#101400}; { Fecha de acceso 12 diciembre del 2011}: World Wide Web URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>
11. Allanson JE. Germinal mosaicism in Apert syndrome. Clin Genet. International J Genet Molec and Personalized Medicine. 2008;29(5):429-433.
12. Rollnick BR. Germinal mosaicism in Crouzon syndrome. Clin Genet. 1988; 33(3):145-50.
13. Navarrete C, Peña R, Peñaloza R, Salamanca F. Germinal mosaicism in Crouzon syndrome. A family with three affected siblings of normal parents. Clin Genet. 1991;40(1):29-34.