
PRESENTACIÓN DE CASOS.

Monosomía parcial 6p. A propósito de un caso.

Partial 6p monosomy: a case presentation.

*Deysi Licourt Otero,^I Miladys Orraca Castillo,^{II} Estrella Labrador Rodríguez,^{III}
Prisca Saray Nuñez Millán,^{IV} Ilena Aurora Díaz Hernández.^V*

Resumen

Las alteraciones cromosómicas son una de las principales causas de malformaciones mayores en recién nacidos. La deleción o monosomía parcial del cromosoma 6p es poco frecuente, el grado de severidad de expresión de estas alteraciones tiene gran variabilidad según el cromosoma afectado, la pérdida o ganancia de material genético y el contexto del resto del material hereditario en que se manifieste. La mayoría de estos pacientes tienen retardo del desarrollo y un espectro fenotípico asociado que incluye, alteraciones cráneo faciales, de las extremidades, malformaciones cardiovasculares, del sistema nervioso central, anomalías oculares, auditivas, entre otras. Por la baja frecuencia con la que se presenta esta alteración cromosómica y los escasos pacientes publicados en la literatura, es que se presenta un niño con una monosomía parcial en el cromosoma 6p.

Palabras clave: Monosomía, citogenética, translocación.

Abstract

Chromosomal alterations are one of the main causes of major malformations in newborns. Deletion or partial monosomy of the 6p chromosome is infrequent, but the severity of these alterations is greatly variable, depending on the affected chromosome, the loss or gain of genetic material and the context of the rest of hereditary material in which it is manifested. Most of these patients show a retarded development and an associated phenotypical spectrum that includes craniofacial alterations and limb anomalies, cardiovascular and Central Nervous System malformations, as well as ocular and hearing anomalies. Due to the low frequency this chromosomal alteration occurs and the scarcity of published reports, the case of a child with a partial 6p chromosome monosomy is presented here.

Keywords: Monosomy, cytogenetic, translocation.

^I Especialista de Primer Grado en Genética Clínica. Profesor Asistente. Investigador Agregado. Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Centro Provincial de Genética de Pinar del Río. Cuba. E-mail: deysili@princesa.pri.sld.cu

^{II} Especialista de Segundo Grado en Genética Clínica. Profesor Asistente. Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Centro Provincial de Genética de Pinar del Río. Cuba.

^{III} Máster en Ciencias en Asesoramiento Genético. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Profesor Instructor. Centro Municipal de Genética Médica. Consolación del Sur. Pinar del Río. Cuba.

^{IV} Máster en Ciencias en Asesoramiento Genético. Especialista de Primer Grado en Medicina General Intergral. Profesor Instructor. Centro Municipal de Genética Médica. Consolación del Sur. Pinar del Río. Cuba.

^V Máster en Ciencias en Asesoramiento Genético. Licenciada en Enfermería. Profesor Instructor. Centro Municipal de Genética Médica. Consolación del Sur. Pinar del Río. Cuba.

Introducción

Las anomalías cromosómicas se clasifican en dos grandes grupos: las de tipo numérico o constitucionales, y las de tipo estructural. En las primeras se afecta el número total de cromosomas por pérdida o ganancia de uno o más cromosomas completos. Las alteraciones estructurales afectan la estructura de uno o varios cromosomas y son menos frecuentes que las anteriores. Las técnicas de citogenética actuales permiten la identificación de la mayoría de las aberraciones cromosómicas, tanto estructurales como numéricas y con la citogenética molecular es posible identificar genes responsables de enfermedades específicas. Es una norma que el estudio citogenético debe hacerse a todo recién nacido (RN) que presente dos o más defectos estructurales mayores, a aquéllos que tengan varios defectos o alteraciones morfológicas menores, a los presenten sexo ambiguo y a aquéllos que fallecen en el período perinatal sin diagnóstico o causa conocida.¹

Al encontrar alteraciones estructurales cromosómicas en el RN, es necesario estudiar también a los padres en busca de portadores de translocaciones balanceadas y así poder dar un asesoramiento genético adecuado; la mayoría de los pacientes con anomalías cromosómicas presentan al nacimiento múltiples dismorfias y defectos congénitos. De éstos, algunos son más característicos o sugerentes de una anomalía de-

terminada. Sin embargo, la variabilidad del fenotipo y la severidad de sus manifestaciones es tan amplia como las posibilidades de reordenamientos y alteraciones cromosómicas. Es el conjunto de dismorfias y malformaciones y, muchas veces, un compromiso neurológico evidente, lo que hace sospechar el diagnóstico. Además, el grado de severidad de expresión de estas alteraciones tiene gran variabilidad, según el cromosoma afectado, la pérdida o ganancia de material genético y el contexto del resto del material hereditario en que se manifieste.^{1,2}

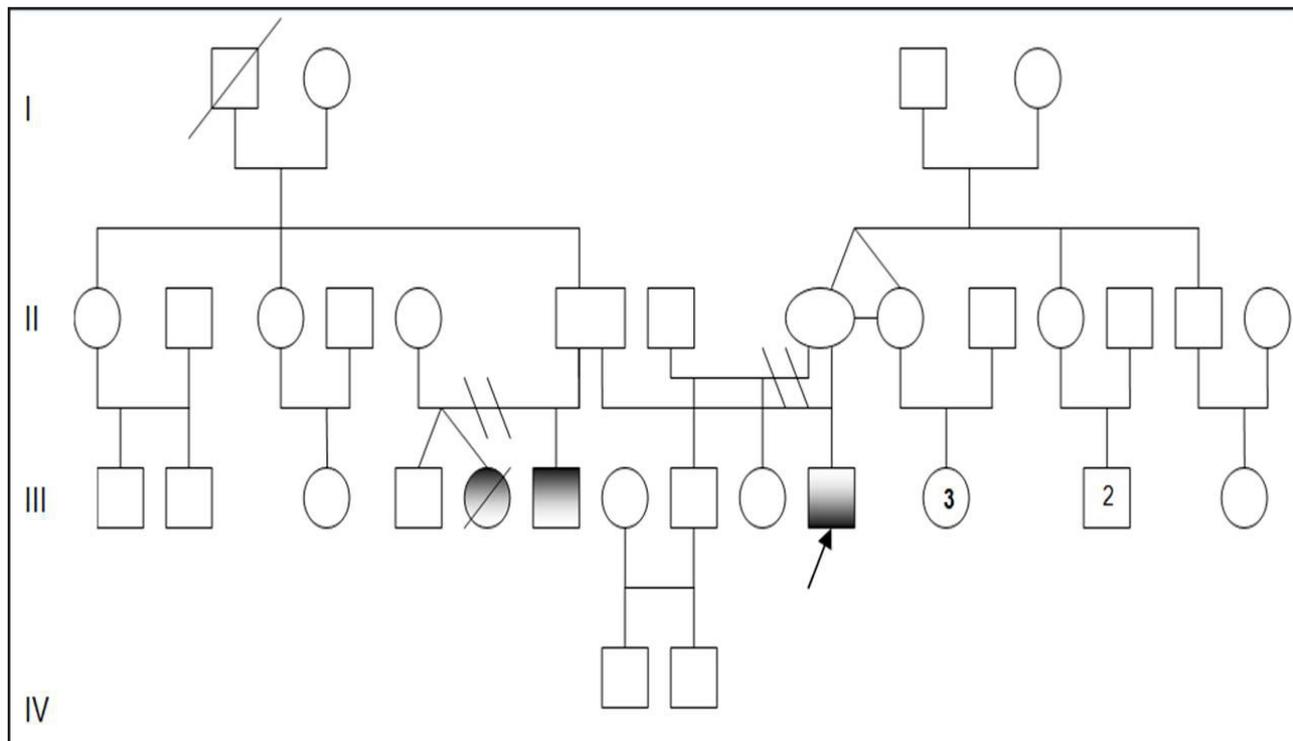
La ayuda de la genética es incalculable en la práctica clínica al alcanzar diagnósticos precisos y pronósticos más exactos, abriéndose finalmente la puerta al asesoramiento genético.

Presentación del caso

Paciente masculino, de piel blanca, de 9 años de edad, con seguimiento prenatal genético por ventriculomegalia cerebral, atendido desde su nacimiento por hidrocefalia, epilepsia, cardiopatía congénita (CIV) y patrón de signos dismórficos.

APF: Hermana paterna fallecida con patrón de signos dismórficos y cardiopatía congénita compleja. Hermano paterno nacido vivo con signos dismórficos y cardiopatía congénita. (Figura.1)

Figura 1. Árbol genealógico



Datos positivos al examen físico:

Cráneo y cara: Hipertelorismo, epicanto bilateral, frente amplia y perfil facial aplanado, orejas displásicas y de implantación baja, tercio externo de las cejas poco pobladas, frenillo sublingual aberrante (operado), lengua bífida, dentinogénesis imperfecta.

Tórax: Asimetría por escoliosis moderada.

Abdomen: Hernia umbilical.

Genitales externos: Hidrocele izquierdo, fimosis.

Extremidades: Clinodactilia del quinto dedo de las manos, desviación ulnar de los dedos, sinfalangismo de las articulaciones metacarpiano-falángicas, alteración de los surcos de ambas manos y pies, surco longitudinal profundo entre el primer y segundo artejo de los pies.

Retraso mental severo.

Complementarios:

RX de cráneo: No alteraciones óseas.

Columna total, AP y lateral: Escoliosis dorsolumbar, cifosis de afectación dorsal baja y lumbar, signos de platispondilia a nivel dorsal.

RX de Manos: Deformidad por fusión de huesos del carpo.

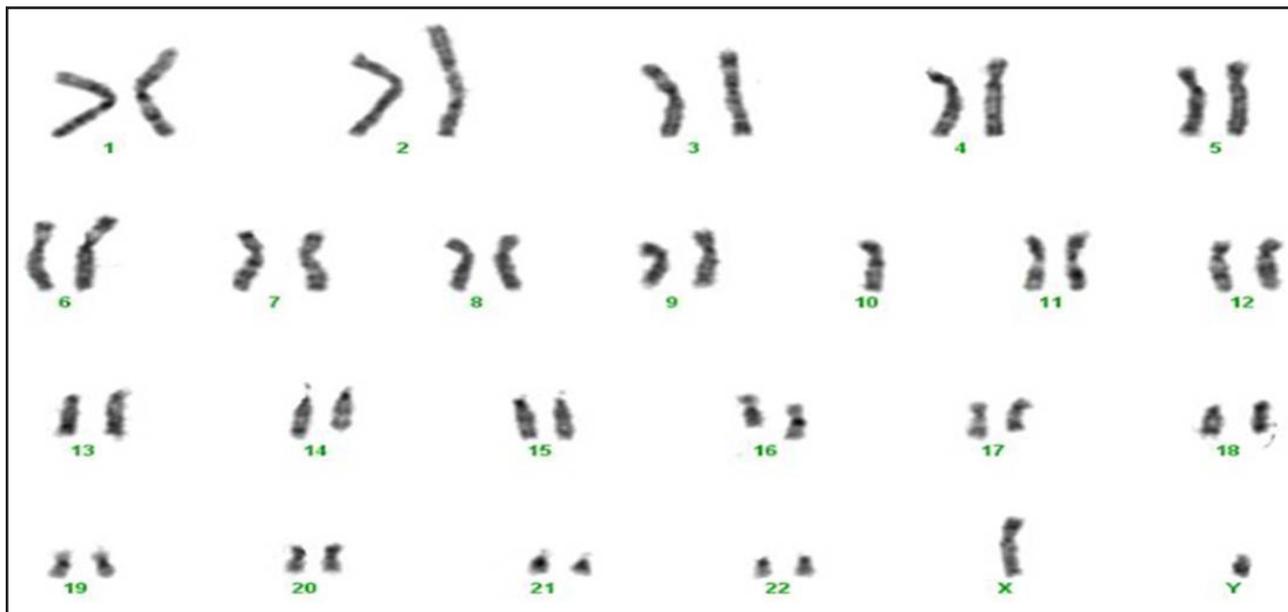
RX de pies, AP y lateral: Signos de osteoporosis, anomalías por fusión de huesos del tarso y de la base del cuarto y quinto metatarsianos de ambos pies con desviación dorsal de la fíbula y aumento de la convexidad de la región metatarsiana del pie derecho.

US Abdominal: Ptosis renal bilateral.

Cariotipo del propósito: 46, XY,+der (6) t (6; 20) (p 25.1; p 11.23). En 100 metafases (Figura 2).

Cariotipo del padre: 46, XY, t (6,20) (p25.1; p11.23).

Figura 2. Cariotipo del propósito: 46, XY, +der (6) t (6; 20) (p 25.1; p 11.23)



Discusión

La prevalencia global de las aberraciones cromosómicas se estima entre el 2,1 y el 9,2 por cada mil recién nacidos. El conocimiento de la verdadera frecuencia de las aberraciones cromosómicas, y de los aspectos epidemiológicos relacionados con éstas, supone un importante avance en el estudio de la etiopatogenia de los defectos congénitos y de las cromosomopatías asociadas a ellos.²

La translocación balanceada en uno de los progenitores puede dar origen a individuos con segmentos duplicados o delecionados, debido a la segregación meiótica de los cromosomas translocados. En este paciente la deleción en el brazo corto del cromosoma

6 se ha producido por un mecanismo de segregación adyacente I durante la meiosis paterna. Por tanto, el diagnóstico definitivo es de monosomía parcial del brazo corto del cromosoma 6.

La monosomía parcial del cromosoma 6, debida a una deleción de una parte distal del brazo corto de este autosoma, ha sido descrita en muy pocas ocasiones. Así, hay constancia de individuos con severas malformaciones congénitas, retraso mental y psicomotor, patrón de signos dismórficos como sucede en el paciente de este trabajo. Otros presentan malformaciones de carácter algo más leve, retraso en el crecimiento y mayor supervivencia.^{3,4}

Los distintos autores que han comunicado casos de

monosomía del cromosoma 6 han intentado definir un síndrome asociado a esta cromosomopatía.⁵⁻⁷

Las aberraciones autosómicas de este tipo se acompañan de una variabilidad fenotípica. Dicha variabilidad puede ser debida a que la translocación no balanceada de estos pacientes, se acompaña además de una trisomía parcial del cromosoma 20 que también podría ser responsable, al menos en parte, de las diferentes manifestaciones clínicas de este paciente. Así pues, es difícil establecer un correcto diagnóstico basado sólo en las evidencias clínicas, haciéndose necesario el estudio del cariotipo cuando se sospeche este tipo de alteración cromosómica.^{8,9}

Al paciente que se presenta en este trabajo se le diagnosticó el punto de rotura en la región 6p25.1 y punto de unión en 20p11.23. El primero es el punto que otros autores han definido como el más frecuente y coincide con los casos presentados por algunos investigadores como el que se presenta en el síndrome de Larsen.^{9,10}

Así pues, el paciente en cuestión presenta determinadas similitudes fenotípicas y clínicas con las descritas en

el síndrome de Larsen.

Se han identificado muchos genes en la región 6p25 que pudieran explicar manifestaciones clínicas presentes en este paciente.⁸⁻¹⁰

- Gen LRSL (Síndrome de Larsen).
- Gen NOO2, NMOR2 (NADPH dehydrogenase, menadione oxido reductasa).
- Gen NEDD9, HLF1, CASL (actividad neural y desarrollo del Sistema Nervioso).
- Gen IRF4, LSIRF (actividad regulatoria del interferón).
- Gen FKHL7 (asociado con una variedad de defectos congénitos oculares).

El programa de diagnóstico, manejo y prevención de enfermedades genéticas y defectos congénitos en Cuba ofrece la opción de realizar estudio clínico y genético de todos los miembros de la familia lo cual permite brindar un adecuado asesoramiento genético preconcepcional, prenatal y postnatal, garantizando mayor satisfacción, de familias e individuos afectados o en riesgo.

Referencias bibliográficas

1. Centeno F; Beltrán AI; Ruiz C; Centeno T; Macías J; Martín M. Cromosomopatías en recién nacidos malformados. *An Pediatr (Barc)*. 2001;54(6):582-7.
2. Nazer J, Antolini M, Juárez M, Cifuentes L. Prevalencia al nacimiento de aberraciones cromosómicas en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile. Período 1990-2001. *Rev Méd Chile*. 2003;131(6):501- 8.
3. Aldinger, K. A., Lehmann, O. J., Hudgins, L., Chizhikov, V. V., Bassuk, A. G., Ades, L. C., Krantz, I. D., Dobyns, W. B., Millen, K. J. FOXC1 is required for normal cerebellar development and is a major contributor to chromosome 6p25.3 Dandy-Walker malformation. *Nature Genet*. 2009;41:1037-1042.
4. Bhaskar Chanda, Mika Asai-Coakwell, Ming Ye, Andrew J Mungall, Margaret Barrow, William B Dobyns, Hourinaz Behesti, Jane C Sowden, Nigel P Carter. A novel mechanistic spectrum underlies glaucoma-associated chromosome 6p25 copy number variation. *Hum Molec Genet*. 2008;17:3446-3458.
5. Weisschuh, N., Wolf, C., Wissinger, B., Gramer, E. A novel mutation in the FOXC1 gene in a family with Axenfeld-Rieger syndrome and Peters' anomaly. *Clin Genet*. 2008;74: 476-480.
6. Zarbali, K., Siegenthaler, J. A., Choe, Y., May, S. R., Peterson, A. S., Pleasure, S. J. Cortical dysplasia and skull defects in mice with a Foxc1 allele reveal the role of meningeal differentiation in regulating cortical development. *Proc Nat Acad Sci*. 2007;104:14002-14007.
7. Berry, F. B., Skarie, J. M., Mirzayans, F., Fortin, Y., Hudson, T. J., Raymond, V., Link, B. A., Walter, M. A. FOXC1 is required for cell viability and resistance to oxidative stress in the eye through the transcriptional regulation of FOXO1A. *Hum Molec Genet*. 2008;17: 490-505.
8. Ito, Y. A., Footz, T. K., Murphy, T. C., Courtens, W., Walter, M. A. Analyses of a novel L130F missense mutation in FOXC1. *Arch Ophthal*. 2007;125:128-135.
9. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM (TM). Johns Hopkins University, Baltimore, MD. MIM Number: [601090]: [Date last edited 7/6/2011]: World Wide Web URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/601090>.
10. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM (TM). Johns Hopkins University, Baltimore, MD. MIM Number: [608545]: [Date last edited 03/23/2004]: World Wide Web URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/608545>.