

CASO CLÍNICO

Síndrome de Down por trisomía 21 regular asociado a traslocación robertsoniana 13;14 de origen materno en el producto de un embarazo gemelar biamniótico

Down's syndrome associated with a balanced Robertsonian translocation 13;14 maternally transmitted in the product of a twin diamniotic pregnancy

Luis Gómez-Valencia,^{1,2} Miriam Margot Rivera-Angles,^{2,3} Anastasia Morales-Hernández,^{2,3} María de los Remedios Briceño-González^{2,3}

RESUMEN

Introducción. Las traslocaciones robertsonianas balanceadas involucran al brazo largo de dos cromosomas acrocéntricos; la más frecuente es la 13q;14q, la cual se puede transmitir a varias generaciones y da origen a productos cromosómicamente anormales con aneuploidía completa. Es raro observar la coexistencia de esta traslocación con otro error meiótico que involucre al cromosoma 21. El objetivo de este trabajo fue describir el caso de un recién nacido con síndrome de Down por trisomía 21 regular con una traslocación robertsoniana balanceada 13q;14q.

Caso clínico. Se trata de un recién nacido de sexo masculino con ausencia de reflejo de Moro, braquicefalia, fisuras palpebrales oblicuas, epicanto, puente nasal aplanado, implantación baja de pabellones auriculares, cuello corto, pliegue transversal palmar, clinodactilia de quinto dedo, criptorquidia derecha, soplo cardíaco y complemento cromosómico 46, XY, t(13;14) (q10;q10), +21.

El estudio citogenético en los familiares mostró: en la madre (II-1) 45, XX t(13-14) (q10; q10); en el padre (II-2) 46, XY; en el hermano de la madre (II-3) 46, XY; en la hermana mayor del producto (III-1) 46, XX y en el hermano gemelo del mismo 45, XY t(13; 14) (q10-q10).

Conclusiones. Se trata de un caso con síndrome de Down por trisomía 21 regular que, a su vez, es portador de una traslocación robertsoniana 13;14 heredada de la madre.

Palabras clave: síndrome de Down, traslocación robertsoniana, anomalías cromosómicas, trisomía 21.

ABSTRACT

Background. Robertsonian translocations involve the long arm of acrocentric chromosomes with chromosomes 13q;4q being predominantly involved. This defect can be transmitted along several generations, giving rise to chromosomally abnormal products with complete aneuploidy. It is unusual to observe this type of mutation associated with another chromosomal anomaly involving chromosome 21.

The objective of this study was to describe the case of a newborn with Down's syndrome (regular trisomy 21) associated with a 13q;14q Robertsonian translocation.

Case report. We report the case of a newborn male who was the product of a twin pregnancy. At birth, the newborn demonstrated the following: absent Moro's reflex, brachicephaly, slanting ocular fissures, depressed nasal bridge, low-set ears, short neck, transverse palmar crease, clinodactyly of the fifth finger, right testicle undescended, and a heart murmur. Chromosomal study revealed 46,XY, t(13;14) (q10;q10), +21. Cytogenetic analysis of the family revealed in the mother (II-1) 45,XX, t(13;14) (q10;q10), the father (II-2) 46,XY; the mother's brother (II-3) 46,XY; the newborn's older sister (III-1) 46,XX; twin brother 45,XY, t(13;14) (q10;q10).

Conclusions. This was an unusual case of the association of Down's syndrome with a balanced Robertsonian translocation of chromosome 13;14 maternally transmitted.

Key words: Down syndrome, Robertsonian translocation, chromosomal abnormalities, trisomy 21.

¹ División Académica de Ciencias de la Salud
Universidad Juárez Autónoma de Tabasco
² Hospital del Niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón
Secretaría de Salud del Estado de Tabasco
³ Laboratorio de Citogenética

Universidad del Valle, Campus Villahermosa
Villahermosa, Tabasco, México

Fecha de recepción: 26-06-09
Fecha de aceptación: 12-02-10

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Down (SD) es la forma de retardo mental más frecuente; es causada por una aberración cromosómica microscópicamente demostrable y se caracteriza por cambios fenotípicos distintivos y bien definidos. Es causado por la presencia de un cromosoma de más completo (trisomía) o de una porción crítica del cromosoma 21.¹

Durante la meiosis o en la división mitótica poscigótica ocurre la división longitudinal del centrómero y la separación de las cromátidas hermanas de cada uno de los 23 pares de cromosomas, proceso que se conoce como disyunción; sin embargo, existe la posibilidad de que uno o más cromosomas no experimenten la disyunción, lo que ocasiona que resulten células con cromosomas de más (trisomía) o de menos (monosomía), es decir, aberraciones cromosómicas en el número conocidas como aneuploidías.² La trisomía 21 se origina por un fenómeno de no disyunción en el que, aproximadamente, 95% de los pacientes resulta con trisomía 21 regular (tres copias del cromosoma 21) y 5% con una copia del cromosoma 21 que se encuentra traslocada con otro cromosoma acrocéntrico de los grupos D (13-15) o G (21-22); es decir, un cromosoma 21 se une a cualquiera de los cromosomas de los grupos D o G. A este fenómeno se le conoce como traslocación robertsoniana (TR). Las más frecuentes son las que ocurren con el cromosoma 14 (14;21) o el cromosoma 21 (21;21). De 2 a 4% de los casos con trisomía 21 se debe a un mosaicismo (presencia de más de una línea celular), a células con tres copias del cromosoma 21 o a células normales con dos copias del cromosoma 21.³⁻⁶ Se sabe que un tercio de dichas traslocaciones son heredadas; esto se ha comprobado en estudios epidemiológicos realizados entre 1989 y 1993 en poblaciones de Gran Bretaña.⁷

La mayoría de las TR balanceadas involucran al brazo largo de dos cromosomas acrocéntricos. La más frecuente es la 13q;14q, que se transmite a través de varias generaciones y da origen a productos cromosómicamente anormales con aneuploidía completa.⁷ Por otro lado, el error meiótico involucrado en la trisomía 21 ocurre dos veces con mayor frecuencia en las mujeres que en los hombres.⁸

Trabajos como este cobran importancia debido a la falta de información que existe con respecto a esta anomalía genética tanto a escala nacional como en Latinoamérica.

Este trabajo tiene como objetivo reportar el caso de un niño con SD, con trisomía 21 regular en el que coexiste una TR balanceada 13q;14q.

CASO CLÍNICO

Se trata de un paciente masculino de cinco días de vida (*propositus* III-2) (Figura 1), originario del municipio del Centro, Tabasco, México; producto gemelar de la segunda gesta de padres no consanguíneos (madre de 37 y padre de 46 años de edad) sin antecedentes de padecimiento similar en otros miembros de la familia. Embarazo de 35 semanas, obtenido por cesárea, sin datos de hipoxia neonatal. Al nacer, los padres son informados de la presencia de datos dismorfológicos concordantes con el SD. A la exploración física peso 3,050 g (ubicado en el percentil (PC) 3, talla 51 cm (entre los PC 10 y 25), perímetro cefálico 35 cm (entre los PC 25 y 50), piel marmórea, con ausencia de reflejo de Moro, cráneo braquicefálico, frente estrecha, fisuras palpebrales oblicuas con el canto externo inclinado hacia arriba, epicanto, puente nasal aplanado (Figura 2), paladar alto y ojival, implantación baja de pabellones auriculares, hipoplasia de hélix en ambos pabellones auriculares, cuello corto, hipertelorismo de tetillas, acortamiento de manos y dedos, pliegue transversal palmar, clinodactilia de quinto dedo, criptorquidia unilateral derecha, surco no usual entre primer y segundo dedos en región plantar de ambos pies; a la auscultación de región precordial con presencia de soplo. Los estudios de rutina, biometría hemática, química sanguínea y examen general de orina, fueron normales. El perfil tiroideo mostró normalidad y el ecocardiograma dio como resultado tetralogía de Fallot con estenosis infundibular y valvular pulmonar severa. El cariotipo en sangre periférica fue reportado como 46, XY, t(13;14) (q10;q10), +21 (Figura 3).

Por la presencia de la TR 13;14 se investigaron, desde el punto de vista citogenético, a otros miembros de la familia: los padres (II-1 y II-2), un hermano de la madre (II-3), y los hermanos del paciente (III-1 y III-3) (Figura 1). Los resultados fueron los siguientes: en el padre un complemento cromosómico 46, XY; en el hermano de la madre: 46, XY; en la hermana mayor: 46, XX. La madre resultó con 45, XX t(13;14) (q10;q10) (Figura 4) y el hermano gemelo: 45, XY t(13;14) (q10;q10).

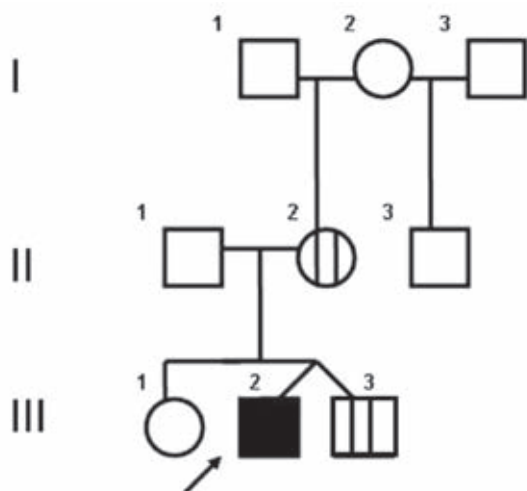


Figura 1. Árbol genealógico en el que se representa al *propositus* (III-2), la madre (II-2) y su homólogo gemelar (III-3), portadores balanceados de la traslocación 13;14.



Figura 2. Fascie característica, fisuras palpebrales oblicuas, epicantero, puente nasal aplanado, micrognatia.

DISCUSIÓN

El defecto básico en el SD se relaciona con una distribución defectuosa de los cromosomas, de manera que todos los casos con esta alteración presentan tres copias del cromosoma 21: trisomía 21 regular, llamada también

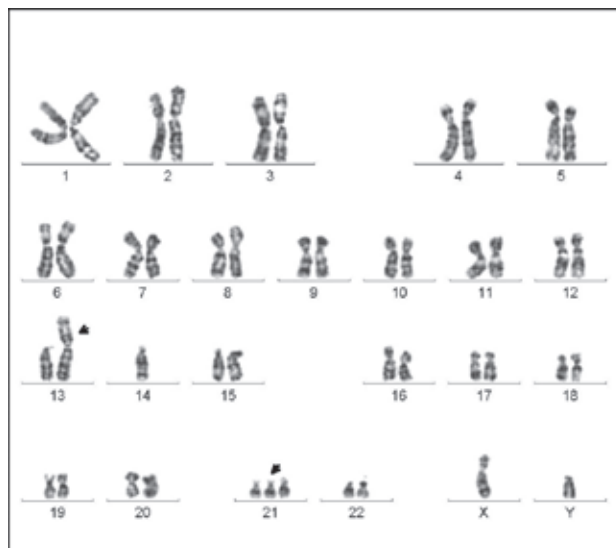


Figura 3. Cariograma del *propositus* donde se observa el complemento cromosómico 46, XY, t(13-14)(q10;q10), +21.

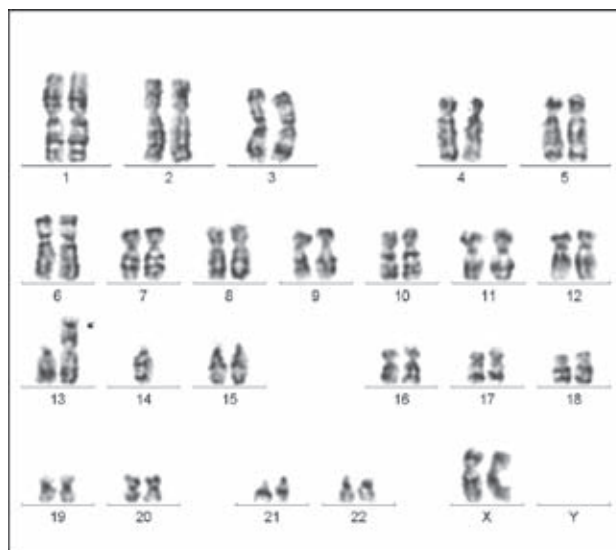


Figura 4. Cariograma de la madre del *propositus*, la cual es portadora balanceada de la traslocación Robertsoniana 13;14.

libre u homogénea 47, (XX o XY) +21; trisomía 21 por traslocación 46, (XX o XY) der (14-21 o 21-21) o trisomía 21 por mosaicismo 47, (XX o XY) +21/46, (XX o XY).^{9,10} La segregación de los cromosomas 14 y 21 a partir de un portador de la traslocación balanceada ocurre de manera tal que el cromosoma traslocado se convierte en el rector de las posibilidades de separación de la información genética de los cromosomas en los gametos resultantes, y

determina así diferentes probabilidades en el genotipo de la descendencia.^{4,5} En los últimos años se ha evidenciado la ocurrencia de anomalías citogenéticas en diferentes trastornos, tanto en los malignos como en aquéllos donde el retardo mental es una complicación derivada, y se ha logrado identificar 90% de las anomalías cromosómicas con el mejoramiento de técnicas de cultivo y métodos de bandedo cromosómico.^{11,12}

La asociación entre la traslocación 13;14 y el SD es muy rara. Moraes y cols.¹³ y Bandyopadhyay R y cols.,¹⁴ en estudios de morbilidad en el primer año de vida en niños con SD, encontraron que 93.3% de los pacientes presentaban trisomía 21 regular y 6.7% trisomía por traslocación 14;21. Leal y cols. reportaron el caso de una niña recién nacida con dos TR distintas: 14q;21q y 21q;21q.¹⁵ Lurov y cols., en 2004, describieron un caso raro de TR 13;14 de origen materno combinado con trisomía 21 regular 46, XX, der (13;14) (q10;q10) mat, +21, con fenotipo de SD.⁸ Estos mismos autores demostraron, desde el punto de vista molecular, que el cromosoma 21 extra presente en la paciente procedía de la madre y argumentaron que la no disyunción del cromosoma 21 había ocurrido en la primera división meiótica. Shaw y cols., al estudiar a diez pacientes con TR hallaron que 60% eran de *novo* y 40% tenían origen paterno o materno.¹⁶ De los casos de *novo* el cromosoma 21 provenía de la madre en 5 de ellos mientras que sólo uno resultó de origen paterno. El caso del presente reporte es producto de un embarazo gemelar, lo cual constituye un evento aún menos frecuente.

Harris y cols. estudiaron cuatro generaciones de una familia con afectados por TR balanceada 13q;14q y observaron que el *propositus*, además de haber heredado la traslocación 13q;14q, también presentaba la trisomía 21 regular.¹⁷ Scriven y cols., en un estudio de diagnóstico genético de preimplantación, encontraron en 4 de 5 parejas estudiadas hallazgos citogenéticos correspondientes a TR balanceadas 45,XX o XY der 13;14.¹⁸ En una revisión de 1223 casos con diagnóstico citogenético de trisomía 21, Kovaleva y cols. documentaron que 5.7% de los casos con trisomía 21 correspondían a traslocaciones entre cromosomas de los grupos D y G y que 0.5% de todos los pacientes presentaban asociación con otras anomalías cromosómicas numéricas o estructurales. Estos autores reportaron en esta revisión un sólo caso con síndrome de Down y TR 13;14.¹⁹

En este trabajo se estudiaron, desde el punto de vista citogenético, dos generaciones en las que se encontró la TR balanceada en la madre (II-2) y en dos de sus hijos (III-2 y III-3). Los abuelos maternos del *propositus* (I-1 y I-2) están vivos pero radican lejos, al norte de la República Mexicana, por lo que no se pudo realizar el estudio citogenético en ellos (Figura 1).

Para el asesoramiento genético se debe considerar que el portador de una TR balanceada 13;14 suele cursar asintomático y que, por lo tanto, la descendencia tampoco tendrá manifestaciones patológicas, siempre y cuando la aberración cromosómica sea heredada de manera balanceada. Sin embargo, pueden ocurrir las siguientes posibilidades de segregación: 1) que el descendiente reciba los dos cromosomas normales de cada progenitor, resultando sano; 2) que el descendiente reciba del progenitor portador los dos cromosomas involucrados en la traslocación y del otro progenitor los dos cromosomas normales, en cuyo caso nacerá con la misma aberración cromosómica del progenitor portador balanceado; y 3), en cada embarazo existe el riesgo de que el descendiente nazca afectado, ya que puede recibir del progenitor afectado un cromosoma normal y otro con la traslocación, mientras que por parte del otro progenitor recibe los dos cromosomas normales. La mayoría de los productos con este tipo de alteraciones cromosómicas constituye pérdidas gestacionales durante el primer trimestre.²⁰⁻²³

Se concluye que el caso aquí informado corresponde a un niño con síndrome de Down, producto de un embarazo gemelar en el cual, además de la presencia de trisomía 21 regular, se presenta una traslocación robertsoniana 13q;14q heredada de la madre.

Autor de correspondencia: Dr. Luis Gómez Valencia
Correo electrónico: luigova@yahoo.com.mx

REFERENCIAS

1. Online Mendelian Inheritance in Man. Down syndrome. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/190685> (Consultado: 18-11-2009).
2. d'Erfurth I, Jolivet S, Froger N, Catrice O, Novatchkova M, Mercier R. Turning meiosis into mitosis. *PLoS Biol* 2009;7:e1000124.
3. Thuline HC, Pueschel SM. Cytogenetics in Down syndrome. En: Pueschel SM, Rynders JE, eds. *Down Syndrome: Advances in Biomedicine and the Behavioral Sciences*. Cambridge: Ware Press; 1982. pp. 133.

4. Viñas PC, Vega CV, Zaldívar VT, Rodríguez GH, Lantigua CA. Síndrome de Down. A propósito de 2 familias portadoras de translocación 14;21. *Rev Cubana Pediatr* 1999;71:43-48.
5. Mattina T, Milana G, D'Agata A, Conti L, Sciacca F. Unstable translocations: a new case? *Clin Genet* 1991;39:149-150.
6. Kim SR, Shaffer LG. Robertsonian translocations: mechanisms of formation, aneuploidy, and uniparental disomy and diagnostic considerations. *Genet Test* 2002;6:163-168.
7. Castro LIJ, Báez RR. Hallazgo prenatal de una translocación robertsoniana 13;14 y síndrome de Down: reporte de un caso y revisión de la literatura. XXXIII Congreso Nacional de Genética Humana, México 2008; CITO-30.
8. Iurov Iu, Vorsanova SG, Monakhov VV, Beresheva AK, Solov'ev IV, Iurov IuB. Molecular cytogenetic study of Robertsonian translocation 13;14 and Down syndrome in a 3-year-old infant. *Tsitol Genet* 2004;38:54-59.
9. Sastre D, Zabala C, Lanza A. Atención de niños con síndrome de Down. *Arch Pediatr Urug* 2004;75:125-132.
10. Merino VI, Penín AM. Síndrome de Down: una perspectiva nueva. *Ped Rur Ext* 2007;37:187-192.
11. Gómez VL, Rivera AMM, Morales HA, Briceño GM, Toledo OE, Cornelio GR. Síndrome por delección del cromosoma 12 (12p-). Reporte de un caso. *Salud Tab* 2008;14:759-762.
12. Gómez VL, Morales HA, Zagal RG, Salomón CJ, Toledo OE, Díaz GJ. Análisis cromosómico en personas con fallas reproductivas. *Salud Tab* 2007;13:573-576.
13. Moraes CM, Pereda M, Belo S, Bueno HF, Calvelo A, de los Santos RM, et al. Mortalidad y enfermedades asociadas al síndrome de Down en el primer año de vida. *Arch Pediatr Urug* 2007;78:204-208.
14. Bandyopadhyay R, McCaskill C, Knox-Du Bois C, Zhou Y, Berend SA, Bijlsma E, et al. Mosaicism in a patient with Down syndrome reveals post-fertilization formation of a Robertsonian translocation and isochromosome. *Am J Med Genet* 2003;116A:159-163.
15. Leal-Garza CH, Cortés-Gutiérrez EI, Ortiz-Jalomo R, García-Cavazos R. A case of mosaic Down's syndrome with two Robertsonian translocations. *Rev Invest Clin* 1996;48:385-388.
16. Shaw SW, Chen CP, Cheng PJ, Wang TH, Hou JW, Lin CT, et al. Gene dosage change of TPTE y BAGE2 and breakpoint analysis in Robertsonian Down syndrome. *J Hum Genet* 2008;53:136-143.
17. Harris DJ, Hankins L, Begleiter ML. Reproductive risk of t(13q14q) carriers: case report and review. *Am J Med Genet* 1979;3:175-181.
18. Scriven PN, Flinter FA, Braude PR, Ogilvie CM. Robertsonian translocations—reproductive risks and indications for preimplantation genetic diagnosis. *Hum Reprod* 2001;16:2267-2273.
19. Kovaleva NV, Butomo IV, Verlinskaia DK, Il'iashenko TN, Pantova IG, Prozorova MV, et al. Karyological characteristics of Down's syndrome: clinical and theoretical aspects. *Tsitologiya* 1999;41:1014-1021.
20. Sudha T, Jayam S, Ramachandran R. The association of t (13q, 14q) with Down's syndrome and its inheritance. *Indian J Pediatr* 1990;57:249-252.
21. Ghosh S, Feingold E, Dey SK. Etiology of Down syndrome: evidence for consistent association among altered meiotic recombination, nondisjunction, and maternal age across populations. *Am J Med Genet A* 2009;149A:1415-1420.
22. Korbelt JO, Tirosh-Wagner T, Urban AE, Chen XN, Kasowski M, Dai L, et al. The genetic architecture of Down syndrome phenotypes revealed by high-resolution analysis of human segmental trisomies. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106:12031-12036.
23. Zhang YP, Xu JZ, Yin M, Chen MF, Ren DL. Pregnancy outcomes of 194 couples with balanced translocations. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2006;41:592-596.