

Tres generaciones “afectadas” por una translocación 5;18.

Deletion of the long branch of the 4(q34→qter) chromosome. Report of cytoge.

Luis A. Méndez Rosado,^I Yanairis Medina Reyes,^{II} Daniel Quintana Hernández,^{III} Nereida Gonzalez García,^{IV} Anduriña Barrios Martínez.^V

Resumen

Los portadores de translocaciones recíprocas usualmente podrían tener un alto riesgo de abortos recurrentes o descendencia con anomalías. Se detectó en el diagnóstico prenatal un feto hembra con una translocación entre los cromosomas 5 y 18. El estudio de otros miembros de la familia reveló idéntica translocación en la madre y abuela. En los portadores de la translocación de la familia no se reportan fallas reproductivas, ni individuos con malformaciones o retardo mental. El tamaño de los segmentos translocados es esencial para esta aparente normalidad.

Palabras clave: Translocación recíproca, diagnóstico prenatal citogenético.

Abstract

The 4q chromosome deletion syndrome presents a wide range of clinical manifestations in phenotype, showing an estimated impact equal to 1:100 000 and 28 % mortality. The severity of malformations varies widely and depends of the deletion site size and position in the chromosome. The objective of this work is to describe the cytogenetic finding of an 11 years old boy with severe clinical manifestations. The sample was received from the clinical genetics consulting service of the Juan Manuel Márquez Hospital in Havana. The karyotype in peripheral blood was carried out

Keywords: 4q chromosome deletion syndrome, cytogenetic diagnosis.

^I Doctor en Ciencias de la Salud. Licenciado en Biología. Investigador Titular. Profesor Titular. Centro Nacional Genética Médica. Universidad de Ciencias Médicas. La Habana, Cuba. E-mail: albermen@infomed.sld.cu.

^{II} Licenciada en Biología. Aspirante a Investigador. Centro Nacional Genética Médica. Universidad de Ciencias Médicas. La Habana, Cuba.

^{III} Profesor instructor. Centro Provincial de Genética de Mayabeque. Mayabeque, Cuba.

^{IV} Master en Genética Médica. Licenciada en Biología. Centro Nacional Genética Médica. Universidad de Ciencias Médicas. La Habana, Cuba.

^V Master en Genética Médica. Licenciada en Biología. Profesor Asistente. Investigador Agregado. Centro Nacional Genética Médica. Universidad de Ciencias Médicas. La Habana, Cuba.

Introducción

En un sentido amplio, las aberraciones cromosómicas de tipo estructural implican cambios en la secuencia lineal de los genes sobre los cromosomas, que pudiesen provocar pérdidas, ganancias o reordenación de secciones particulares de los mismos, permaneciendo por lo general constante el número de cromosomas.

Las aberraciones cromosómicas estructurales balanceadas podrían resultar en una enfermedad de origen genético debido a trisomías o monosomías parciales de determinados segmentos del ADN al transmitirse de padres a hijos. Estas aberraciones usualmente son heredadas de uno de los progenitores y en menor grado aparecen de novo en el individuo. Basándonos en los datos obtenidos por la citogenética clásica, aproximadamente 1 de 500 personas es heterocigótica para una translocación recíproca.¹

Existen parejas donde uno de los progenitores es portador de translocaciones recíprocas asociadas a un alto riesgo (20 % o muy raramente hasta un 50 %) de tener un niño con retardo mental y/o malformaciones. La mayoría de los portadores de translocaciones tienen un nivel intermedio de riesgo del 5-10 % de que esto ocurra. En cambio, algunos portadores tienen un bajo riesgo (1 % o menos) de tener un niño afectado, pero en ellos se presentan frecuentes abortos principalmente durante el primer trimestre del embarazo. Por último, en una frecuencia inusualmente baja, encontramos aquellos portadores de translocaciones recíprocas que son descubiertos de manera casual porque no presentan problemas reproductivos y conciben niños normales.² El objetivo de este trabajo es describir una familia con esta última característica.

Materiales y métodos

Se realizó estudio cromosómico en células del líquido amniótico, según técnica descrita por Margaret y otros³ y modificada en el laboratorio.

Para la identificación de la región pericentromérica del cromosoma 18 fue utilizada la sonda D18Z1 y se utilizó como sonda control la región centromérica del X (p11.1-q11.1) X, ambas de Aneuvision.

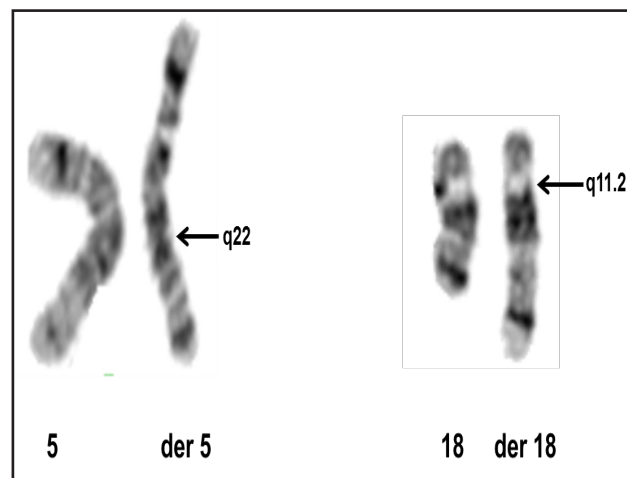
Los estudios cromosómicos en sangre periférica se realizaron según técnica descrita por Margaret y otros.³

Resultados

Una mujer de 39 años es remitida por su avanzada edad materna para realizarse el diagnóstico prenatal citogenético (DPC) mediante el cultivo de amniocitos en el laboratorio de citogenética del Centro Nacional de Genética Médica. Se diagnostica prenatalmente

un feto hembra con la fórmula cromosómica 46,XX, t (5;18)(q22; q11.2) utilizando el bandeo GTG de rutina. (Figura 1)

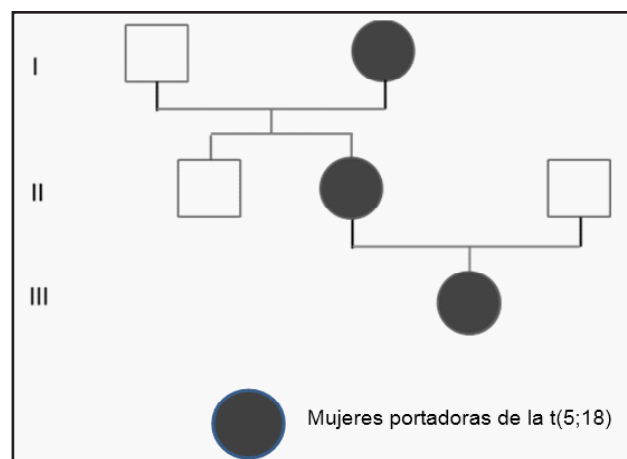
Figura 1. Translocación 5;18 y los puntos de ruptura en cada cromosoma.



Se realiza el estudio cromosómico de ambos padres para descartar la posibilidad de que la translocación sea de *novo*. En el cariotipo materno se detecta idéntica aberración cromosómica, aparentemente balanceada, el cariotipo del padre fue 46,XY normal. La pareja decide continuar el embarazo. La niña nació por un parto eutócico con un apgar de 9.9 y actualmente tiene 18 meses de edad, no presentando problemas en su desarrollo hasta el momento.

Los estudios cromosómicos de otros miembros de la familia, mostraron que la abuela materna presentaba idéntica translocación 5;18. El hijo de esta señora y el padre tenían un cariotipo 46,XY normal (Figura 2).

Figura 2. Árbol genealógico que muestra las tres generaciones con la translocación 5;18.



De las dos mujeres (abuela e hija) portadoras de la translocación, ninguna presentó abortos ni hijos malformados. El hallazgo citogenético fue casual debido al diagnóstico prenatal citogenético indicado por el riesgo de la avanzada edad materna.

Para determinar con precisión el punto de ruptura en el cromosoma 18 es utilizada la técnica de hibridación in situ fluorescente (FISH, por sus siglas en inglés) con la sonda D18Z1 que marca la región pericentromérica (18p11.1-18q11.1) (Figura 2). Se determinó que el punto de ruptura en el cromosoma 18 era a partir de 18q11.2, es decir, la región pericentromérica y el brazo corto era el único segmento que se conservaba del derivativo 18, a partir de aquí se une a este cromosoma la región 5 q22-qter. De manera recíproca casi la totalidad del brazo largo del 18 pasó hacia el cromosoma 5 y así formó el derivativo 5.

Discusión

En una familia portadora de un reordenamiento cromosómico balanceado se detecta generalmente la presencia de abortos, recién nacidos malformados o parientes con algún grado de retardo mental o malformaciones. La ausencia de estos eventos en tres generaciones de la familia en estudio, portadora de una translocación recíproca, lo convierte en un evento inusual.

Los fragmentos cromosómicos involucrados en esta translocación recíproca son grandes, aproximadamente 75-76 megabases,⁴ si tomamos como modelo la longitud del cromosoma 18.

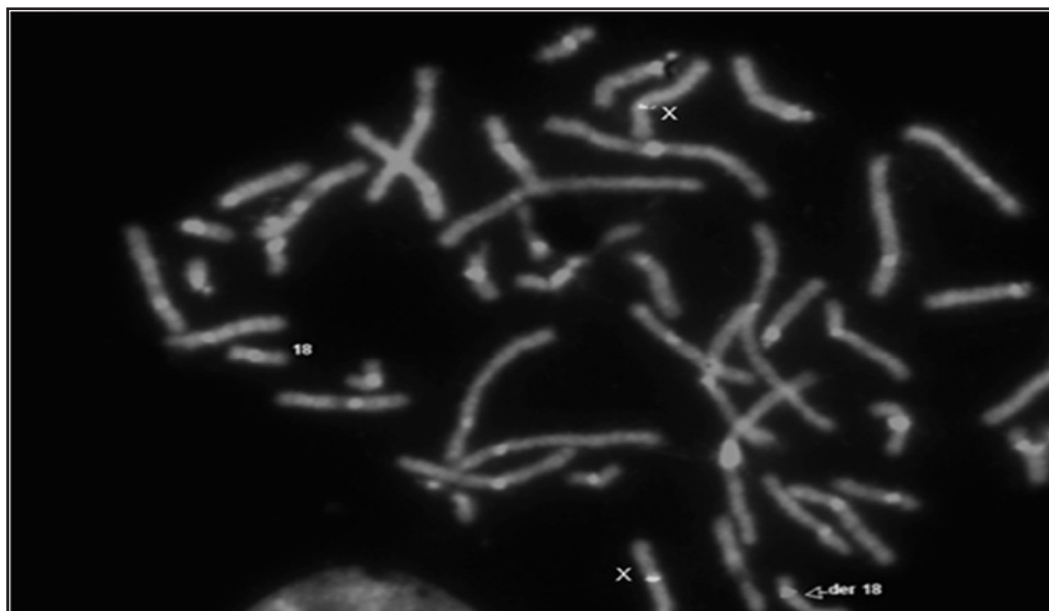
Los dos cromosomas implicados en la translocación recíproca son de relativa baja densidad génica, de hecho el 18 es el cromosoma de menor densidad génica, esto implica que existe en ellos un menor nivel de transcripción de proteínas.⁵ Esto teóricamente sustentaría la posibilidad de un desbalance cromosómico tolerable y por tanto un alto riesgo de embarazos en que el producto de la segregación anómala de estos cromosomas pudiese llegar a estadios avanzados de la gestación, e incluso nacer un niño con severas malformaciones. Lo

anteriormente expuesto no ha sucedido en la familia objeto de nuestro análisis, a pesar de que es conocido que el 80% de los embriones provenientes de parejas portadoras de translocaciones presentan anomalías cromosómicas,⁶⁻⁸ causantes de pérdidas gestacionales recurrentes o malformados.

La historia familiar de ausencia de abortos, malformados y problemas reproductivos en estas dos mujeres portadoras nos sugiere que la forma alterna de la segregación de esta translocación hacia los ovocitos era la única viable. Las formas de segregación adyacente I implicaban que cuando el gameto presentara el derivativo 18 (der 18) se provocaría una trisomía parcial del cromosoma 5 desde q22-qter y una monosomía parcial de todo el brazo largo del cromosoma 18. La otra forma de segregación adyacente I con el derivativo 5 (der 5) implicaría una trisomía de brazo largo del 18 (que sin dudas podía haber nacido) y una monosomía parcial del 5 desde q22-qter, que resulta en la haploinsuficiencia de muchos genes siendo demasiado severa. En esta familia los gametos resultantes de la segregación adyacente I (por demás la más riesgosa para provocar abortos y recién nacidos anómalos)¹ presentan tal grado de desbalance, producto del tamaño de los segmentos implicados, que nos arriesgamos a compararla con las translocaciones de brazos completos en las cuales los segregantes desbalanceados son no viables.⁹ En la figura 2 se demuestra con el estudio FISH de la región pericentromérica del cromosoma 18 que este cromosoma derivativo (der18) mantiene intacto su centrómero, es decir a pesar de ser una translocación de casi su brazo completo, donde pudiesen haber rupturas a nivel centromérico, esta no ocurrió por el centrómero si no por la banda 18q11.2.

Un desbalance tan marcado en los gametos induce a que la concepción se abortara desde estadios muy primarios del desarrollo embrionario o aún que no ocurriese la implantación del cigoto. Una posibilidad para estas dos mujeres, es que pasasen inadvertidos, como abortos silentes, asumidos como periodos menstruales (Figura 3).

Figura 3. Metafase con la técnica FISH donde se obtuvo el marcaje del 18 normal y el derivativo 18 (sonda CEP 18 Spemtrum Aqua, región 18p11.1-q11.1). Como control se utilizó la sonda CEP X, Spemtrum Green, región Xp11.1-q11.1.



Esta familia constituye un buen ejemplo de una condición diferente de portadores de translocaciones recíprocas en que no se reportan afecciones reproductivas ni niños afectados. No por esto es de menor importancia para los asesores genéticos,

obstetras y pediatras que deben conocer las diferentes categorías funcionales de las translocaciones con el objetivo de brindar un acertado asesoramiento a sus pacientes.

Referencias bibliográficas

- 1- Jacobs PA , Browne C , Gregson N , Joyce C. Estimates of the frequency of chromosome abnormalities detectable in unselected newborns using moderate levels of banding . J Med Genet. 1992; 29:103 – 108.
- 2- Gardner RJM, Sutherland GR, Shaffer LG. Parent with a chromosomal abnormality. In: Chromosome abnormalities and genetic counseling 4th ed. New York. Oxford University Press, Inc. 2012; 67-111.
- 3- Margaret J. Barch, Turid Knutsen, Jack L. Spurbeck. The AGT Cytogenetics Laboratory Manual. 3rd Revised Edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 1997.
- 4- UCSC Genome Browser website. Disponible en: <http://genome.ucsc.edu/>. Van den Veyver IB, Beaudet AL. Comparative genomic hybridization and prenatal diagnosis. Curr Opin Obstet Gynecol. 2006; 18: 185–191.
- 5- Sehgal N, Fritz AJ, Morris K, Torres I, Chen Z, Xu J, et al. Gene density and chromosome territory shape. Chromosome. 2014, 123 (5): 499-513.
- 6- Goossens V, Harton G, Moutou C , et al. ESHRE PGD Consortium data collection VIII: cycles from January to December 2005 with pregnancy follow-up to October 2006. Hum Reprod. 2008; 23: 2629 – 2645.
- 7- Lim CK, Cho JW, Song IO, Kang IS, et al..Estimation of chromosomal imbalances in preimplantation embryos from preimplantation genetic diagnosis cycles of reciprocal translocations with or without acrocentric chromosomes. Fertil Steril. 2008; 90:2144-2151.
- 8- K o DS, Cho JW, Park S, et al. Clinical outcomes of preimplantation genetic diagnosis (PGD) and analysis of meiotic segregation modes in reciprocal translocation carriers. Am J Med Genet. 2010; 152A: 1428-1433.
- 9- Vázquez-Cárdenas A, Vázquez-Velásquez AI, Barros-Núñez P, Mantilla-Capacho J, et al. Familial whole-arm translocations(1;19), (9;13), and (12;21): a review of 101 constitutional exchanges. J Appl Genet. 2007; 48:261-268.