

## PRESENTACIÓN DE CASOS

### Reordenamientos cromosómicos estructurales balanceados en un caso de diagnóstico prenatal citogenético.

### Balanced chromosome rearrangement in a prenatal diagnosis case.

*G. Patricia Torriani Mendoza,<sup>I</sup> Nereida González García,<sup>II</sup> Yomisleydis Bravo Álvarez,<sup>III</sup> Luanda Maceira Rosales,<sup>IV</sup> Alberto Tejeda Vizcaíno.<sup>V</sup>*

#### Resumen

Las translocaciones cromosómicas se definen como el intercambio de segmentos entre dos cromosomas, existiendo un punto de ruptura en cada uno de ellos. Se clasifican en translocaciones recíprocas y robertsonianas, considerándose las translocaciones recíprocas las más comunes en nuestra especie. En el laboratorio de citogenética del Centro Nacional de Genética Médica se recibió una muestra de líquido amniótico de una gestante de 39 años de edad, sin antecedentes patológicos familiares. El diagnóstico prenatal citogenético mostró el siguiente cariotipo: 45, XX, der(15; 22) (q10;q10) mat, t(5;17)(q31.3;q25) de novo. Los estudios cromosómicos realizados a los padres mostraron que la madre era portadora de la translocación 15; 22. Este hallazgo permitió mostrar alteraciones cromosómicas poco frecuentes en la descendencia de una gestante con edad materna avanzada y facilitó el asesoramiento genético.

**Palabras clave:** Reordenamiento cromosómico, translocaciones, diagnóstico prenatal.

#### Abstract

Chromosomal translocations are an interchange between chromosome segments, with one breakpoint in each chromosome. Translocations can be defined as reciprocal or robertsonian; reciprocal is the most common in the humans. An amniotic fluid sample was received in the Cytogenetic laboratory from Centro Nacional de Genética Médica; the patient was a 39 years old pregnant woman, with no previous record of family abnormalities. The karyotype obtained was 45, XX, der(15; 22) (q10;q10) mat, t(5;17)(q31.3;q25) de novo. Both parents were studied and the mother was identified as a carrier of translocation 15; 22. These findings show a rare chromosome abnormality in the offspring of an advanced maternal age pregnant woman and provide knowledge for a better genetic counseling.

**Keywords:** Chromosome rearrangement, translocations, prenatal diagnosis.

<sup>I</sup> Licenciada en Biología. Investigador Agregado. Centro Nacional de Genética Médica. La Habana, Cuba.

<sup>II</sup> Master en Ciencias en Genética Médica. Licenciada en Biología. Centro Nacional de Genética Médica. La Habana, Cuba.

<sup>III</sup> Licenciada Laboratorio clínico. Centro Nacional de Genética Médica. La Habana. Cuba.

<sup>IV</sup> Técnico de laboratorio. Centro Nacional de Genética Médica. La Habana. Cuba.

<sup>V</sup> Doctor en Medicina. Especialista de Primer Grado en Genética Clínica. Profesor Instructor. Centro Provincial de Genética Médica. Artemisa. Cuba.

## Introducción

Los reordenamientos cromosómicos estructurales tienen una frecuencia en recién nacidos de 2.4/1000, y dentro de ellos, las de mayor incidencia son las translocaciones recíprocas<sup>1</sup> cuyo incremento global en la población es aproximadamente de 1/500.<sup>2,3</sup> Las translocaciones cromosómicas se definen como el intercambio de segmentos entre cromosomas no homólogos, existiendo un punto de ruptura en cada cromosoma implicado. Estas pueden ser recíprocas o robertsonianas.<sup>4</sup>

Las translocaciones recíprocas implican rupturas en al menos dos cromosomas no homólogos con intercambio de fragmentos y generalmente, el número de cromosomas permanece inalterable.<sup>5</sup>

Las translocaciones robertsonianas o por fusión centromérica, son aquellas que ocurren entre cromosomas acrocéntricos, son por lo general dicéntricas y en dependencia de la segregación que ocurre en la meiosis I se producirán gametos normales, balanceados, disómicos o nulisómicos.<sup>6</sup>

Las translocaciones balanceadas heredadas tienen un riesgo para la descendencia menor del 1%, teniendo en cuenta que dependerá de la naturaleza del reordenamiento y del segmento cromosómico implicado.<sup>7</sup>

Los rearreglos *de novo* han sido discutidos en el campo de la investigación y pueden presentar un incremento en el riesgo para la descendencia con una frecuencia del 6.7%.<sup>8</sup>

Las translocaciones *de novo* pueden parecer balanceadas desde el punto de vista citogenético,

pero un locus o loci puede sufrir una alteración en los puntos de ruptura y ser causa de un fenotipo anormal.<sup>9</sup>

El objetivo del presente trabajo es describir el hallazgo citogenético de un feto con dos translocaciones: una robertsoniana y otra recíproca aparentemente balanceada.

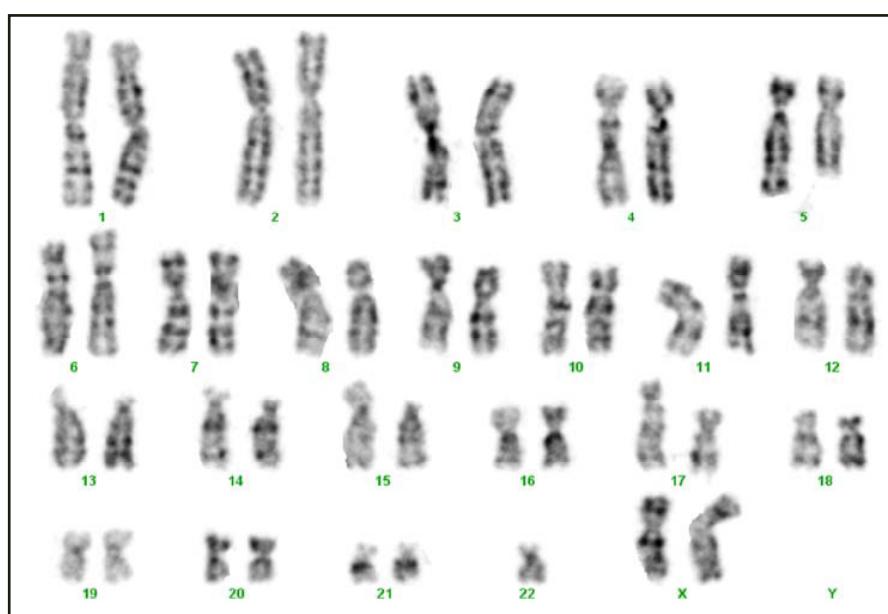
## Presentación del caso

Se estudió en el Centro Nacional de Genética Médica el líquido amniótico (LA) de una gestante de 39 años de edad procedente del Centro Provincial de Genética Médica de Artemisa; por presentar edad materna avanzada, sin antecedentes patológicos familiares y con edad gestacional de 17.2 semanas. Se realizó el cultivo de amniocitos y bandas GTG según técnica estandarizada en el laboratorio. Se analizaron 20 metafases.

## Resultados

El análisis cromosómico mostró un cariotipo con translocación robertsoniana entre los cromosomas 15 y 22 y una translocación recíproca aparentemente balanceada entre los cromosomas 5 y 17 (figura 1). El cariotipo emitido fue 45,XX,der(15;22)(q10;q10) mat, t(5;17)(q31.3;q25) *de novo*, según el Sistema Internacional de Nomenclatura Citogenética (ISCN 2013).<sup>10</sup> Al realizar estudio a ambos padres se comprobó que la madre era portadora de la translocación 15;22 y que la translocación entre los cromosomas 5 y 17 era *de novo* según resolución de 450 bandas. (Figura 1)

**Figura 1.** Muestra el cariotipo femenino del feto con la t(15;22) mat y la t(5;17) *de novo*.



## Discusión

El hecho de que aparezcan dos translocaciones, una robertsoniana y una recíproca es un evento poco frecuente encontrado en el diagnóstico prenatal citogenético. Autores como Forabosco y cols, sugirieron que la incidencia de estas anomalías estructurales no está influenciada por la edad materna.<sup>11</sup>

En el caso de la translocación robertsoniana heredada de la madre el riesgo de afección para la descendencia es menor al 1%.<sup>12</sup>

A pesar de la coincidencia de las dos translocaciones, y una de estas *de novo*, en el periodo fetal no se observaron hallazgos ultrasonográficos; no obstante la pareja decidió la continuación del embarazo, después de brindarle el asesoramiento genético.

La niña al nacer, no presentó manifestaciones clínicas que indicaran anomalías físicas, pero se continua un seguimiento clínico sistemático.

Según la literatura revisada y hasta el momento del estudio no se han encontrado otros casos en el diagnóstico prenatal con rearreglos cromosómicos que involucren estos puntos de ruptura en los cromosomas 5 y 17, donde puedan quedar inactivados determinados genes u ocurrir pérdidas de material genético no detectables mediante técnicas de citogenética convencional.

Estudios revelan translocaciones que involucran lo cromosomas 5p y 17p, asociados a carcinomas cervicouterino y leucemias promielocítica agudas, lo cual difiere de nuestro estudio que si involucran las regiones 5q y 17q.<sup>13,14</sup>

Por otra parte Nara y cols 2011, describen en su investigación varios rearreglos, entre los que se destaca t (5; 17) (q23.2; q24), en pacientes con displasia campomélica y ruptura arriba del gen SOX9 ubicado en el cromosoma 17q; el cual se diagnosticó por citogenética molecular.<sup>15</sup>

En nuestro propósito, no es posible identificar los genes que están o no inactivados en los puntos de ruptura del rearreglo de *de novo*, ni las posibles manifestaciones clínicas, por las técnicas citogenéticas convencionales.

Debido a esta novedad se sugiere un seguimiento clínico de esta niña hasta los 3 años de edad por constituir un evento inusual y novedoso en la citogenética prenatal.

## Conclusiones

El diagnóstico prenatal inusual de dos translocaciones permitió facilitar el asesoramiento genético a la familia, proporcionar una estrategia genética en las familias en riesgo, para la correcta toma decisiones en la atención primaria de salud.

## Referencias bibliográficas

1. Modern Genetic Analysis: New catalog. Revisado en Julio- Agosto del 2010. Disponible en: <http://www.whfreeman.com>
2. Farcas S, Crisan CD, Andreescu N, Stoian M, Motoc AG. Structural chromosomal anomalies detected by prenatal genetic diagnosis: our experience. Rom J Morphology Embryol, 2013; 54(2): 377-83
3. Gismondi F, Neuspiller N. Riesgo genético reproductivo en portadores de rearreglos cromosómicos. Reproducción 2005; 20(1): 25-36.
4. Gardner RJM, Sutherland GR: Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling, 4ed .Oxford: Oxford University Press, 2012; pp 36-59.
5. Thompson and Thompson, MW Genetics in Medicine WB, Saunders CO, Vol 15, 7ta Edición, Philadelphia, EEUU, 1986; pp. 451.
6. Emery AEH, Mueller RF, Livingstone CH. Principios de Genética Médica Alhambra, Longman SA. Principles and Practice of Medical Genetics, 4ta. Edition, 2002; 224-230
7. Lantigua A. Introducción a la Genética Médica. Cáp. 8 2<sup>a</sup> edición., Ed Ciencias Médicas, 2011, pp.125-7.
8. Warburton D. De novo balanced chromosome rearrangements and extra marker chromosomes identified at prenatal diagnosis: clinical significance and distribution of breakpoints. American Journal of Human Genetics 1991; 49: pp 995-1013
9. Quiñones MO, Quintana AJ, Méndez Rosado LA y col. Frecuencias de reordenamientos cromosómicos estructurales acorde a las indicaciones para estudios citogenéticas prenatales y postnatales. Revista Cubana Genética Comunitaria, 2010; 4(3):36-42.
10. Shaffer Lisa G, Mc.Gowan-Jordan J, Schmid M, editors An international System for Human Cytogenetic Nomenclature, S. Karger, Basel 2013.
11. Forabosco A, Percesepe A, and Santucci S. Incidence of non – age dependent chromosomal abnormalities: a population –

- based study on 88,965. Eur J Hum Genet, 2009 Jul; 17(7): 897 – 903
- 12. Gardner RJM, Sutherland GR and Shaffer LG Parent with a chromosomal abnormality. In: Chromosome abnormalities and genetic counseling 4th Ed. New York. Oxford University Press, Inc. 2012, 67-111.
  - 13. Atkin NB. Significance of chromosome 5 and 17 changes in the development of carcinoma of the cervix uteri. Cytogenet cell Genet 2000;91(1-4): 44-6
  - 14. Brunel V y col. Unbalanced translocation t(5;17) in a typical acute promyelocytic leukemia. Genes chromosomes cancer 1995;14(4): 307-12
  - 15. Nara LM y col. Characterization of complex chromosomal rearrangements by targeted capture and next- generation sequencing. Genome research 2011; 21: 1720-27. Disponible en: <http://www.genome.org>.
  - 16. Giardino D, Corti C, Ballarati L, Colombo D et al. De novo balanced chromosome rearrangements in prenatal diagnosis. Prenat Diagn 2009; 29: 257-265.
  - 17.- Han SH, An JW, Jeong GY, Yoon HR, Lee A, Yang YH and et.al. Clinical and cytogenetic finding on 31,615 mid-trimester amniocentesis. Korea J.Lab Med 2008. Oct, 28(5) : 378 – 85.