

Inversión inusual del cromosoma 21 en una paciente abortadora habitual

Inversión inusual del cromosoma 21 en una paciente abortadora habitual

Odalís Molina Gamboa,^I Luis Alberto Méndez Rosado,^I Anduriña Barrios Martínez,^I María Idania Viñales Pedraza^{II}

^I Centro Nacional de Genética Médica. La Habana, Cuba.

^{II} Centro Municipal de Genética Médica de la Lisa. La Habana, Cuba.

RESUMEN

Las inversiones pericéntricas están entre los reordenamientos cromosómicos balanceados más usuales, con una frecuencia de un 1-2 %. Al laboratorio de citogenética del Centro Nacional de Genética Médica se remite una paciente con múltiples abortos del primer trimestre del embarazo. Se realizó el cariotipo en sangre periférica a una resolución de 450 bandas. La paciente presentó una inusual inversión pericéntrica del cromosoma 21 con la fórmula cromosómica 46,XX,inv (21) (p11.2 q21.1). Se discuten los posibles gametos resultantes de la segregación meiótica en esta paciente y se valoran los riesgos de abortos e hijos malformados teniendo en cuenta los puntos de ruptura en el 21.

Palabras clave: inversión pericéntrica, cromosoma 21.

ABSTRACT

Pericentric inversions are among the most frequent chromosomal rearrangements with a frequency of 1-2 %. A woman with repeated first trimester pregnancy loss was referred to cytogenetic laboratory of The National Center of Human Genetics. A karyotype conventional banding technique at resolution of ~450 was made. The patient presented an unusual pericentric inversion 46,XX,inv (21)(p11.2 q21.1).

The possible gametes as result of crossover events (during the pachytene stage of meiosis I) were discussed. The risk of miscarriages and malformed children were evaluated according the breakpoint in 21 chromosome.

Key words: Chromosome 21, inversion pericentric.

INTRODUCCIÓN

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. Una inversión es una aberración cromosómica estructural donde ocurren dos puntos de rupturas en un cromosoma determinado y este es reconstituido con el mismo segmento, que gira 180°. Las inversiones son rearrreglos equilibrados que raramente causan problemas en los portadores, pero en ocasiones durante la recombinación cromosómica dan lugar a gametos desbalanceados que pueden provocar abortos espontáneos, malformaciones fetales y/o retardo mental detectados postnatalmente. La frecuencia de inversiones pericéntrica está entre el 1-2 %, por ser de los más comunes reordenamientos cromosómicos estructurales. La relevancia clínica de la inversión cromosómica es que se pueden sentar las bases para la generación de gametos recombinantes (rec) que pueden llevar a un embarazo anormal.¹ En el presente trabajo describimos una inusual inversión pericéntrica del cromosoma 21 en una paciente con abortos recurrentes.

Presentación del caso

Se recibe en el Centro Nacional de Genética Médica una mujer de 39 años con historia de cuatro abortos espontáneos del primer trimestre del embarazo, con diferentes parejas. Por tal motivo, se realiza cariotipo y fueron analizadas 20 metafases con bandas GTG y una resolución de 450 bandas.

RESULTADOS

Las 20 metafases analizadas mostraron un cariotipo femenino con una inusual inversión pericéntrica del cromosoma 21 en los puntos de rupturas de p11.2 y q21.1. La fórmula cromosómica es 46, XX, inv. 21 (p11.2, q21.1) acorde al Sistema Internacional de la Nomenclatura Citogenética 2005 (Fig.).

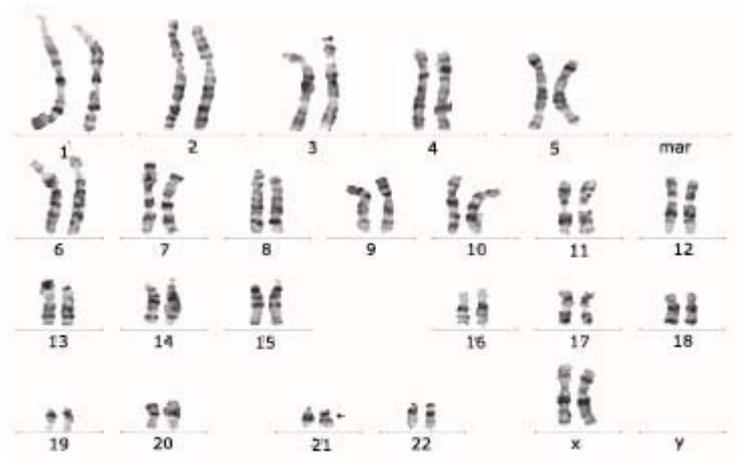


Fig. Muestra el cariotipo femenino de la paciente, donde se aprecia señalado por una flecha la inversión pericéntrica del cromosoma 21.

DISCUSIÓN

La inversión del cromosoma 21 es un fenómeno inusual reportado en la literatura. El primer caso de inversión pericéntrica fue descrito por *Gray et al.*,² hasta el año 2013 habían sido reportadas en la literatura de habla inglesa 15 casos.³⁻¹² La baja frecuencia de esta anomalía descrita en la literatura se debe en nuestra opinión a su difícil detección debido al pequeño tamaño de este reordenamiento, al necesitar cromosomas con una resolución mayor a las 400 bandas.

De los casos reportados, existen cuatro que han sido diagnosticados por las recurrentes pérdidas de embarazos o infertilidad de sus portadores. En cambio otros casos se han reportado por presentar Síndrome de Down en su descendencia a consecuencia de la recombinación meiótica en el segmento invertido. Estos pacientes han heredado el rec (21) dup (21q) que ha conducido a la trisomía parcial del cromosoma 21.^{10,11}

La formación de los gametos durante la meiosis constituye el principal problema en los portadores heterocigóticos de la inversión. Durante la meiosis I producto de la recombinación en este segmento invertido se pueden producir gametos recombinantes con duplicaciones o deleciones parciales que conducen a embriones con estos desbalances cromosómicos.¹

Está demostrado que el riesgo durante la recombinación genética depende de la localización de los puntos de rupturas en el cromosoma reordenado, cuanto más distal sea el punto de ruptura de la inversión, aumentará el riesgo del nacimiento de un niño afectado.¹³ En estos casos el desbalance es menor, (duplicación o deleción) la posibilidad del nacimiento de un niño afectado se incrementa, y la probabilidad de la recombinación será mayor en el segmento invertido. Cuando en un portador de una inversión del cromosoma 21 se ha presentado un recién nacido con afecciones genéticas, el riesgo de que este evento se repita se incrementa con respecto a cuando la inversión solo ha afectado la fertilidad del individuo a través de abortos recurrentes.¹

En la paciente que se reporta el punto de ruptura es cercano al centrómero (q21), por lo que el riesgo de tener un niño con retardo mental y/o malformaciones disminuye considerablemente al ser el segmento invertido pequeño y disminuir la probabilidad de recombinación. No obstante, la paciente con abortos recurrentes del primer trimestre sugiere que la recombinación desfavorable ha ocurrido reiteradamente y que los rec (21) formados han tenido grandes desbalances incompatibles con la vida. En este caso, la decisión es a favor de recombinantes con grandes deleciones del 21, porque es conocido que duplicaciones en este cromosoma pueden nacer sin mayores dificultades. A la paciente se le ha propuesto diagnóstico prenatal para su próxima gestación ante lo difícil de la estimación del riesgo en su descendencia. Se concluye que el cariotipo anormal reportado es una causa muy probable de las pérdidas de embarazos recurrentes en esta mujer. La causa más probable de abortos es el recombinante 21 con grandes deleciones.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gardner RJM, Sutherland GR, Shaffer LG. Parent with a chromosomal abnormality. In: Chromosome abnormalities and genetic counseling 4th ed. New York. Oxford University Press. 2012:67-111.
2. Gray JE, Mutton DE, Ashby DW. Pericentric inversion of chromosome 21. A possible further cytogenetic mechanism in mongolism. *Lancet*. 1962; 1(7219):21-3.
3. Fraisse J. Pericentric inversion of a chromosome 21. Study of 3 generations. *Genetic counseling. J Genet Hum*. 1975; 23(Suppl): 107-11.
4. Fraisse J, Philip T, Bertheas MF, Lauras B. Six cases of partial duplication-deficiency 21 syndrome: 21(dupq22delp23) due to maternal pericentric inversion: inv(21)(p12;q22). A family study. *Ann Genet*. 1986; 29(3): 177-80.
5. Groupe de Cytogénéticiens Français. Pericentric inversions in man. A French collaborative study. *Ann Genet*. 1986; 29(3): 129-68.
6. Léonard C, Gautier M, Sinet PM, Selva J, Huret JL. Two Down syndrome patients with rec(21), dupq,inv(21) (p11;q2109) from a familial pericentric inversion. *Ann Genet*. 1986; 29(3): 181-3.
7. Miyazaki K, Yamanaka T, Ogasawara N. A boy with Down's syndrome having recombinant chromosome 21 but no SOD-1 excess. *Clin Genet*. Dec 1987; 32(6): 383-7.
8. Gabriel-Robez O, Ratomponirina C, Croquette M, Couturier J, Rumpler Y. Synaptonemal complexes in a subfertile man with a pericentric inversion in chromosome 21. Heterosynapsis without previous homosynapsis. *Cytogenet Cell Genet*. 1988; 48(2): 84-7.
9. Tardy EP, Tóth A, Kosztolányi G. Prenatal exclusion of segmental trisomy in familial chromosome 21 pericentric inversion by fluorescence *in situ* hybridization. *Prenat Diagn*. Sep 1997; 17(9): 871-3.
10. Ilgin Ruhi H, Tükün A, Karabulut H, Bayazit P, Bökesoy I. A Down syndrome case with a karyotype of 46,XY,rec(21)dup(21q)inv(21)(p11q22) derived from paternal pericentric inversion of chromosome 21. *Clin Genet*. May 2001; 59(5): 368-70.

11. Oliveira R, Dória S, Madureira C, Lima V, Almeida C, Pinho MJ, et al. Inv21p12q22 del21q22 and intellectual disability, Genet. 2013.
12. Naeimeh Tayebi, Hossain Khodaei. A Rare Case of Pericentric Inversion, Inv (21) (p12;q22) in Repeated Pregnancy. Oman Med J. Nov 2011;26(6):441-3.
13. Dutrillaux B, Laurent C, Robert JM, Lejeune J. Pericentric inversion, inv(10) in a mother and aneuploidy by recombination, inv(10), rec(10), in her son. Cytogenet Cell Genet. 1973;12(4):245-53.

Recibido: 14 - 5 - 14

Aprobado: 5 - 6 - 14

Odalís Molina Gamboa. Centro Nacional de Genética Médica.
Correo electrónico: odalysmg@infomed.sld.cu