

Trastornos neurológicos graves y malformaciones en una niña con monosomía del cromosoma 21.

Severe neurological disorders and malformations in a girl with monosomy of the chromosome 21.

Luis A. Méndez-Rosado¹, Gisela Noche², Tatiana Zaldivar³, Luanda Maceiras⁴, Yomisleydy Bravo⁵

Resumen: Se presenta el caso de una niña de 7 años de edad, que fue remitida a la Consulta de Asesoramiento Genético, por presentar malformaciones congénitas severas y rasgos dismórficos, asociado a un retardo del neurodesarrollo. Al nacer se diagnosticó una comunicación interauricular, lo cual fue corregido mediante operación cardiaca. Se le realizó estudio por técnicas de citogenética convencional obteniéndose como resultado una monosomía del cromosoma 21. El estudio de citogenética molecular por técnica FISH detectó una inserción de la zona crítica del 21 en la región subtelomérica del 6p.

Palabras claves: Trastornos neurológicos, malformaciones, monosomía del 21, FISH.

Abstract: The case of a 7-year-old girl is showed. She was referral to the Genetic Advice Session, for presenting severe congenital malformations and dysmorphisms, associated with a neurological delay. A canal inter auricle was diagnosed at birth, which was corrected through heart surgery. The conventional cytogenetic analyzed showed a 21 chromosome monosomy. The study of molecular cytogenetic detected an insertion of the critical region of 21 in the subtelomeric 6p region.

Key words: Neurological delay, malformations, 21 monosomy, FISH.

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. Se presentan en la población con una frecuencia de 1 en 500 individuos y en ocasiones afectan a más de un cromosoma. Las inserciones cromosómi-

cas son eventos raros. Con los métodos de la citogenética clásica Van Hemel and Eussen estimaron su frecuencia en 1 en 80.000, pero actualmente se conoce que aplicando técnicas de citogenética molecular su frecuencia es mucho mayor^{1,2}

La monosomía del cromosoma 21, generalmente es incompatible con la vida aunque se reportan casos donde esta aparece en forma de mosaico, y otros que al

1. Luis A. Méndez-Rosado: Doctor en Ciencias. Centro Nacional de Genética Médica. La Habana. Cuba.

2. Especialista en Genética Médica. Centro Provincial de Genética Médica de Villa Clara. Cuba

3. Especialista en Genética Médica. Hospital Nacional de Neurología. La Habana. Cuba.

4. Especialista técnico de laboratorio de citogenética. Centro Nacional de Genética Médica. La Habana. Cuba.

5. Licenciada en Tecnología de la Salud. Centro Nacional de Genética Médica. La Habana. Cuba.

Correspondencia: Dr. Luis A. Méndez-Rosado. Centro Nacional de Genética Médica, Ave 31, Esq a 146 Nro. 3102, Reparto Cubanacán, Playa, La Habana, Cuba. E-mail: albermen@infomed.sld.cu Teléfono : 7203-99-91.

ser evaluados por las técnicas moleculares resultan en *monosomía parcial del cromosoma 21*, que pueden ser heredados de rearrreglos cromosómicos balanceados en los padres o tener un origen de novo^{3,4}

Una inusual monosomía del cromosoma 21 con sus rasgos fenotípicos es presentada y se establece la posible correlación cariotipo-fenotipo.

Paciente y Método

Se remite una niña de 7 años con múltiples rasgos dismórficos, severa cifoescoliosis de la región torácico-lumbar y discapacidad intelectual a la Consulta de Asesoramiento Genético. Peso al nacer de 2000 gramos y talla de 48 cm. Se diagnostica en los primeros días de vida una cardiopatía congénita (CIA), operada por cateterismo a los 4 años. Presenta infecciones respiratorias frecuentes.

Examen físico:

Baja talla para la edad (106 cm). *Cráneo y Cara*: Macro cráneo (36,4 cm), frente muy amplia, abombada, pelo de implantación muy alta a nivel de la frente, marcado hipertelorismo, puente nasal deprimido, pestañas muy curvas, "asimetría de iris" (coloboma), filtro amplio, labio superior extremadamente fino, narinas evertidas, apiñamiento de dientes en ambas arcadas, ausencia congénita de incisivos laterales superiores, paladar alto y ojival, orejas grandes displásicas de muy baja implantación, cara alargada, mentón prominente. Cuello corto, con limitación a los movimientos. *Tórax*: Deformado, de forma cilíndrica, con pectus carinatum, abdomen sin hallazgos de interés a la inspección, sin visceromegalia. *Extremidades y columna vertebral*: Miembros superiores con deformidad de ambos codos que se encuentran en posición en abducción con hiperlaxitud a ese nivel. Manos largas con dedos largos y finos. Los miembros inferiores con atrofia muscular en ambos y flaccidez. En la columna vertebral se observa cifoescoliosis dorso-lumbar grave con presencia de giba izquierda, los hombros son asimétricos.

Sistema Nervioso Central: Discreta hidrocefalia diagnosticada a los 2 años sin repercusión, hipotrofia en miembros inferiores, debilidad muscular del tren inferior, hiporeflexia osteotendinosa, fuerza muscular disminuida, sin control del tronco, severo trastorno para la marcha, discapacidad intelectual severa, retardo del lenguaje.

Estudios complementarios realizados.

- Ecosonograma Transfontanelar a los 15 días de edad: Asimetría de ventrículos laterales con ventriculomegalia izquierda. Quiste subependimario derecho.
- Potenciales evocados Visuales: Percepción del estímulo pero no permitió concluir sobre la calidad de la visión.
- Potenciales Evocados del Tallo Cerebral: Ausencia de respuesta del lado derecho compatible con pérdida auditiva completa, con hipoacusia mixta neurosensorial severa del lado izquierdo. Distrofia y adelgazamiento del cuerpo caloso.
- Estudios con Resonancia magnética nuclear (RMN):

1. *RMN cerebral (8 meses de edad)*. Dilatación de tipo triventricular con presencia de prolongaciones temporales de los ventrículos laterales, distrofia y adelgazamiento del cuerpo caloso, asimetría de cuernos occipitales, dilatación de la cisterna quiasmática y prepontina con disminución de la cisterna cuadrigemina.

2. *RMN cerebral (2 años de edad)* Discreta hidrocefalia, cambios a nivel del cuerpo caloso en relación con probable hipoplasia

3. *RMN de columna cervical, dorsal y lumbar (2 1/2 años de edad)* Acentuada rotoescoliosis dorsal de convexidad derecha, el canal raquídeo de amplitud conservada, la médula espinal se extiende hasta L1 sin evidencia de alteraciones.

- Rx de caderas y de ambos codos: Estructuras óseas evaluadas de morfologías y densidad radiológica conservada. Espacios articulares conservados, no altera-

Caso Clínico

- ciones de partes blandas.
- Rx de columna vertebral: Se evidencia curva tóraco-lumbar T5 a L2 con convexidad derecha desbalanceada.

Estudios cromosómicos convencionales en sangre periférica:

La niña presentó monosomía del cromosoma 21 en 50 metafases analizadas a una resolución de 400 bandas (45,XX -21)

Es interconsultada con Especialista en Genética Clínica, para evaluar la posibilidad de realizar Cariotipo a ambos padres y estudio cromosómico a la niña mediante técnica de Citogenética Molecular (FISH), lo cual se lleva a cabo con los siguientes resultados:

- Cariotipo del padre: 46, XY, inv (9) (p11,q12) en 20 metafases. Cariotipo de la madre: 46, XX en 20 metafases. (Ambos cromosómicamente normales).
- Estudio cromosómico por técnica de Citogenética Molecular (FISH) a la niña: La zona crítica del 21 está insertada al 6p. (Fig 1).
- Fórmula cromosómica: 45,XX,-21.ish der (6) ins (6;21) (p25;21q22.13q22.2) (LSI 21 x2) (Fig 2).

DISCUSIÓN

El hecho de que esta niña sobreviviera hasta los 7 años con solo un cromosoma 21 se debe a la presencia de la región crítica del cromosoma 21 insertada al 6p, lo cual descartó una monosomía total de dicho cromosoma. El cromosoma 21 presenta una baja densidad génica, solo 225 loci codifican proteínas⁵, esta escasez de genes explica que sea el síndrome cromosómico de mayor sobrevivencia a pesar de su estado trisómico. En esta niña la llamada región crítica, 21q22, está presente en disomía, esto sugiere que muchas de las características fenotípicas que muestra no son debidas a la monosomía parcial de este cromosoma. La región 21q22.13q22.2 en triple dosis está asociada a las principales características fenotípicas del síndrome

Down, por lo cual constituye una zona clave dentro del cromosoma 21.

Las características del cuadro clínico de la niña (anomalías esqueléticas, baja talla, coloboma del iris, discapacidad intelectual, retardo del lenguaje, pérdida de audición, cardiopatías congénitas, entre otras) se corresponden con lo reportado por varios autores en pacientes que presentan delección 6 pter sobre todo las subteloméricas.⁶⁻¹² La delección de la región subtelomérica del 6p, desde 6p24 hasta 6p25 incluye aproximadamente 5.0 megabases y es imposible de diagnosticar con el nivel de resolución con que fue analizado este caso por citogenética convencional. Esta delección ha sido asociada con el síndrome Ritscher-Schinzel (o síndrome cráneo-cerebelo-cardíaco) (3C síndrome)⁹. Con la tecnología de nuestro laboratorio es imposible corroborar esta hipótesis, pero las características clínicas de la paciente sugieren que debido a la inserción de la región 21q22 en la zona terminal del 6p se pudo haber producido una delección subtelomérica o disrupción de genes de dicha región que provocaron este fenotipo.

Las inserciones se consideran un tipo de "translocación no recíproca" que dependiendo el punto de ruptura donde ocurra la inserción pueden ser completamente balanceadas o provocar serios desbalances debido a disrupción de genes codificantes de proteínas con función estructural o genes con función reguladora, delección o duplicación de genes en el punto de inserción del nuevo fragmento, alteraciones en los CNV (copy number variation por sus siglas en inglés) que tiene que ver con la dosis génica y las interacciones entre genes y los mecanismos de su regulación.¹³⁻²¹ Si tenemos en cuenta que la inserción ha ocurrido en una región rica en genes, como las subteloméricas, es muy posible que esta gran cantidad de afecciones fenotípicas se deban principalmente al punto de ruptura en el cromosoma 6 y no estén relacionadas con la monosomía parcial del cromosoma 21.

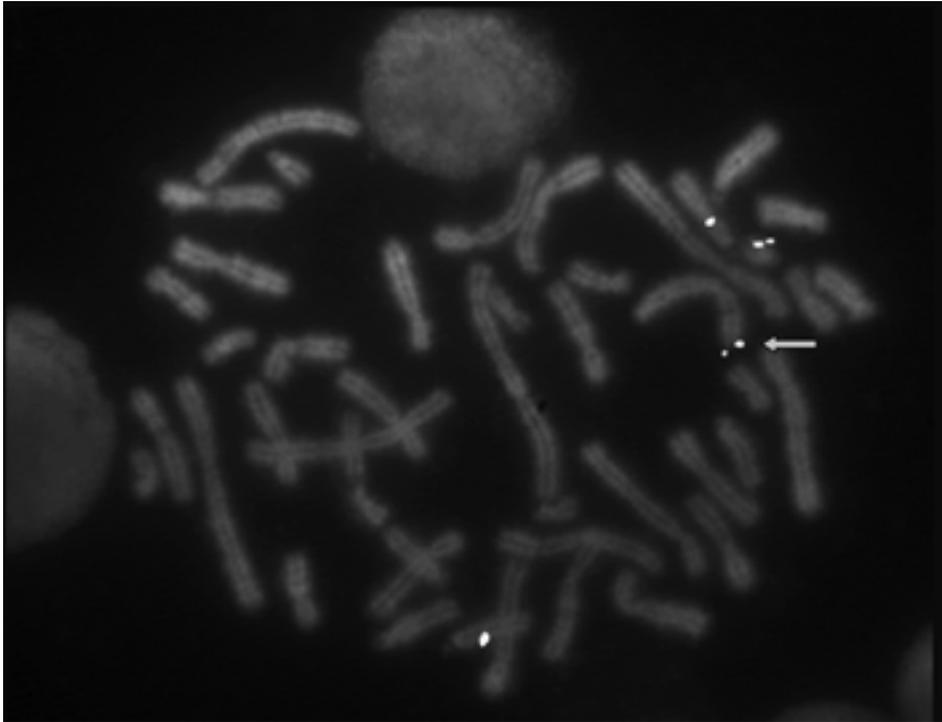


Fig 1. Cromosomas de la niña con marcaje de sondas LSI del 13 (13q14) verde y LSI del 21 (q22.13-q22.2) amarillo. Aparece un marcaje del 21 normal y otro insertado en el brazo corto de un cromosoma del grupo C (flecha).

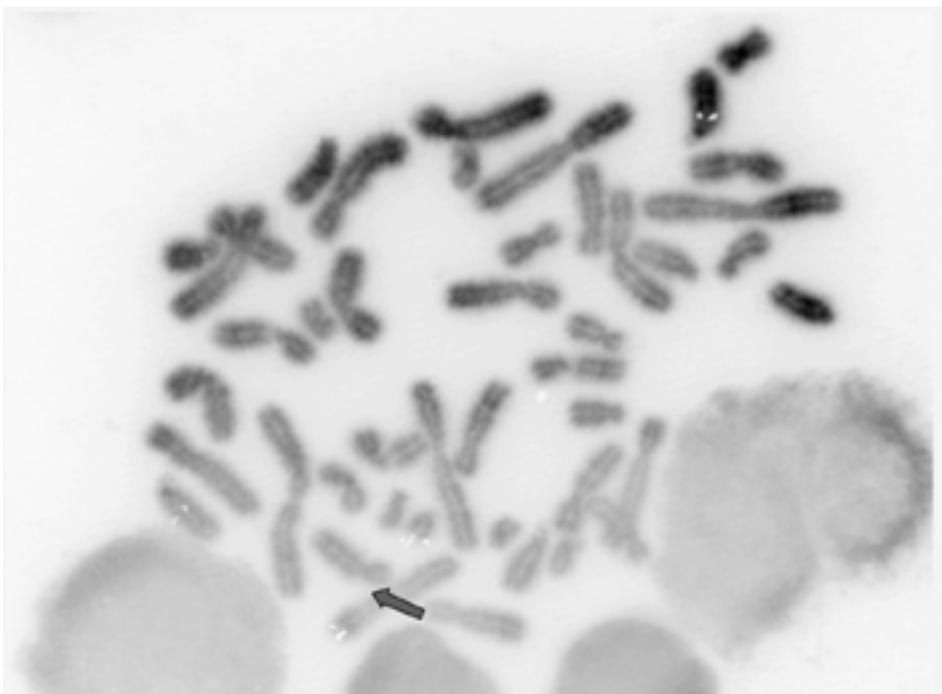


Fig 2. DAPI reverse donde se determina que la inserción de la región (q22.13-q22.2) del cromosoma 21 es en la región subtelomérica 6p (flecha).

BIBLIOGRAFÍA

1. Van Hemel JO, Eussen HJ. Interchromosomal insertions . Identification of five cases and a review. *Hum Genet* 2000; 107 : 415 – 432 , .
2. Kang SHL , Shaw C , Ou Z , et al . Insertional translocation detected using FISH confirmation of array-comparative genomic hybridization (aCGH) results . *Am J Med Genet.*2010;152A : 1111 – 1126 , .
3. Martínez-García M, Aínsa E, García-Hoyos M, et al.. Broadening our understanding by the use of molecular cytogenetic techniques: full monosomy 21. *J Assist Reprod Genet.* 2011; 28(7): 106-111.
4. Roberson ED, Wohler ES, Hoover-Fong JE et al. Genomic analysis of partial 21q monosomies with variable phenotypes. *Eur J Hum Genet.* 2011; 19(2):235-8.
5. Hattori M, Fujiyama A, Taylor TD, et al. The DNA sequence of human chromosome 21. *Nature* 2000; 405 : 311 – 319 , .
6. Vernon HJ, Bytyci A, Batista D, et al. 6p25 microdeletion: white matter abnormalities in an adult patient. *Am J Med Genet A.* 2013; 161A(7):1686-9.
7. Piccione M, Antona R, Salzano E et al. Array-CGH and clinical characterization in a patient with subtelomeric 6p deletion without ocular dysgenesis. *Am J Med Genet A.* 2012 Jan; 158A(1): 150-4
8. Martinet D, Filges I, Besuchet N et al. Subtelomeric 6p deletion: clinical and array-CGH characterization in two patients. *Am J Med Genet A.* 2008 ;146A(16):2094-102.
9. Descipio C, Schneider L, Young TL et al. Subtelomeric deletions of chromosome 6p: molecular and cytogenetic characterization of three new cases with phenotypic overlap with Ritscher-Schinzel (3C) syndrome. *Am J Med Genet A.* 2005; 134A(1):3-11.
10. Le Caignec C1, De Mas P, Vincent MC, Bocéno M, Bourrouillou G, Rival JM et al. Subtelomeric 6p deletion: clinical, FISH, and array CGH characterization of two cases. *Am J Med Genet A.* 2005; 132A(2):175-80.
11. Zirn B, Hempel M, Hahn A et al. Polyneuropathy, scoliosis, tall stature, and oligodontia represent novel features of the interstitial 6p deletion phenotype. *Am J Med Genet A.* 2008; 15;146A (22):
12. Nakane T, Kousuke N, Sonoko H et al. 6p subtelomere deletion with congenital glaucoma, severe mental retardation, and growth impairment. *Pediatr Int.* 2013; 55(3):376-381
13. Sismani C, Kitsiou-Tzeli S, Ioannides M et al. Cryptic genomic imbalances in patients with de novo or familial apparently balanced translocations and abnormal phenotype. *Molecular Cytogenetics* 2008; 1:1-15.
14. Gribble SM, Prigmore E, Burford DC et al. The complex nature of constitutional de novo apparently balanced translocations in patients presenting with abnormal phenotypes. *J Med Genet* 2005; 42: 8-16.
15. Le Scouarnec S, Gribble SM. Characterising chromosome rearrangements: recent technical advances in molecular cytogenetics. *Heredity* 2012; 108, 75-85.
16. Bache I, Hjorth M, Bugge M et al. Systematic re-examination of carriers of balanced reciprocal translocations: a strategy to search for candidate regions for common and complex diseases. *Europ J Human Genet* 2006; 14, 410-417.
17. Brady PD, Chiaie BD, Christenhusz G et al. A prospective study of the clinical utility of prenatal chromosomal microarray analysis in fetuses with ultrasound abnormalities and an exploration of a framework for reporting unclassified variants and risk factors. *Genetics in Medicine* 2014; 16: 1-6.
18. Gajecka M, Glotzbach CD, Jarmuz M et al. Identification of cryptic imbalance in phenotypically normal and abnormal translocation carriers. *Europ J Human Genet* 2006; 14: 1255-1262.
19. Henrichsen C, Chaignat E, Reymond A. Copy number variants, diseases and gene expression. *Human Molecular*

- Genetics 2009; 18: 1-8.
20. Mills RY, Walter K, Stewart C et al. Mapping copy number variation by population scale genome sequencing. Nature 2011; 470(7332): 59-65.
21. Qiao Y, Badduke Ch, Mercier E, et al. miRNA and miRNA target genes in copy number variations occurring in individuals with intellectual disability. BMC Genomics 2013; 14: 544-554.