

Cromosoma supernumerario con dos centrómeros y satélites en ambos extremos en una niña con retraso mental

Por los Dres.:

LIANE BORBOLLA VACHER* y ANTONIO DIEZ BETANCOURT**

Borbolla Vacher, L.; Diez Betancourt, A. *Cromosoma supernumerario con dos centrómeros y satélites en ambos extremos en una niña con retraso mental*. Rev Cub Ped 51: 2, 1979.

Se plantea en este trabajo que el cariotipo de una niña de 9 años con retardo mental profundo y convulsiones fue 47, XX, mar, al encontrarse en la mayoría de las metafases un cromosoma extra, del tamaño de un 18, portador de satélites en ambos extremos y con una sola constricción primaria. La técnica de bandas C arroja que el marcador es dicéntrico. Los cariotipos de los padres fueron normales. Se discute el origen y mecanismo de producción de estos cromosomas supernumerarios y su efecto fenotípico.

En fecha reciente, han aparecido en la literatura médica trabajos que refieren la existencia de cromosomas supernumerarios con satélites en ambos extremos, en individuos aparentemente normales o en sujetos con fenotipos anormales diversos no característicos.¹⁻¹² Algunos de estos cromosomas han sido de presentación esporádica¹⁻⁶ y otros han mostrado un carácter familiar⁷⁻¹²

Con las técnicas de bandas C, ha sido posible detectar en varios de los cromosomas extra dos centrómeros.^{6,7,11}

Nos ha parecido de interés la presentación del estudio citogenético de una niña de nueve años, retrasada mental, por haber encontrado en el cariotipo un

cromosoma marcador similar dicéntrico y con satélites en ambos extremos de sus brazos.

MATERIAL Y METODO

Se hicieron las siguientes pruebas en la paciente y sus padres: frotis bucal (coloración aceto-orceína) para determinar el sexo cromatínico; dos cultivos de sangre periférica en cada uno, con técnica estandarizada habitual. La metodología de bandas G es la descrita por Seabright¹³ modificada por nosotros y la de bandas C ha sido referida previamente.¹⁴ Los dermatoglifos se tomaron mediante un método de tinta.

Las hermanas de la paciente no pudieron ser estudiadas por no residir en la ciudad.

RESULTADOS

Presentación del caso: la niña S.A.S.B. fue remitida para estudio citogenético el 26-2-1975, cuando tenía 9 años de edad. Al nacer (3-5-1965),

* Profesora de pediatría, departamento de citogenética, hospital pediátrico docente "William Soler", Ave. San Francisco, Alhabana.

** Profesor de pediatría, departamento de neuropediatría, hospital pediátrico docente "Angel Arturo Aballi".



Figura 1. Paciente S.A.S.B., facies ovalada, estrabismo convergente ligero, pilares del filtro prominentes, labio inferior grueso, retraso mental profundo.

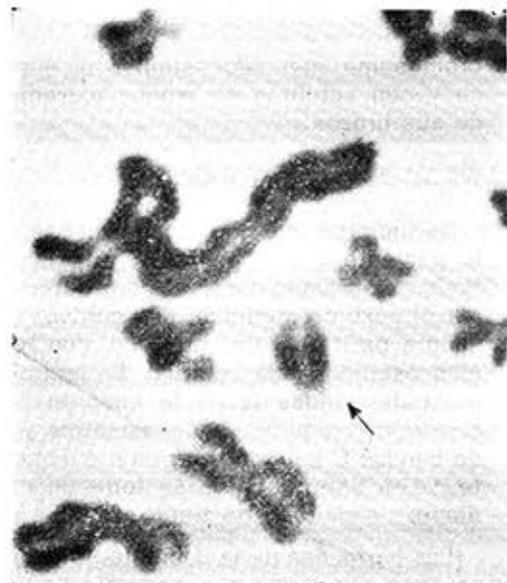


Figura 2. En el centro, se ve el cromosoma marcador submetacéntrico, del tamaño de un cromosoma 18, con satélites en ambos extremos (coloración Giemsa, técnica corriente).



Figura 3. Asociación de satélites del cromosoma extra estructuralmente anormal y de un cromosoma acrocéntrico del grupo D.

sus padres, no emparentados, tenían respectivamente, 48 años él y ella, 38 años. El embarazo y el parto fueron normales y el peso al nacer de 8 libras. No se recogen datos de enfermedad viral, medicación de posible efecto teratogénico o radiación durante la gestación. La madre niega haber intentado maniobras abortivas. La niña es producto del 6to. embarazo. Sus tres hermanas de 24, 21 y 17 años son normales. La madre refiere dos abortos provocados.

Desde su nacimiento, la paciente ha sido saludable, pero tiene un retardo mental profundo y a los 6 años presentó en dos ocasiones, crisis convulsivas generalizadas de tipo mayor motor, y fue tratada con fenilhidantoína y primidona.

Examen físico: talla: 127 cm (10 percentil), peso: 39 kg (entre 90 y 97 percentiles), circunferencia cefálica: 47 cm (50 percentil para 3 años), circunferencia torácica: 67 cm; cráneo pequeño, pelo abundante y grueso, estrabismo convergente ligero, cejas bien dibujadas, escleróticas azulosas, no hay desviación mongoloidea o antimongoloidea de hendiduras palpebrales, nariz normal de fosas nasales pequeñas, filtro con pilares prominentes, boca grande de labio superior delgado, comisuras labiales inclinadas hacia abajo, labio inferior prominente, dientes pequeños y con caries, paladar ojival, orejas de implantación normal, lóbulos poco dibujados (figura 1), no hay *pterigion colli*, tórax de forma normal, extremidades alargadas, manos pequeñas con braquidactilia relativa, clinodactilia moderada de 5to. bilateral; pie plano bilateral y ligera sindactilia entre 2do. y 3er. dedos de pies que consideramos como variante normal, genitales externos femeninos; marcha, tono muscular y reflejos normales, intenso retraso mental, con rechazo social, actitud agresiva y el lenguaje se limita a gritos inarticulados.

Exámenes complementarios: hemograma, orina, eritrosedimentación, glicemia, calcemia, urea y protidograma normales, así como iodo proteico, fósforo, fosfatasa alcalina y colesterol; prue-

Figura 4. Técnica de bandas G (coloración TG, tripsina-Giemsa) en la parte inferior de la figura, aparece el cromosoma supernumerario con dos bandas oscuras y satélites.

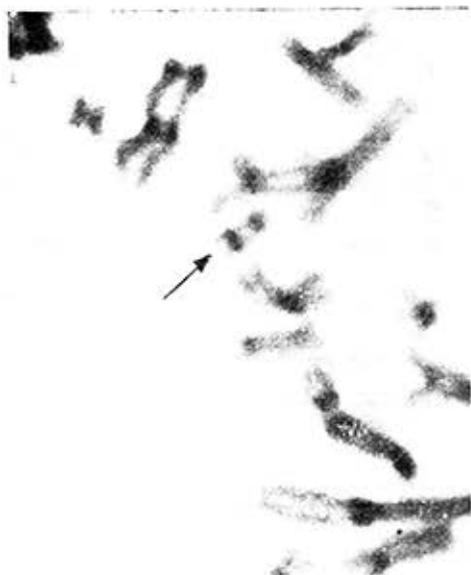
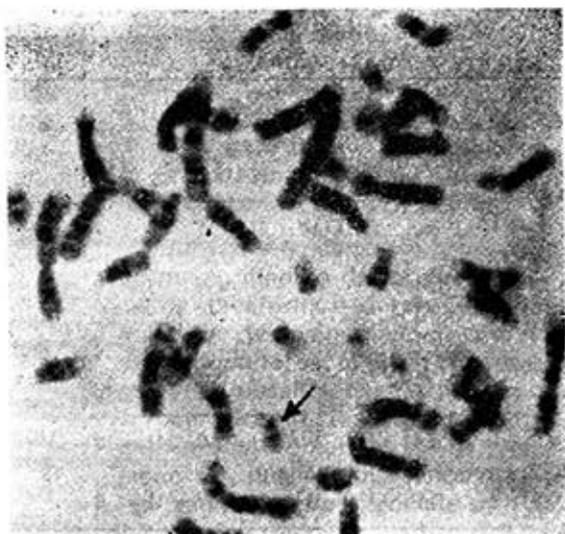


Figura 5. En el centro, el cromosoma anormal con dos bandas C positivas (cromosoma dicéntrico) técnica de bandas C.

bas de cloruro férrico, nitroprusiato, dinitrofenilhidrazina, ninhidrina y mucopolisacáridos en orina negativas.

Radiografía de cráneo: microcefalia; placa de tórax: normal, edad ósea: normal para su edad.

Electroencefalograma: numerosas crisis generalizadas constituidas por puntas, polipuntas y ondas de gran voltaje (anormal paroxístico generalizado). **Test de maduración de Gesell:** características motoras: 19 meses, conducta adaptativa: 16 meses, conducta personal-social: 24 meses, lenguaje: 15 meses.

Hallazgos citogenéticos: cromatina sexual: paciente: 36% de cuerpos de Barr; padre: 0% de cuerpos de Barr; madre: 40% de cuerpos de Barr.

En los cultivos de sangre periférica de la paciente, se analizaron 123 mitosis, se fotografiaron 60 y se cariotiparon 20. El número modal de cromosomas fue de 47,XX con un pequeño cromosoma supernumerario, del tamaño de un 18, portador de satélites en ambos extremos (figura 2), algo submetacéntrico. Dicho marcador se asocia por sus satélites con acrocéntricos (figura 3) y sólo tiene una constricción primaria. Con la técnica de bandas G (figura 4) (tripsina-Giemsa), el cromosoma accesorio muestra dos bandas oscuras, la más intensamente teñida en los 2/3 distales del brazo largo y la otra más clara en la parte proximal del q.; los satélites se ven pálidos. Con la técnica de bandas C, el cromosoma extra presenta dos bandas positivas de heterocromatina (figura 5). Interpretamos que es un cromosoma dicéntrico, y no es posible determinar de donde proviene, aunque la disposición de las bandas G recuerda las de la parte proximal del brazo largo de un 15.

Los cariotipos de los padres fueron normales en dos ocasiones.

CUADRO I
DERMATOGLIFOS

| | | huellas digitales | | | | | | huellas palmares | | | | | |
|----------|------|-------------------|---|---|---|---|--------|------------------|------|-----|-----------------------------|----|-----|
| | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | P.I.I. | NC | TFRC | atd | Posición del t l. de Walker | | |
| paciente | Izq. | W | W | U | U | U | 7 | 15 | 68 | 158 | 51° | t' | 27% |
| | Der. | W | W | U | W | U | 8 | | | | | | |
| padre | Izq. | W | W | W | W | U | 9 | 19 | 104 | 208 | 40° | t' | 26% |
| | Der. | W | W | W | W | W | 10 | | | | | | |
| madre | Izq. | U | W | U | W | U | 7 | 13 | 72 | 142 | 39° | t' | 17% |
| | Der. | U | U | U | W | U | 6 | | | | | | |

W: vortículo, U: bucle ulnar, P.I.I.: índice de intensidad de patrones digitales, NC: número de crestas por mano, TFRC: número total de crestas, t: trirradioaxial.

CUADRO II
DERMATOGLIFOS

| | | huellas palmares | | | | | | | | | |
|----------|------|------------------|--------------------------------|----------------|----------------|----------------|---------|---------|-----|-----------------------------|-------|
| | | ten. | hipoten. | I ₂ | I ₃ | I ₄ | modal C | modal D | MLI | Posición del t l. de Walker | |
| paciente | Izq. | 0 | A ^u /A ^c | O | O | D | ausente | 9 | 7 | 36 | trans |
| | Der. | 0 | L ^w /A ^c | O | O | L | ulnar | 7 | 7 | 36 | trans |
| padre | Izq. | 0 | A ^u /A ^c | O | O | O | ausente | 9 | 9 | 40 | no |
| | Der. | 0 | A ^u /A ^c | O | L | O | radial | 11 | 10 | 43 | no |
| madre | Izq. | 0 | A ^u /A ^c | O | O | L | ulnar | 7 | 6 | 36 | no |
| | Der. | 0 | A ^u /A ^c | O | O | L | ulnar | 9 | 9 | 37 | no |

ten: área tenar, hipoten.: área hipotenar, I₂, I₃, I₄: espacios interdigitales 2, 3, 4, modal C y modal D: tipos modales de líneas principales C y D, MLI: índice de líneas principales, surco simiano trans.: surco simiano variedad transicional, O: campo abierto, A^u: arco ulnar, A^c: arco carpiano L^w: bucle radial con pequeño vortículo central, D: bucle con trirradio accesorio, L: bucle.

Los dermatoglifos de la paciente y de sus padres se consignan en los cuadros I y II. Señalemos la posición intermedia t' del trirradio axial tanto en la niña como sus padres, un número alto de crestas digitales en el padre y la ausencia del trirradio subdigital c en padre e hija en mano izquierda.

DISCUSION

El origen y mecanismo de producción de los cromosomas marcadores, doblemente satelizados, han suscitado muchas controversias. No se ha demostra-

do que todos sean idénticos, y nos llama la atención en la literatura médica varios hechos: que su tamaño, siempre pequeño, es variable; el que informamos tiene el de un cromosoma 18 y recuerda los descritos por *Schuh* y *colaboradores*³ y *Van Dyke* y *colaboradores*⁷; también puede ser del tamaño de un cromosoma del grupo G^{1,2,4,5} o mucho más pequeño.^{9,12} Se han descrito como metacéntricos,^{1,2,9,10} submetacéntricos^{5,10-12} y acrocéntricos.⁵⁻⁷ En algunos casos, se notaron dos marcadores en el cariotipo, uno menor que el otro⁷ o no diferenciables morfológicamente.¹⁰ Generalmente, estos cromosomas accesorios son heterocromáticos, al menos en metafases mitóticas. Todos los autores admiten que derivan de cromosomas acrocéntricos por tener satélites en ambos extremos y observarse en asociación de satélites. Algunos han sido identificados, procedentes de cromosomas 13⁶ ó 15^{4,7} o del 21⁵ y del 14 y 15¹². La observación de *Grouchy* y *colaboradores*¹² es de mucho interés porque es una translocación de brazos largos de un cromosoma 14 y de un 15, t 14q;15q) familiar y que el fragmento céntrico recíproco de ella, t (14p; 15p) doblemente satelizado no se perdió, como ocurre generalmente con este tipo de aberración cromosómica, encontrándose en el cariotipo de la madre de su paciente.

No siempre se ha usado la técnica de bandas C para una mejor identificación de estos marcadores y éste debe ser el motivo porque no se ha detectado mayor número de acrocéntricos.^{6,7,11} El cromosoma supernumerario hallado en la paciente con sus dos bandas C positivas es dicéntrico.

En cuanto al mecanismo de producción del marcador, no está demostrado si es una traslocación de dos acrocéntricos o si es un isocromosoma. *Gutiérrez* y *colaboradores*¹¹ creen que el marcador dicéntrico es debido a un tipo especial de translocación robertsonianiana con rotura de dos cromosomas, una en el brazo largo de un acrocéntrico y la otra afectando directamente el centrómero de otro acrocéntrico, uniéndose los frag-

mentos resultantes para formar un cromosoma parcialmente dicéntrico, con satélites en ambos extremos y dos centrómeros, uno de ellos incompleto, lo que explicaría la ausencia de constricción de este último y el hecho de que el cromosoma anormal funciona como un monocéntrico y sea estable.¹¹

Van Dyke y *colaboradores*⁷ postulan un nuevo modelo de formación del marcador dicéntrico: durante la profase meiótica de un gameto de uno de los dos progenitores, ocurren fracturas en la parte proximal del q de una pareja de acrocéntricos. Estas fracturas tienen lugar en dos cromátidas *no* hermanas, de modo tal, que al unirse posteriormente los fragmentos, se produce un dicéntrico con dos regiones centroméricas y un fragmento acéntrico que se pierde. Estos autores⁷ no tienen explicación para la única constricción primaria del cromosoma extra.

Es interesante señalar que ninguna de las técnicas existentes (bandas Q, G y C) aclara la procedencia de los brazos cortos satelizados del cromosoma marcador.

Se ha tratado de relacionar el fenotipo de los pacientes con su cariotipo. Algunos piensan que los marcadores bisatelizados son genéticamente inertes y no tienen efecto fenotípico.¹⁰ Analizando el fenotipo de la paciente, caracterizado por retraso mental intenso, ligero estrabismo, convulsiones y alteraciones electroencefalográficas, este pudiera ser compatible con el de la trisomía parcial 15.^{4,7} Pero no nos ha sido posible asegurar que los brazos largos (q) del cromosoma marcador de la niña procedan de un acrocéntrico 15.

Se ha descrito que estos cromosomas bisatelizados supernumerarios segregan en familias^{10,11} presentándose en miembros con fenotipo normal o anormal. *Soudek* y *colaboradores*¹⁰ comparando la incidencia de los marcadores en grupos no seleccionados de recién nacidos con la de individuos subnormales no seleccionados, encuentran que la frecuencia de los cromosomas extra en el últi-

mo grupo es 16 veces más alta aproximadamente que en el primer grupo, lo que sugiere un efecto fenotípico.

El empleo simultáneo de diferentes técnicas de bandas y otras, así como

cuando el número de estas observaciones sea mayor permitirán que se conozcan mejor los cromosomas supernumerarios con satélites en ambos extremos y dicéntricos.

SUMMARY

Borbolla Vacher, L.; Diez Betancourt, A. A. *bisatellized supernumerary chromosome with two kinetochores in a girl with mental retardation*. Rev Cub Ped 51: 2, 1979.

The karyotype of a 9 year old girl with a profound mental retardation and seizures was 47, XX, mar since in most metaphases it was found an extra bisatellized chromosome with a size similar to that of the 18th and a single primary constriction. The C banding technique disclosed a dicentric marker. Normal karyotypes were found in parents. The origin and the mode of production of these supernumerary chromosomes as well as their phenotypic effect are discussed.

RÉSUMÉ

Borbolla Vacher, L.; Diez Betancourt, A. *Chromosome surnuméraire avec deux centromères et satellites dans les deux extrémités chez une fille ayant arriération mentale*. Rev Cub Ped 51: 2, 1979.

Les auteurs signalent que le caryotype d'une fille âgée de 9 ans, ayant arriération mentale profonde et des convulsions a été 47, XX, mar, lors de trouver dans la plupart des métaphases un chromosome surnuméraire de la taille d'un 18, porteur de satellites dans les deux extrémités et avec un seul étranglement primaire. La technique de bandes C indique que le marqueur est dicentrique. Les caryotypes des parents ont été normaux. L'origine et le mécanisme de production de ces chromosomes surnuméraires ont été discutés, ainsi que leur effet phénotypique.

РЕЗЮМЕ

Борбоя Вачер, Л.; Диез Бетанкурт, А. *Сверхштатная хромосома с двумя центромерами и сателлитами на обоих концах у девочки с умственным отставанием*. Rev Cub Ped 51: 2, 1979.

В настоящей работе говорится, что кариотип у девятилетней девочки с глубоким умственным отставанием и конвульсиями, — был 47, XX, мар, при нахождении в оольшинстве метафаз экстремально-хромосому размером 18, несущую сателлиты в обоих концах и столько одной начальной сжимающей. Техника лейты С демонстрирует, что маркер является дицентрическим. Кариотипы родителей этой девочки были нормальными. Обсуждается природа и механизм, производящий эти сверхштатные хромосомы и их фенотипический эффект.

BIBLIOGRAFIA

1. Walzer, S. et al. A chromosome survey of 2400 normal newborn infants. J Pediat 74: 438, 1969.
2. Stevenson, R. E. et al. Possible Autosomal isochromosome in a malformed child. Am J Dis Child 111: 327, 1966.
3. Schuh, B. E. et al. A 21/21 tandem translocation with satellites on both long and short arms. J Med Genet 11: 297, 1974.
4. Watson, E.; Gordon, R. R. A case of partial trisomy 15. J Med Genet 11: 400, 1974.

5. *Centerwall, W. R.; Morris, J. P.* Partial trisomy of chromosome 15. *Hum Hered* 25: 442, 1974.
6. *Kakati, S.; Sinha, A. K.* Induction of distinctive chromosomal bands in selected human subjects with D, G and Y chromosome anomalies. *Hum Hered* 23: 313, 1973.
7. *Van Dyke, L. et al.* The origin and behavior of two isodicentric bisatellited chromosomes. *Hum Genet* 29: 294, 1977.
8. *Armendares, S. et al.* Familial extra centric bisatellited chromosome. *Cytogenetics* 8: 177, 1969.
9. *Nielsen, J.; Hreidarsson, A. B.* Father and Daughter with presumptive isochromosome satellites-short arms D or G. *Humantenetik*. 19: 271, 1973.
10. *Soudek, B. D. et al.* Two karyotypes with accessory bisatellited chromosomes. *Ann Genet* 16: 101, 1973.
11. *Gutiérrez, A. C. et al.* Supernumerary bisatellited chromosome in a family ascertained through a patient with Sturge-Weber syndrome. *Ann Genet* 18: 45, 1975.
12. *de Grouchy, J. et al.* Etudes autoradiographiques des chromosomes humains. VII. Cinq observations de t (DqDq) familiales. *Ann Genet* 13: 19, 1970.
13. *Seabright, M.* A rapid banding technique for human chromosomes. *Lancet* 2: 971, 1971.
14. *Borbolla, L.; Delgado, A.* Método C de coloración de los cromosomas humanos. Mem. VI Sem. Cient. CENIC, pp. 293 Impresora Univers. "A. Voisin", Habana, 1977.

Recibido: setiembre 29, 1979.

Aprobado: octubre 12, 1978.