Rev Cubana Pediatr 61(1): 57-62, enero-febrero, 1989

FENOTIPO DE MONOSOMIA 1q4 POR TRANSLOCACION 1:14

HOSPITAL CLINICOQUIRURGICO "HERMANOS AMEIJEIRAS"

Dra. Dora Méndez, Dra. Elsa Gort,** Dr. Elio Prieto,*** Lic. Daysi Bello,**** Lic. Ramiro de la Rúa**** y Dr. Luis Gayol****

Se presenta el caso de una paciente que muestra algunas de las alteraciones fenotípicas principales de la monosomía 1q4 (epicanto, micrognatia, microcefalia) y en la cual el estudio citogenético mediante la técnica de bandas G permitió detectar, en todas las metafases, una translocación 1:14, cuyo punto de ruptura en el cromosoma 1 coincide con los reportados para la deleción que origina la monosomía.

INTRODUCCION

La deleción de la porción terminal del brazo largo del cromosoma 1 ha sido poco reportada en la literatura médica.[1-4] Esta aberración conduce a la monosomía del segmento 1q4-qter y se acompaña de un fenotipo caracterizado por epicanto, micrognatia, microcefalia, baja talla, retraso psicomotor severo e hipotonía muscular generalizada.[5] La ubicación de los puntos de ruptura cromosómica varía entre 1q42 y 1q43.[1,4]

El hallazgo de un individuo que muestra las principales alteraciones fenotípicas de la monosomía 1q4 y que es portador de una translocación 1:14, con el punto de ruptura similar a los reportados para la deleción, resulta de interés para los genetistas humanos, pues aporta elementos sobre la importancia de la aberraciones cromosómicas en la variabilidad del fenotipo.

PRESENTACION DEL CASO

El propositus, una niña de 22 meses de edad, es el segundo hijo de una pareja, cuyas edades son 29 años el padre y 28 la madre. La paciente fue producto de un embarazo normal de 38 semanas y un parto eutócico. El peso al nacer fue 2 700 g. El desarrollo psicomotor está severamente retrasado

* Especialista de I Grado en Genética Clínica, Jefa del Departamento de Genética del Hospital Clinicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras".
** Especialista de I Grado en Endocrinología.
*** Especialista de I Grado en Genética Clínica.
**** Licenciado en Ciencias Biológicas.

(actualmente no se sienta sola, no camina y su vocabulario no excede las 5 palabras). La paciente ingresó en 3 ocasiones por bronconeumonia, padeció otitis media y recibió una transfusión sanguinea por anemia. Además, presenta constipación habitual. En el interrogatorio no se constató ningún dato de interés, relacionado con exposición a mutágenos y teratógenos, antes o durante el embarazo.

Al momento del examen se apreció un pobre desarrollo pondoestatural (peso/talla en el 25 percentil, talla/edad por debajo del 3 percentil). Microcefalia (circunferencia cefálica (CC) 46 cm, por debajo del 5 percentil).[6] La facies es peculiar (figura 1A), con frente prominente, abertura palpebral estrecha, epicanto, ligero hipertelorismo, puente nasal deprimido con nariz en anteversión y septum sobresaliente. El filtrum es pronunciado y la boca tiene forma de V invertida; existe microrretrognatia. Las orejas son de configuración e implantación normales (figura 1 B). Presenta además hipotonia muscular generalizada y disminución de las masas musculares en miembros inferiores. El resto del examen fisico fue normal.

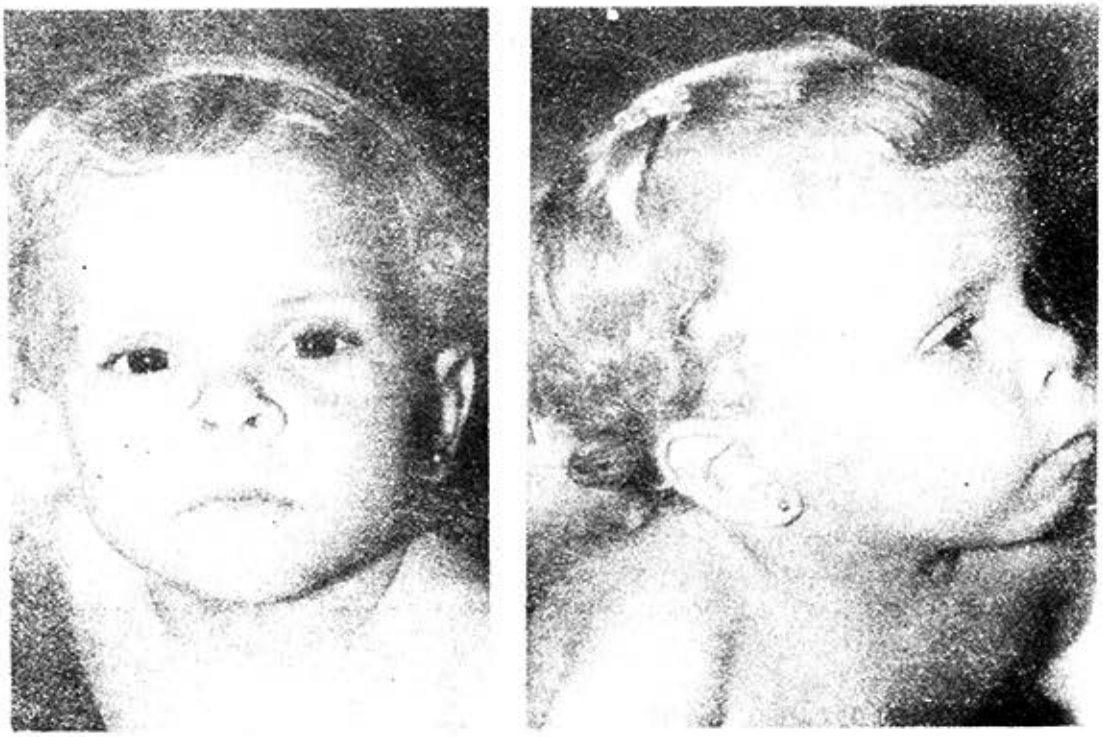

FIGURA 1. Propositus a la edad de 22 meses. A. Vista de frente. B. Vista de lado. Ver descripción en el texto.

En los exámenes complementarios se comprobaron hemograma, orina, heces fecales, aldolasa sérica, transminasa glutamicopirúvica (TGP), pruebas funcionales hepáticas (PFH), pruebas funcionales respiratorias (PFR), electroforesis de proteinas, electrólitos en sudor, prueba de tolerancia a la glu-

cosa (PTG), D-Xilosa, creatina-fosfoquinasa (CPK), biopsia muscular, hormona liberadora de tirotropina (TSH) y electrocardiograma dentro de límites normales. Electroencefalograma anormal, con descarga de puntas generalizadas. Los exámenes radiográficos destacaron: cráneo, silla turca, huesos largos, columna vertebral; telecardiograma, urograma y cistografía miccional normales.

El estudio citogenético se realizó en linfocitos de sangre periférica, según los procedimientos habituales. Las preparaciones fueron teñidas según el método de bandas G con tripsina, descrito por Seabrigth.[7] Se analizaron al microscopio 30 metafases (320 bandas por set haploide) y se confeccionaron 10 cariotipos. El estudio se realizó en la niña y en ambos padres. En todas las metafases del propositus la fórmula cromosómica fue: 46,XX,t(1;14) (q42;q32) (figura 2). En el cariotipo de la madre no se encontró ninguna alteración, fórmula cromosómica: 46,XX. El cariotipo del padre fue: 46,XY,t(1;14) (q42;q32) similar al encontrado en la hija, de acuerdo con el nivel de resolución aportado por la técnica de bandas utilizadas (figura 3).

FIGURA 2. Cariotipo y fórmula cromosómica del propositus. Las flechas indican los cromosomas implicados en la translocación.

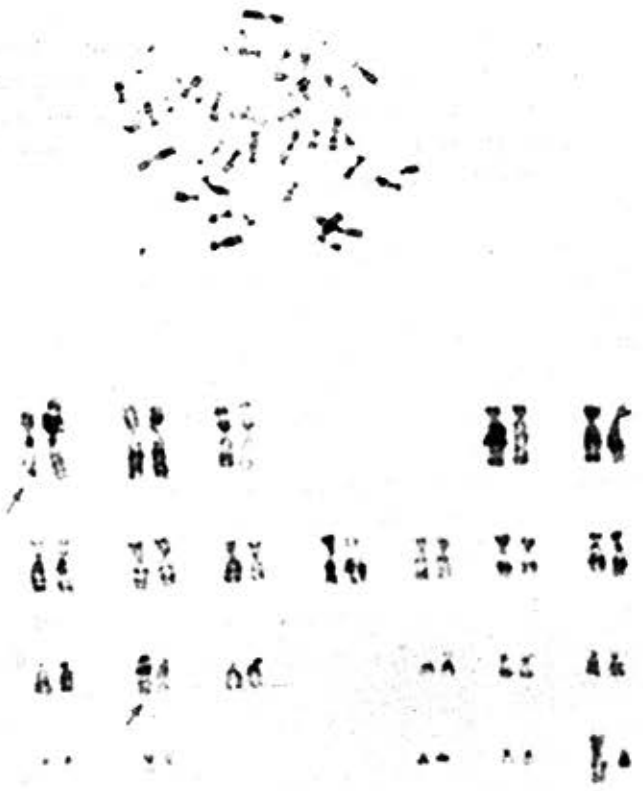

FIGURA 3. Cariotipo y fórmula cromosómica del padre. Las flechas indican los cromosomas implicados en la translocación.

COMENTARIOS

En el caso que nos ocupa se observan algunos signos que al igual que el retraso psicomotor y el bajo peso al nacer, no son específicos de un sindrome, sino que se asocian de manera general a las aneuploidias,[5,8] ; sin embargo, están presentes signos de un mayor valor diagnóstico que como el epicanto, la micrognatia y la microcefalia, junto a la hipotonia muscular y el retraso pondoestatural permiten caracterizar el sindrome de monosomia 1q4. El hallazgo de una translocación constitucional con las caracteristicas ya mencionadas en el propositus, sugiere una función causal de la aberración en las alteraciones del fenotipo.

La aberración cromosómica que origina el sindrome conocido por monosomia 1q4, implica la pérdida de un grupo de genes, mientras que en la translocación balanceada lo que ocurre es un cambio de posición dentro del genoma, por lo que si los genes se conservan funcionales no se producirán alteraciones del fenotipo.[9] En el caso presentado, el padre es portador de la misma aberración que la paciente, al nivel de resolución de bandas utili-

zado, pero las caracteriscas fenotipicas variaron. El padre es de aspecto normal y la paciente presenta las alteraciones ya descritas. De este hecho se infiere, que en el padre la translocación es balanceada, no asi en la niña, en la cual debe haber ocurrido una pérdida de genes que no conlleva desaparición de bandas detectables [9] o bien una disrupción génica por un efecto de posición (figura 4).

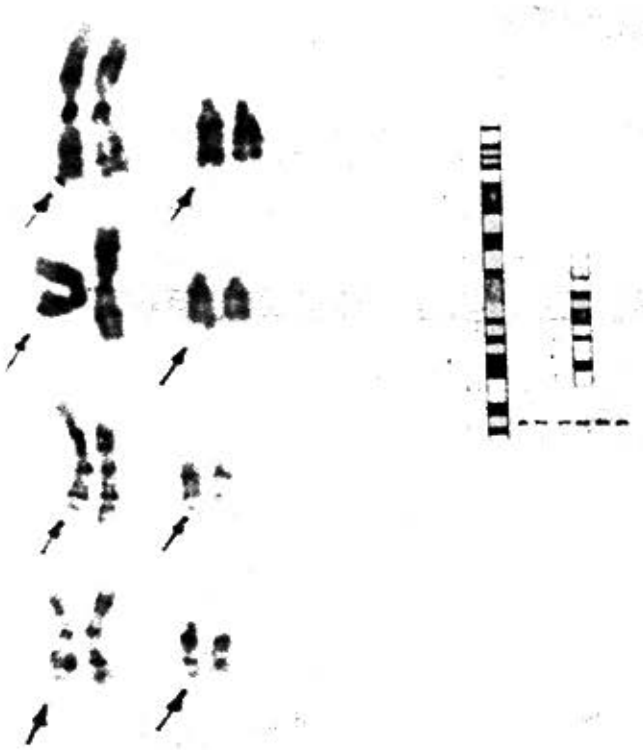

FIGURA 4. Cariotipos parciales teñidos con bandas G del padre (mitad superior) y el propositus (mitad inferior) que muestran los cromosomas 1 y 14 implicados en la translocación (flecha), asi como sus idiogramas y el probable punto de ruptura sobre el cromosoma 1, (linea discontinua). Se puede apreciar en esta comparación, que no existe diferencia citológica entre los reordenamientos, a pesar de la disparidad fenotipica entre padre e hija.

Esta deleción submicroscópica o inactivación génica pudo haberse originado durante el entrecruzamiento meiótico en el transcurso de la espermatogénesis, a causa del apareamiento erróneo entre el cromosoma 14 portador del fragmento translocado 1q42--qter y el cromosoma 1 no afectado. La presencia de una translocación balanceada en un progenitor no implica necesariamente, el estado de balance en la descendencia, aun en presencia de una aberración aparentemente similar, pues pueden haberse producido fenómenos no detectables al nivel citológico. La confirmación de esta hipótesis diagnóstica requerirá en el futuro el estudio de marcadores bioquímicos

como la enzima fosfofructoquinasa del músculo, que se encuentra mapeada en las inmediaciones del punto de ruptura[10] y del estudio de los polimorfismos de restricción del ácido desoxinucleótico (ADN) de los cromosomas involucrados.

SUMMARY

The case of a female patient, who shows some of the main phenotypical alterations of monosomy 1q4 (epicanthus, micrognathia, microcephalia), is presented. She underwent cytogenic study by the technique of G-bands, which allowed to detect, in all metaphases, a translocation 1:14, and its rupture point in chromosome 1 agrees with those reported for deletion originating monosomy.

RESUME

Il est présenté le cas d'une malade qui montre certaines des principales altérations phénotypiques de la monosomie 1q4 (épicanthus, micrognathie, microcéphalie), chez laquelle l'étude cytogénétique au moyen de la technique de bandes G a permis de détecter, dans toutes les métaphases, une translocation 1:14 dont le point de rupture dans le chromosome 1 concorde avec ceux qui ont été rapportés pour la délétion qui entraîne la monosomie.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. ANDRLE, M. ET AL.: Terminal deletion of (1) (q42) and its phenotypical manifestation. Hum Genet 41: 115-120, 1978.
2. DIGNAN, P. St-J.; S. SOUKUPA: Terminal long arm deletion of chromosome 1 in a male infant. Hum Genet 48: 151-156, 1979.
3. KESSEL, E. ET AL.: Terminal deletion of the long arm of chromosome 1 in a malformed newborn. Hum Genet 42: 333-337, 1978.
4. MANKINEN, C. B. ET AL.: Terminal (1) (q43) long arm deletion of chromosome 1 in a three years-old female. Birth Defects Series XII-5: 131-136, 1976.
5. De GROUCHY, J.; C. TURLEAU: Clinical Atlas of human Chromosomes. 2da. ed., New York, Ed. John Wiley and Sons, 1984. Pp. 14-17.
6. BEHRMAN, R. E.; V. C. VAUGHAN: Nelson, Tratado de Pediatría. 9na. ed., México, España, Ed. Internamericana, 1985. P. 18.
7. SEABRIGHT, M.: A rapid banding technique for human chromosome. Lancet 2: 971-972, 1971.
8. COHEN, M. M. ET AL.: Duplication of 16p from insertion of 16p into 16q with subsequent duplication fue to crossing over within the inserted segment. Am J Med Genet 14: 89-96, 1983.
9. VOGEL, F.; A. MOTULSKY: Human Genetics. Problems and Approaches. 1ra. ed. Berlin-Heidelberg. Springer-Verlag, 1979. Pp. 39-64.
10. Mc KUSICK, V. A.: Mendelian Inheritance in Man. 6ta. ed. Baltimore and London, The John Hopkins University Press, 1983. P. 1076.

Recibido: 22 de julio de 1988. Aprobado: 17 de agosto de 1988.

Dra. Dora Méndez. Hospital Clinicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras". Calle San Lázaro esquina a Belascoaín, municipio Centro Habana, Ciudad de La Habana, Cuba.