

REPORTE DE CASO

Inversion pericentrica del cromosoma 2**Pericentric inversion of chromosome 2*****Rodríguez S^I, Acurra M^I, Mesquita M^{II}**^IDepartamento de Genética, Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud,
Universidad Nacional de Asunción^{II}Departamento de Neonatología, Cruz Roja Paraguaya, Asunción, Paraguay**RESUMEN**

Las inversiones se encuentran entre las anomalías cromosómicas más comunes, con una frecuencia en la población general del 0,6%. Se producen cuando ocurren dos rupturas en un cromosoma, el segmento así originado se invierte y se vuelve a reinsertar sobre el mismo cromosoma. Generalmente una inversión no provoca un fenotipo anormal en el portador, pero si puede hacerlo en su descendencia, por lo que se halla asociada a casos de retardo mental, malformaciones congénitas o fallos reproductivos. En este trabajo, se presenta el caso de un niño que nace por cesárea a las 38,5 semanas de gestación, con un peso de 1.800 gr (<P3), una talla de 46 cm (PC<3), circunferencia cefálica de 32 cm (-2 DS) y un Apgar 8/9. Primer hijo de madre y padre de 26 y 27 años respectivamente, sin antecedentes de consanguinidad ni de agentes teratógenos. Con diagnóstico prenatal de oligoamnios, retardo de crecimiento intrauterino e hidronefrosis bilateral. Al examen físico presenta: orejas de implantación baja, hipotelorismo, microretrognatia, paladar ojival y retardo psicomotriz. A los 4 años se detectó un cuadro de hemosiderosis pulmonar. En el estudio citogenético con Bandas de Alta Resolución de sangre periférica, se observó una inversión pericéntrica del cromosoma 2, de origen materno. Cariotipo: 46,XY, inv_(2)(p11;q13)mat. Un hermano menor fenotípicamente normal presenta el mismo reordenamiento cromosómico. Se destaca la importancia de realizar estudios cromosómicos familiares para identificar a los portadores, ofrecer consejo genético y realizar diagnóstico prenatal.

Palabras claves: Inversión, Oligoamnios, Microrretrognatia, Alta resolución.

ABSTRACT

Inversions are one of the most common chromosomal anomalies with a frequency of 0.6% in the general population. They are produced when two ruptures occur in the same chromosome. The originated segment inverts and reinserts again on the same chromosome. Generally, an inversion does not provoke an abnormal phenotype in the carrier but it may do in his descendants being associated to mental retard, congenital malformations or reproductive failures. We present the case of a child who was born by cesarean at 38.5 weeks of gestation with a weight of 1.800 g (<P3), a height of 46 cm. (PC<3), cephalic circumference of 32 cm (-2 DS) and an Apgar of 8/9. He was the first child born of non consanguineous mother and father of 26 and 27 years old respectively, without antecedents of exposure to teratogenic agents. Prenatal diagnosis revealed oligoamnion and intrauterus growth retard. Physical examination showed: low implantation ears, hypotelorism, microretrognatia, ojival palate and psychomotoricity retard. At 4 years old, lung hemosiderosis was detected. A cytogenetic study with High Resolution Banding of peripheral blood showed a pericentric inversion of the chromosome 2 of maternal origin. Karyotype: 46,XY, inv_(2)(p11;q13) mat. A younger brother, who is phenotypically normal, presented the same chromosomal reordering. This work emphasizes the importance of performing family chromosomal studies to identify

*Autor Correspondiente: **Dra. Stella Rodriguez**, Departamento de Genética
Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud. Río de la Plata y Lagerenza. Asunción-Paraguay
Email: genetica@iics.una.py

carriers, offer genetic counseling and make prenatal diagnosis.

Keywords: Inversion, Oligoamnion, Microrretrognatia ,High resolution.

INTRODUCCION

Entre las anomalías cromosómicas más comunes se encuentran las inversiones, con una frecuencia en la población general del 0,6%. Se producen cuando en un cromosoma ocurren dos rupturas, el segmento así originado se invierte y se vuelve a reinsertar sobre el mismo cromosoma. Si la inversión incluye al centrómero se denomina pericéntrica y paracéntrica si no lo hace. La inversión más común que se observa en los cromosomas humanos es una pequeña inversión pericéntrica del cromosoma 9, la cual está presente en más del 1% de la población general, seguida por la 2p13, 2q21, 5q13, 6q21, 10q22 y 12q13 (1, 2, 3). La reordenación del material genético por lo general no influye en la función de los genes, la ruptura y reunión de la mayoría de los sitios no perturba el genoma, siendo por tanto el fenotipo de los portadores normal y la anomalía se considera un reordenamiento equilibrado. Su significado médico se relaciona con la descendencia: un portador de cualquier tipo de inversión corre el riesgo de producir gametos anormales debido a una anormal recombinación o la inactivación de genes por el reordenamiento. Una vez fertilizadas, estas gametas darán origen a individuos malformados con o sin retardo mental o a pérdidas reproductivas (4, 5, 6). La patogenicidad o no de una inversión se halla en relación directa al tamaño del segmento invertido. Cuando ésta abarca menos de un 1/3 del largo del cromosoma no ocurren recombinaciones anormales durante la meiosis que sí suelen ocurrir cuando el tamaño sobrepasa los 1/3 del mismo, a mayor tamaño mayor número de quiasmas y de entrecruzamiento (crossing over) (7, 8, 9). Otra de las causas por las que una inversión podría resultar patogénica es que la ruptura corte la secuencia de un gen, lo que podemos observar en la inversión pericéntrica del cromosoma 16, responsable del Sx de Rubinstein-Taybi. Cabe mencionar que este tipo de rearrreglos ocurren siempre de novo y no se transmiten a través de generaciones como otras inversiones (10). La inversión pericéntrica del cromosoma 2 es hereditaria y relativamente común, con una incidencia de 0,1% en individuos normales, por lo que este rearrreglo se considera más bien una variante antes que una anomalía cromosómica. Se presenta el caso de una inversión pericéntrica del cromosoma 2 en dos generaciones consecutivas.

CASO CLINICO

SE de sexo masculino, nace por cesárea a las 38,5 semanas de gestación, con un peso de 1.800 gr. (<P3), una talla de 46 cm. (PC<3), circunferencia cefálica de 32 cm (-2 DS) y un Apgar 8/9. Primer hijo de una madre y padre de 26 y 27 años respectivamente, sin antecedentes de consanguinidad, ni de ingestión de tóxicos o medicamentos. A partir del décimo día de vida, fue internado en terapia intermedia a causa de una infección urinaria por Klebsiella y a los dos meses de vida por un síndrome bronquial obstructivo a repetición. Prenatalmente se detecta un oligoamnion y retardo de crecimiento intrauterino y una hidronefrosis bilateral. A los dos años de edad es referido por el pediatra al Departamento de Genética del Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud para el estudio cromosómico debido a un moderado retardo psicomotriz. Al examen genético clínico se observa: orejas de implantación baja, hipotelorismo, microrretrognatia, paladar ojival, dedos en palillo de tambor (Foto 1). El niño fallece a los 4 años de una hemorragia pulmonar. Se realiza el estudio cromosómico en la madre y el hermano menor. Durante este periodo de tiempo la madre queda embarazada y aborta espontáneamente a las 12 semanas, dos años más tarde tiene un niño normal (ver árbol genealógico, Fig. 1).

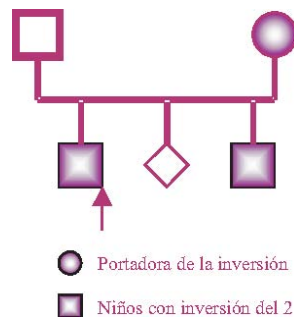


Figura 1. Arbol Genealógico

MATERIAL Y METODOS

Para el estudio citogenético, se analizaron muestras de sangre a través del cultivo de linfocitos de sangre periférica en medio RPMI 1640 suplementado con suero fetal bovino al 15% y estimulado con fitohemaglutinina. Al cabo de 72 hs, se detuvo el cultivo con colchicina (30 mg/ml) para la obtención de metafases y shock hipotónico con KCl, 0.075 mM, posterior fijación con metanol: Acido acético (3:1). A fin de determinar el origen de la anomalía, se realizaron estudios cromosómicos en la madre y luego en un hermano menor. Las muestras se procesaron por duplicado y el análisis de las placas metafásicas se hizo con técnicas de coloración convencional y de identificación cromosómica Bandas GTG (Bandas G, utilizando tripsina y coloración con Giemsa) y Bandas C (Centromérica) (11,12).

RESULTADOS

Se analizaron microscópicamente un total de 30 metafases por muestra. En el estudio cromosómico del propósito se encontró un número normal de 46 cromosomas y con las técnicas de Bandas G se identificó una inversión pericéntrica en uno de los cromosomas del par 2 con puntos de ruptura en el brazo corto (2p11) y en el brazo largo (2q13) del 100% de las células examinadas de origen materno (Fig. 2). CARIOTIPO: 46,XY,inv(2)(p11 q13) mat. A su vez el estudio citogenético de la madre y del hermano menor reveló la presencia de la misma anomalía. Ver fotos 2 y 3.

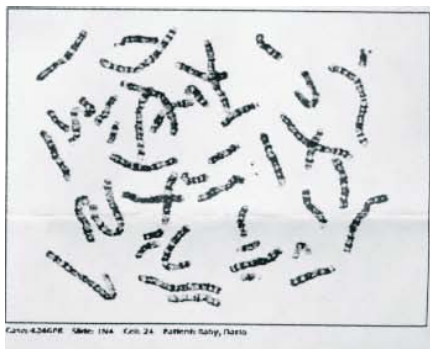


Foto 2

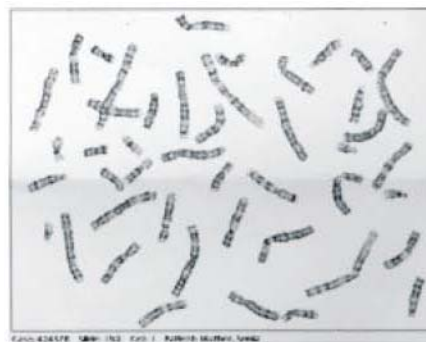


Foto 3

DISCUSION

Si bien la inversión del cromosoma 2 no parece implicar un serio riesgo para la descendencia, por su ubicación y cantidad de material genético involucrado, dando un bajo nivel de recombinación desbalanceada, algunos autores la describen como

responsable de abortos espontáneos y se publican casos de retardo mental y malformaciones congénitas, debido a la formación de gametos con desbalances no detectables (13, 14). En conclusión, esta presentación recalca la importancia del estudio citogenético en pacientes con retardo mental y dismorfias leves. También destaca que en presencia de una inversión pericéntrica del cromosoma 2, se debe llevar a cabo un análisis del árbol genealógico y el estudio cromosómico al mayor número posible de individuos, a fin de detectar una asociación entre la inversión y antecedentes ya sea de abortos espontáneos o niños con retardo mental con o sin malformaciones, para otorgar el asesoramiento genético, como variante o anomalía cromosómica según el comportamiento de la inversión en ese grupo familiar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kleczkowska A, Fryns JP. Pericentric inversions in man: personal experience and review of the literature. *Hum Genet* 1987; 75:333-8.
2. Speleman F, Van Roy N, De Vos E, Hilliker C, Suijkerbuijk RFS, Leroy JG. Molecular cytogenetic analysis of a familial pericentric inversion of chromosome 12. *Clinic Genet* 1993; 44:156-63.
3. Kozma C, Meck JM. Familial 10p trisomy from a maternal pericentric inversion. *Am J Med Genet*. 1994, 49:281-7.
4. Djalali M, Steinbach P, Bullerdiek J, Holmes-Siedle M, Verschraegen-Spae MR, Smith A. 1986. The significance of pericentric inversions of chromosome 2. *Hum Genet* 1986; 72:32-6.
5. Prieto F, Badia L, Bebeyto M, Palau F, Benac A, Cabo A, Domenech J, Perez-Campos E. Inversión pericéntrica familiar del cromosoma 20. Importancia del diagnóstico prenatal en estas familias. *Prog Diag Pren* 1989; 1:35-8.
6. Thompson T, McInnes R, Willard H. *Genética en Medicina*. 4ª edición. Barcelona: Masson S.A. 1996.
7. Lucas J, Le Mee F, Le Marec B, Pluquailec K, Journel H, Picard F. Trisomie 20p derivee d'une inversion pericentrique maternelle et brachymesophalangie de l'index. *Ann Genet* 1985; 3:167-71.
8. Asano T, Ikeuchi T, Shinohara T, Enokido H Hashimoto K. Partial 18q Trisomy and 18p monosomy resulting from a maternal pericentric inversion, inv(18)(p11.2q21.3). *Jpn J Human Genet* 1991; 36:257-65.
9. Lindberg L, Pelto K, Borgström GH. Familial pericentric inversion (3) (p12q24). *Hum Genet* 1992; 89(4):433-36.
10. Lacombe D, Saura R, Taine L, Battin J. Confirmation of assignment of a locus for Rubinstein-Taybi syndrome gene to 16p13.3. *Am J Med Genet* 1992; 44:126-28.
11. Seabright MA. Rapid banding technique for human chromosome. *Lancet* 1971; 2:971.
12. Summer AI. A simple technique for human centromeric heterochromatin. *Exp Cell Res* 1972; 75:304-06.
13. Baccichetti C, Lenzi E, Peserico A, Tenconi R. Study on segregation and risk for abnormal offspring in carriers of pericentric inversion of the (p11q13) segment of chromosome 2. *Clin Genet* 1980; 18:402-07.
14. Mc Donald IM, Cox DM, Inversion of chromosome 2 (p11q13). Frequency and implications for genetic counselling. *Hum Genet* 1985; 69:281-83.