

Síndrome de isocromosoma 18q

Isochromosome 18q syndrome

Arlay Castelví López^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-4145-432X>

Norma Elena de León Ojeda² <https://orcid.org/0000-0002-0405-3156>

Nereida González García¹ <https://orcid.org/0000-0003-1019-8877>

Michel Soriano Torres¹ <https://orcid.org/0000-0003-3335-8669>

Anduriña Barrios Martínez¹ <https://orcid.org/0000-0002-5957-3538>

Luanda Maceira Rosales¹ <https://orcid.org/0000-0002-2642-3090>

¹Centro Nacional de Genética Médica. La Habana, Cuba.

²Hospital Pediátrico Docente Universitario "William Soler Ledea". La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: arlay@cngen.sld.cu

RESUMEN

Introducción: Los isocromosomas constituyen una aberración cromosómica producto de un rearrreglo poco frecuente en el cual, debido a una división errónea, surge un cromosoma con dos copias de un mismo brazo y ausencia del otro. Esto se tradujo para los sujetos en estudio en una trisomía parcial para un brazo y una monosomía parcial para el otro brazo.

Objetivo: Analizar lo inusual que resulta un hallazgo de esta naturaleza en un bebé de dos años y la posible existencia de un mosaicismo no detectado.

Presentación del caso: Se realizó un estudio cromosómico a un paciente por presentar un anillo aórtico y un crecimiento retardado, y se determina la presencia de un isocromosoma de brazo largo del cromosoma 18. El cariotipo de ambos padres resultó ser normal.

Conclusiones: La presencia de un isocromosoma de brazo largo del cromosoma 18 se manifiesta con signos intermedios entre una trisomía 18 un síndrome por delección de brazo corto del cromosoma 18. El estudio citogenético permitió brindar una respuesta precisa del origen de la anomalía cromosómica.

Palabras clave: cromosomas humanos; par 18; anillo vascular; análisis citogenético; peso al nacer.

ABSTRACT

Introduction: Isochromosomes are a chromosomal aberration resulting from an infrequent arrangement in which, due to an erroneous division, a chromosome

emerges which has two copies of the same arm and absence of the other arm. In the study subjects the above process led to partial trisomy for one arm and partial monosomy for the other.

Objective: Analyze the infrequent character of this sort of finding in a two-year-old baby and the possible presence of undetected mosaicism.

Case presentation: A chromosomal study was conducted of a patient with an aortic annulus and delayed growth which explains isochromosome of the long arm of chromosome 18. The karyotype of both parents was normal.

Conclusions: Isochromosome of the long arm of chromosome 18 presents intermediate signs between trisomy 18 and a syndrome due to deletion of the short arm of chromosome 18. Cytogenetic analysis led to an accurate explanation of the origin of the chromosomal abnormality.

Keywords: human chromosomes; pair 18; vascular ring; cytogenetic analysis; birth weight.

Recibido: 25/02/2019

Aceptado: 04/02/2020

Introducción

Un isocromosoma es un cromosoma anormal con dos copias idénticas de un brazo debido a la duplicación de este y la pérdida del otro, por tanto, se crea una imagen en espejo a partir del centrómero. Aunque el isocromosoma de brazo largo del cromosoma X suele ser un hallazgo frecuente en pacientes con síndrome Turner otros isocromosomas suelen aparecer en menor proporción en los estudios citogenéticos, ya sea en línea pura o en mosaico. Otros síndromes están asociados a la presencia de un isocromosoma de manera supernumeraria como son la tetrasomía 5p, tetrasomía 8p, tetrasomía 9p y la tetrasomía 12p entre otros, siendo este último reportado solamente en forma de mosaico.⁽¹⁾

Se han sugerido varios mecanismos de formación: la ficción céntrica seguida por una reunión de cromátidas hermanas resultando en productos monocéntricos; un intercambio de tipo U de cromátidas hermanas resultando en productos dicéntricos o monocéntricos; y un intercambio recíproco entre cromosomas homólogos.⁽²⁾ Un mecanismo propuesto como clásico para la formación de isocromosomas es la ficción centromérica.⁽³⁾ Si un isocromosoma se forma al reemplazar a un homólogo normal, entonces el material genético resultante sería trisómico para el material isocromosómico y monosómico para el brazo perdido. Si el isocromosoma es supernumerario, entonces sería tetrasómico para el brazo

del isocromosoma, mientras el otro brazo permanecería diploide. Para que el isocromosoma esté presente en recién nacidos, debe ser pequeño, de otro modo, la cantidad de material genético ganado o perdido sería demasiado grande para ser viable.⁽⁴⁾

Los isocromosomas más comúnmente vistos en recién nacidos incluyen los cromosomas supernumerarios con i(9p), i(12p), i(18p), i(20p) y i(22q): isocromosomas que reemplazan a homólogos son comúnmente vistos con i(21q) y i(Xp/Xq). Con la excepción del cromosoma X, los demás isocromosomas contienen brazos muy pequeños duplicados.

El isocromosoma 18q constituye un síndrome poco frecuente pero distintivo. Las manifestaciones clínicas comunes asociadas con el i(18q) se asemejan mucho a aquellas que distinguen los síndromes por trisomía 18 y por delección 18p.⁽⁵⁾ En años recientes se han identificado manifestaciones clínicas que no se habían reportado antes asociadas a algunos de estos síndromes, incluso en casos donde la aberración ha aparecido en forma de mosaico.⁽⁶⁾

El objetivo del presente reporte es analizar lo inusual que resulta un hallazgo de esta naturaleza en un bebé de dos años y la posible existencia de un mosaicismo no detectado, lo cual es apoyado por la literatura.⁽⁷⁾

Presentación del caso

Se recibió la solicitud de un estudio citogenético postnatal para un paciente de menos de un año de edad. El bebé nacido fue producto de una gestación de bajo riesgo genético. Los padres no presentaban relaciones de consanguinidad, ambos sin cumplir los 35 años de edad y sin antecedentes patológicos familiares relevantes. Al nacimiento presentó baja talla y peso, complicaciones neonatales por sepsis connatal, estridor laríngeo e hipoplasia tímica por la cual recibió un tratamiento con biomodulina-T.

Entre los hallazgos fenotípicos al nacimiento se encuentran: orejas faunescas, micrognatia y presencia de anillo vascular, lo cual hizo sospechar a los especialistas de una trisomía 18 como causa genética de las afectaciones. Se solicitó la realización de un estudio cromosómica para lo cual se recibieron 3 mL de sangre heparinizada, la cual fue cultivada en medio de cultivo estéril (Quantum-PBL, USA) y se emplea fitohemaglutinina como agente promotor de mitosis en linfocitos T. La muestra fue cultivada por 69 horas y luego fue procesada de acuerdo a la metodología empleada en el laboratorio de

Citogenética del Centro Nacional de Genética Médica. El análisis al microscopio determinó la presencia de un isocromosoma de brazo largo del cromosoma 18. El estudio se realizó mediante bandeado GTG y observación al microscopio que alcanzó una resolución de 400 bandas. El cariotipo de ambos padres tuvo un resultado negativo.

Posteriormente al diagnóstico, el paciente continuó teniendo una evolución hacia la ganancia lenta de habilidades motoras y del lenguaje. Requirió traqueostomía transitoria por infección respiratoria complicada y ha llevado seguimiento por inmunología pues también tuvo un déficit de IgA en su evolución. El examen físico a los dos años reveló: trigonocefalia, diámetro bitemporal estrecho con aumento de vello en la frente y sienes, estrabismo divergente, fisuras palpebrales hacia abajo, puente nasal deprimido, displasia auricular con hélix puntiagudo hacia el borde superior y posterior de ambas orejas. Igualmente presentó comisuras bucales hacia abajo, labio superior fino y micrognatia, cintura escapular estrecha, implantación proximal de los pulgares con braquidactilia de todos los dedos y clinodactilia del quinto dedo, bilateral y simétrica. Una uña frágil en el segundo dedo de ambos pies que es también clinodactílico con desviación tibial.

Discusión

El isocromosoma de brazo largo del cromosoma 18 ha sido reportado con menos frecuencia que el isocromosoma de brazo largo el cual ha sido identificado en pacientes provocando una trisomía parcial de brazo largo, en casos en los que solo se presentan signos y síntomas menores; en cambio la tetrasomía parcial de brazo largo de cromosoma 18 está conectada con el conocido síndrome i(18p) con características clínicas severas.⁽⁸⁾

La presencia de un isocromosoma 46,i(18q) produce una combinación de monosomía 18p y trisomía 18q. *Chen* y otros registran que muchos isocromosomas 18q diagnosticados prenatalmente están asociados con malformaciones muy severas, como son la holoprosencefalia y la disgenesia cloacal⁽⁵⁾.

Un caso que se presentó a las 22 semanas de gestación con un ultrasonido anormal fue estudiado cromosómicamente mediante biopsia coriónica y el resultado del cariotipo fue 46,XX en todas las células. Sin embargo, el estudio en líquido amniótico y en sangre de cordón mostró el isocromosoma en todas las células.⁽⁸⁾

La mayoría de los casos con síndrome de Edwards son el resultado de una copia extra del cromosoma 18. Sin embargo, una pequeña parte de los individuos poseen

translocaciones desbalanceadas o un isocromosoma 18q. El hallazgo de un i(18q) generalmente indica una delección de todo el brazo corto del cromosoma 18 y una ganancia del brazo largo del cromosoma 18.⁽⁹⁾

Algunos isocromosomas pueden aparecer en estudios prenatales como consecuencia del cultivo artificial, sin embargo, el análisis de las células sin cultivar ha demostrado que no reflejan el estatus real de la muestra.⁽¹⁰⁾

Otros isocromosomas provenientes de cromosomas que suelen provocar un síndrome de aneuploidía reconocido han sido reportados previamente.⁽¹¹⁾

Conclusiones

Los isocromosomas en los estudios postnatales no suelen aparecer de forma constitucional en un paciente, sino que su presencia suele hallarse principalmente en algunos tipo de cáncer.⁽¹²⁾ La mayoría de los pacientes con isocromosoma del brazo largo del 18 suelen morir poco después del nacimiento. El hecho de que el paciente aún viva a la edad de siete años es debido probablemente a un estado de mosaicismo no detectado por nuestro estudio.⁽¹³⁾

Agradecimientos

Deseamos agradecer al colectivo de servicios médicos de Genética Clínica del Hospital “William Soler”, por su colaboración en la búsqueda de toda la información referente al paciente.

Referencias bibliográficas

1. Wang JCC. Autosomal Aneuploidy. The Principles of Clinical Cytogenetics. New York: Springer; 2013. p. 113-37.
2. Gardner RM, Sutherland GR, Shaffer LG. Chromosome abnormalities and genetic counseling. U.K.: Cambridge Univ Press; 2004.
3. Perry J, Slater HR, Choo KA. Centric fission—simple and complex mechanisms. Chromosome Res. 2004;12(6):627-40.
4. Zneimer S. Isochromosomes, dicentric chromosomes and pseudodicentric chromosomes. In: Zneimer S, editor. Cytogenetic Abnormalities: Chromosomal, FISH and Microarray-Based Clinical Reporting. Oxford: Wiley-Blackwell; 2014. p. 97-106.
5. Chen CP, Chern SR, Lee CC, Town DD. Isochromosome 18q in a fetus with congenital megacystis, intra-uterine growth retardation and cloacal dysgenesis sequence. Prenatal diagnosis. 1998;18(10):1068-74.

6. Turan S, Saka N, Guney I, Bereket A. A patient with hypopituitarism and isochromosome 18q mosaicism. *Hormone Research in Paediatrics*. 2005;64(6):261-5.
7. Chen CP, Kuo YK, Su YN, Chern SR, Tsai FJ, Wu PC, *et al.* Prenatal diagnosis and molecular cytogenetic characterization of a derivative chromosome der(18;18)(q10;q10)del(18)(q11.1q12.1)del(18)(q22.1q22.3) presenting as apparent isochromosome 18q in a fetus with holoprosencephaly. *Taiwanese journal of obstetrics & gynecology*. 2011;50(2):182-7.
8. Levy-Mozziconacci A, Piquet C, Scheiner C, Adrai J, Potier A, Pelissier M, *et al.* i(18q) in amniotic and fetal cells with a normal karyotype in direct chorionic villus sampling: cytogenetics and pathology. *Prenatal diagnosis*. 1996;16(12):1156-9.
9. Breman AM, Probst FJ, Blazo MA, Schaaf CP, Roney EK, Craigen WJ, *et al.* Identification of complex chromosome 18 rearrangements by FISH and array CGH in two patients with apparent isochromosome 18q. *American journal of medical genetics. Part A*. 2011;155A(6):1465-8.
10. Chen CP, Su JW, Chern SR, Kuo YL, Wu PS, Lee MS, *et al.* Detection of no isochromosome 20q by interphase fluorescent in situ hybridization on uncultured amniocytes in a pregnancy with mosaic isochromosome 20q in cultured amniocytes at amniocentesis. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2015;54(1):58-61.
11. Chen CP, Ko TM, Huang MC, Chern SR, Lin TW, Chang TY, *et al.* Detection of de novo secondary trisomy 13 due to isochromosome (13q; 13q) of paternal origin in a pregnancy with fetal cystic hygroma. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2015;54(1):78-80.
12. Jin Y, Jin C, Salemark L, Martins C, Wennerberg J, Mertens F. Centromere cleavage is a mechanism underlying isochromosome formation in skin and head and neck carcinomas. *Chromosoma*. 2000;109(7):476-81.
13. Souraty N, Sanlaville D, Chédid R, Le Lorc'h M, Maurin ML, Ghanem L, *et al.* Cytogenetic investigation of a child with a mosaic isochromosome 18q and ring 18q. *European journal of medical genetics*. 2007;50(5):379-85.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribución de los autores

Arlay Castelví López: Diseño y redacción del manuscrito.

Norma Elena de León Ojeda: Redacción de la parte clínica del manuscrito y recolección de la información.

Nereida González García: Revisión del manuscrito.

Michel Soriano Torres: Recolección de bibliografía científica y revisión del manuscrito.

Anduriña Barrios Martínez: Revisión del manuscrito.

Luanda Maceira Rosales: Recolección de información.

Institución que auspicia la investigación

Centro Nacional de Genética Médica. Ave. 31 Esq.146 No 3102, Rpto. Cubanacán.
CP. 11400, Playa, La Habana, Cuba.