

## Microcefalia: signo clínico común en patologías de origen genético o infeccioso que provocan inestabilidad cromosómica

## Microcephaly: a common clinical sign in disorders with a genetic or infectious origin causing chromosomal instability

*Michel Soriano Torres,<sup>I</sup> Luis A. Méndez Rosado<sup>II</sup>  
Anduriña Barrios Martínez,<sup>III</sup> Arlay Castelví López.<sup>IV</sup>*

### Resumen

Los estudios citogenéticos se emplean con frecuencia en el diagnóstico de patologías que tienen como efecto la desestabilización de los cromosomas. Aun cuando los desórdenes identificados como síndromes de inestabilidad cromosómica son de causa genética, se desconoce que algunas infecciones por virus pueden provocar una desestabilización de los cromosomas. Un hallazgo frecuente en la clínica de estos pacientes es la microcefalia. El objetivo del presente trabajo fue analizar la asociación de la microcefalia con la inestabilidad cromosómica provocada tanto por enfermedades monogénicas como por infecciones virales. La base de datos Pubmed fue consultada para identificar cuáles síndromes con inestabilidad cromosómica y afecciones virales en estudios prenatales presentaban microcefalia como signo clínico. El sitio OMIM fue empleado para el análisis particularizado de las diversas patologías de origen genético. Ante el aumento reportado de la frecuencia de este signo clínico asociado a discapacidad intelectual en hijos de madres con infección por virus Zika confirmada durante el embarazo, resulta importante analizar el aumento del efecto desestabilizador en el genoma en pacientes infectados.

**Palabras clave:** Inestabilidad cromosómica, virus zika, microcefalia, análisis citogenético

### Abstract

Cytogenetic studies are frequently used in the diagnosis of pathologies causing chromosomal instability. Even when chromosomal instability disorders are mostly genetic in origin, is unknowledgeable that some viral infections cause chromosomal instability. A common finding in these patients is microcephaly. The aim of this work was to analyze the association of microcephaly with chromosomal instability promoted by monogenic diseases as well as viral infections. Pubmed database was consulted for chromosomal instability syndromes and virus infections in prenatal studies where microcephaly was present as a clinical sign. The OMIM site was used for a case by case analysis. The frequently reported association of this clinical sign with intellectual disability in children from mothers infected with Zika during pregnancy is important to analyze the instability effect on the genome of these patients.

**Keywords:** Chromosomal instability, zika virus, microcephaly, cytogenetic analysis.

---

<sup>I</sup> Licenciado en microbiología. MsC en Bioinformática. Profesor asistente. Centro Nacional de Genética Médica. Email: [michel.soriano@cngen.sld.cu](mailto:michel.soriano@cngen.sld.cu)

<sup>II</sup> Licenciado en Ciencias Biológicas. DrC en Ciencias de la Salud. Centro Nacional de Genética Médica.

<sup>III</sup> Licenciada en Ciencias Biológicas. MsC en Genética Médica. Centro Nacional de Genética Médica.

<sup>IV</sup> Licenciada en Bioquímica. Centro Nacional de Genética Médica.

---

## **Introducción**

Durante la realización del diagnóstico prenatal citogenético es posible encontrar, en un número reducido de casos, células con roturas, brechas, anillos, minutas y deleciones ubicadas aleatoriamente en regiones cromosómicas. Una vez descartado el mosaicismo verdadero siguiendo la metodología sugerida por Hsu, suele pensarse en otras posibles causas como la exposición a radiaciones o la presencia de una infección viral.<sup>1,2</sup> La literatura científica sugiere que los virus pueden provocar inestabilidad en los cromosomas pues son comunes los hallazgos de desorganización en la estructura de genoma observados en estudios convencionales citogenéticos.<sup>3-7</sup> Recientemente un nuevo agente infeccioso conocido como virus Zika ha sido asociado con la presencia de microcefalia en la descendencia de madres que estuvieron infectadas durante el embarazo. Como parte del *Plan de vigilancia clínico - epidemiológica de microcefalia y otros defectos congénitos tras infección por Zika en gestantes, productos de la concepción y recién nacidos cubanos* se ha previsto un aumento en el número de estudios citogenéticos a realizar a embarazadas donde la técnica ultrasonográfica sugiera la presencia de microcefalia, un hallazgo relativamente común en casos con alguna aberración cromosómica.<sup>8</sup>

## **Desarrollo**

### **Microcefalia e inestabilidad cromosómica**

Recientemente se ha hipotetizado que los efectos teratogénicos asociados con la infección por Zika podrían deberse a un mecanismo en el cual resulta afectado el funcionamiento del aparato mitótico. Los autores sugieren a modo de prueba de esta hipótesis la presencia de hallazgos comunes en células donde se ha afectado el proceso de mitosis como es la formación de micronúcleos, el retraso en la migración cromosómica y el número de centrosomas.<sup>9</sup>

La microcefalia es una afección que implica un tamaño inferior de la cabeza y el cerebro con relación al esperado, ocurre en 1 de cada 1000 nacimientos y puede ser causado por anomalías genéticas, hipoxia fetal, infección congénita y exposición a radiación u otros teratógenos. Su pronóstico depende de la causa subyacente, pero en más del 50% de los casos se presenta una discapacidad intelectual severa.<sup>10</sup> Puede definirse como una circunferencia fronto-occipital igual o menor a 2-3 desviaciones estándares por debajo del promedio por edad de la población y denota una discapacidad en el desarrollo normal del cerebro.<sup>11</sup>

### **Síndromes genéticos asociados a la inestabilidad cromosómica**

Los síndromes de inestabilidad cromosómica constituyen un grupo de enfermedades de carácter hereditario asociadas con una alta inestabilidad genómica y un marcado riesgo de padecer cáncer. Una de estas enfermedades es el síndrome de Nijmegen (MIM 251260) asociado a mutaciones en el gen NBS1, los pacientes afectados presentan microcefalia, una apariencia facial distintiva, retraso del crecimiento, inmunodeficiencia, anomalías citogenéticas, radiosensibilidad, y una alta susceptibilidad a padecer procesos malignos linfocíticos.<sup>12</sup>

Igualmente una patología de naturaleza monogénica conocida como síndrome de rotura tipo Nijmegen (MIM 613078) donde el gen afectado es RAD50 presenta en su clínica microcefalia e inestabilidad cromosómica espontánea, pero no se acompaña de inmunodeficiencia.

Adicionalmente el síndrome PCC (siglas en inglés de condensación prematura de los cromosomas), es causado por mutaciones en el gen MCPH1 que codifica la microcefalina, y presenta un fenotipo clínico que se caracteriza por microcefalia, retraso del crecimiento y discapacidad intelectual. Estos hallazgos implican a la microcefalina como un nuevo regulador de la condensación cromosómica y liga dos campos aparentemente diferentes, el de la neurogénesis y el de la biología cromosómica.<sup>12</sup>

Las mutaciones en el gen NIPBL provocan el síndrome de Brachmann/De Lange, el cual está asociado a retraso en el crecimiento, microcefalia y malformaciones en las extremidades. Las mutaciones en el gen ESCO2, codificador para una cohesina, dan lugar a la aparición de síndrome Roberts, caracterizado por la separación prematura de los centrómeros. Los síndromes Brachmann/de Lange y Roberts comparten síntomas clínicos como retraso en el crecimiento, microcefalia y malformaciones de las extremidades.<sup>12</sup>

El gen BUB1B está mutado en el mosaicismo de aneuploidía variegada (MAV), una condición autosómica recesiva caracterizado por aneuploidías en mosaico, predominantemente monosomías y trisomías, involucrando múltiples cromosomas y tejidos diferentes. Los individuos afectados presentan un severo retraso en el crecimiento intrauterino, varias anomalías congénitas, microcefalia, retraso en el desarrollo y alto riesgo de malignización.<sup>12</sup>

Las patologías mencionadas anteriormente comparten el hecho de ser promotoras de la

inestabilidad genómica y presentar en su fenotipo la microcefalia. A pesar de su carácter monogénico estas afectaciones pueden ser estudiadas empleando técnicas de citogenética convencional debido a que la desestabilización que provocan en el genoma puede observarse en células metafásicas tratadas, en algunos casos, con agentes químicos específicos según la patología que se sospeche, y en otras simplemente se realiza una tinción de la muestra empleando el colorante Giemsa al 20% y se pueden observar aberraciones cromosómicas de tipo estructural como son rupturas, brechas y deleciones.

Es importante destacar que no todos los síndromes de inestabilidad cromosómica descritos en la literatura científica mundial cursan con microcefalia como hallazgo clínico, entre estos se encuentran la ataxia telangiectasia, la anemia de Fanconi y el síndrome de Bloom.

### **Infecciones virales que provocan microcefalia e inestabilidad cromosómica**

Algunos virus en el pasado han provocado defectos congénitos en los bebés nacidos de madres afectadas. Ejemplo de esto es la rubeola, la cual hasta su eliminación documentada en 2010 provocó el síndrome de la rubeola congénita entre embarazadas que habían entrado en contacto con el virus en el primer trimestre del embarazo y sus hijos solían presentar defectos cardíacos, cataratas, trombocitopenia, pérdida auditiva y neumonía como manifestaciones principales, sin embargo dentro de las manifestaciones neonatales se incluía la microcefalia.<sup>2</sup>

Otro virus que igualmente provoca afecciones congénitas en bebés nacidos de madres infectadas es el citomegalovirus (CMV). Aunque el mayor porcentaje de los infantes con infección congénita

con CMV se mantienen asintomáticos, la presencia de microcefalia está incluida dentro de los posibles hallazgos ultrasonográficos.<sup>22</sup> Otras infecciones virales asociadas a microcefalia son: herpes simple, virus de la varicela-zoster y virus de inmunodeficiencia humana.<sup>13</sup>

Una observación realizada en los inicios del desarrollo de la citogenética humana es la inestabilidad presente en los cromosomas cuando aparece una infección viral, que puede ser observada en los cromosomas metafásicos en un estudio de citogenética clásica en forma de roturas de las cromátidas, la identificación de brechas, minutas y contricciones adicionales.<sup>3</sup>

La asociación entre la infección por el virus Zika y la presencia de microcefalia es relativamente reciente, es por esta razón que se hace necesario realizar más estudios que permitan identificar otras posibles consecuencias de la infección por este virus. La presencia de aberraciones cromosómicas como las halladas en los síndromes de inestabilidad cromosómica podría ser indicativa de otras afectaciones como es la posibilidad de padecer cáncer, retraso en el crecimiento o inmunodeficiencias.<sup>13-22</sup>

### **Conclusiones**

La realización de estudios citogenéticos enfocados a la detección de marcadores de inestabilidad cromosómica, como son la presencia de brechas y rupturas, así como la presencia de anillos y minutas puede ser útil para valorar la influencia de una infección viral en el genoma del feto. Además constituye un probable mecanismo de acción que puede dar lugar a la muerte de neuronas durante el proceso de embriogénesis provocando la aparición de microcefalia posteriormente en el recién nacido.

---

### **Referencias bibliográficas**

1. Zhang X. Chromosome Instability. In: Gersen SL, Keagle MB, editors. The principles of clinical cytogenetics. 3<sup>rd</sup>. ed. New York: Springer; 2005. p. 293-305.
2. DynaMed Plus [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995 - . Registro No. 910450, Zika virus in pregnancy and congenital Zika syndrome; [actualizado 2017 Feb 05, La Habana, 2017 Jul 13]; [cerca de 26 pantallas]. Disponible en: <http://www.dynamed.com/login.aspx?direct=true&site=DynaMed&id=910450>.
3. GRIPENBERG U. Chromosome studies in some virus infections. *Hereditas*. 1965;54(1):1-18
4. Lantigua Cruz, A. Defectos congénitos de origen genético y ambiental. En: Lantigua Cruz, A., Hernández Fernández R., Quintana Aguilar, J., Morales Peralta, E., Barrios García, B., Rojas Betancout, I., editores. Introducción a la genética médica. Volumen 226. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2004. p. 226-251.
5. Ryazantseva N, Novitskii V, Zhukova O, Radzivil T, Mikheev S, Chechina O, et al. Dysregulation of apoptotic death in the pathogenesis of virus-induced cytogenetic instability of blood lymphocytes. *Bulletin of experimental biology and medicine*. 2006;141(5):606-9.
6. Kadaja M, Isok-Paas H, Laos T, Ustav E, Ustav M. Mechanism of genomic instability in cells infected with the high-risk human papillomaviruses. *PLoS Pathog*. 2009;5(4):e1000397.
7. Wu C-C, Liu M-T, Chang Y-T, Fang C-Y, Chou S-P, Liao H-W, et al. Epstein-Barr Virus DNase (BGLF5) induces genomic

- instability in human epithelial cells. *Nucleic acids research*. 2010;38(6):1932-49.
8. Gorry C. Cuba Confronts Zika: All Hands on Deck. *MEDICC Review*. 2016;18(1-2):6-10.
  9. Nicolaides KH, Sebire NJ, Snijders R. The 11-14 week scan: the diagnosis of fetal abnormalities. 1999.
  10. Bullerdiek J, Dotzauer A, Bauer I. The mitotic spindle: linking teratogenic effects of Zika virus with human genetics? *Molecular cytogenetics*. 2016;9(1):1.
  11. Alcántara D, O'Driscoll M, editors. *Congenital microcephaly*. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*; 2014: Wiley Online Library.
  12. Neitzel H, Trimborn M. Human Chromosomes: Structural and Functional Aspects. In: Obe G, Vijayalaxmi, editors. *Chromosomal Alterations: Methods, Results and Importance in Human Health*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2007. p. 1-20.
  13. Hagen M, Pivarcsi M, Liebe J, Bernuth H, Didonato N, Hennermann JB, et al. Diagnostic approach to microcephaly in childhood: a two-center study and review of the literature. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2014;56(8):732-41.
  14. Group MER. Microcephaly in Infants, Pernambuco State, Brazil, 2015. *Emerging infectious diseases*. 2016;22(6):1090.
  15. Mlakar J, Korva M, Tul N, Popović M, Poljšak-Prijatelj M, Mraz J. Zika Virus Associated with Microcephaly. *n engl j med*. 2016;374(10):351-8.
  16. Rubin EJ, Greene MF, Baden LR. Zika Virus and Microcephaly. *n engl j med*. 2016;374(10):984-5.
  17. Sánchez Carnerero CI, Alcántara Montero A. Consideraciones provisionales sobre la infección por el virus Zika en mujeres gestantes: documento destinado a profesionales de salud. *Semergen*. 2016.
  18. Vial Claro PA, Araos Bralic RI. Virus Zika en un nuevo mundo. *Rev Chil Pediatr*. 2016;87(2):79-81.
  19. Johansson MA, Mier-y-Teran-Romero L, Reefhuis J, Gilboa SM, Hills SL. Zika and the Risk of Microcephaly. *n engl j med*. 2016:1-4.
  20. Alvarado-Socarras JL, Sepúlveda-Arias JC, Zambrano LI, Rodríguez-Morales AJ. Importancia del diagnóstico de laboratorio de Zika durante el embarazo y su posible asociación con el síndrome de Guillain-Barré. *Med Clin (Barc)*. 2016.
  21. Pardo-Turriago R. Zika. Una pandemia en progreso y un reto epidemiológico. *Rev Colomb Anestesiol*. 2016; 44(2):86-8.
  22. DynaMed [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995 - . Record No. 909469, Zika virus infection; [updated 2018 Jun 21, cited place cited date here]; [about 24 screens]. Available from <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=dnh&AN=909469&site=dynamed-live&scope=site>. Registration and login required.