

## **Duplicación de novo 10p14 asociada con discapacidad intelectual y agenesia de cuerpo calloso**

Duplication de novo 10p14 associated with intellectual disability and agenesis of corpus callosum

G. Patricia Torriani Mendoza<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0002-2173-8587>

Anduriña Barrios Martínez<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-5957-3538>

Araceli Lantigua Cruz<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-8549-2571>

Luanda Maceira Rosales<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-6487-1882>

Luis A. Méndez Rosado<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-4401-0054>

<sup>1</sup>Centro Nacional de Genética Médica. La Habana, Cuba.

Autor para la correspondencia. Correo electrónico: [patricia@cngen.sld.cu](mailto:patricia@cngen.sld.cu)

### **RESUMEN**

**Introducción:** Las duplicaciones son aberraciones cromosómicas estructurales no balanceadas, que afectan al genoma por un aumento en la dosis génica. Según la literatura internacional el cromosoma 10 es el más afectado por su relación con la discapacidad intelectual y su repercusión clínica.

**Objetivo.** Describir la correlación entre el hallazgo cromosómico y la clínica del paciente con discapacidad intelectual.

**Presentación del caso:** Se realizó estudio citogenético en el laboratorio de citogenética del Centro Nacional de Genética Médica a un paciente de sexo masculino remitido por sospecha de una aberración cromosómica. Para la realización del cariotipo se utilizó la técnica de cultivo de linfocitos sin suero exógeno y bandas GTG, según técnicas estandarizadas en el laboratorio. El cariotipo reveló una aparente duplicación del brazo corto del cromosoma 10, cuya fórmula es 46, XY, dup(10) (p14p14). El cariotipo de los progenitores es normal 46, XX y 46, XY.

**Conclusiones:** La mayoría de las características clínicas detectadas en el paciente coinciden con la trisomía parcial 10p, exceptuando el hallazgo de una agenesia de cuerpo calloso. Se contribuyó al asesoramiento genético de la familia al identificar la naturaleza etiológica de la afectación.

**Palabras clave:** duplicaciones; cromosoma 10; retraso psicomotor.

## ABSTRACT

**Introduction:** Duplications are unbalanced structural chromosomal aberrations that affect the genome due to an increase in the gene dosage. According to international literature, chromosome 10 is the most affected by its relationship with intellectual disability and its clinical repercussion. Objective: Describe the correlation between the chromosomal finding and the clinic of the patient with intellectual disability.

**Case presentation:** Case presentation: A cytogenetic study was conducted in the cytogenetics laboratory of the National Center of Medical Genetics, a male patient who was referred for indication that suspected a chromosomal aberration. To perform the karyotype, the technique of lymphocyte culture without exogenous serum and GTG bands was used, according to standardized laboratory techniques. The karyotype revealed an apparent duplication of the short arm of chromosome 10, whose formula is 46, XY, dup (10) (p14p14). Likewise, the karyotype of the parents is normal 46, XX and 46, XY. Conclusions: Most of the clinical characteristics detected in the patient coincide with the 10p partial trisomy, except for the finding of a corpus callosum agenesia. We contributed to the genetic counseling of the family by identifying the etiological nature of the affectation.

**Keywords:** Duplications; chromosome 10; psychomotor retardation.

Recibido: 21/01/2018

Aceptado: 03/07/2018

## INTRODUCCIÓN

Las aberraciones cromosómicas estructurales no balanceadas deben sospecharse en individuos con dos o más alteraciones congénitas severas o alteraciones menores múltiples, asociadas generalmente a retraso psicomotor de causa desconocida.<sup>(1)</sup>

Un individuo con alguna aberración no balanceada, como la deleción o duplicación, generalmente presenta alguna anomalía que puede ser reflejada en su fenotipo y su severidad depende de la región cromosómica involucrada y del tamaño. Estas anomalías mayormente causan discapacidad intelectual y defectos congénitos.<sup>(2,3,4)</sup>

Las duplicaciones son aberraciones cromosómicas estructurales no balanceadas que afectan al genoma por un aumento de la dosis génica. De manera general, se estima que su incidencia sea aproximadamente de 1:4000 individuos en la población.<sup>(5,6)</sup>

Según la literatura internacional, el cromosoma 10 es el más afectado por las duplicaciones y es, a raíz de su relación con la discapacidad intelectual, el que ha sido motivo de mayor atención.<sup>(7)</sup>

La trisomía 10p es un síndrome cromosómico raro, caracterizado por presentar anormalidades del sistema músculo esquelético, craneofaciales, retraso en el desarrollo psicomotor, discapacidad intelectual y malformaciones congénitas múltiples, causado por la duplicación total o parcial del brazo corto del cromosoma 10.

Atendiendo al diagnóstico clínico, por lo general, esta alteración citogenética es el resultado de la generación de gametos desbalanceados durante la segregación de una translocación familiar.<sup>(8)</sup>

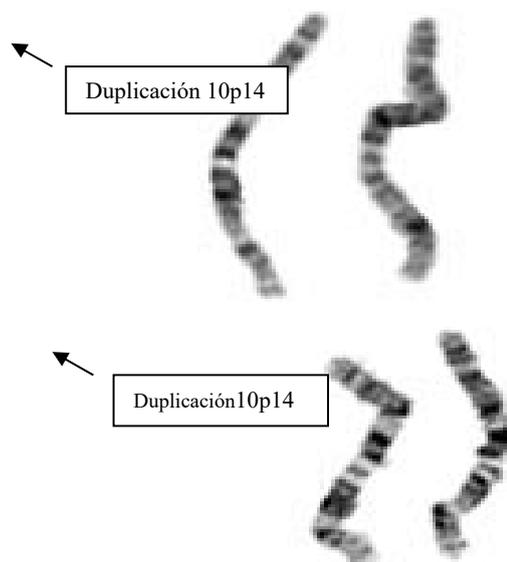
El presente trabajo tiene como objetivo describir una aberración cromosómica estructural, duplicación 10p, en un paciente con características clínicas inusuales.

## PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente masculino de un año de edad, remitido del Hospital Pediátrico Docente “Juan Manuel Márquez”, La Habana por dismorfia facial, agenesia de cuerpo calloso, retraso del desarrollo psicomotor. Se realizó estudio cromosómico de sangre periférica en el laboratorio de citogenética del Centro Nacional de Genética Médica. Para la realización del cariotipo se utilizó la técnica de cultivo de linfocitos sin suero exógeno y bandas GTG en técnicas estandarizadas

en el laboratorio según *Margaret* y otros.<sup>(9)</sup> Se realizó el estudio citogenético a ambos progenitores.

El cariotipo del propositus reveló una aparente duplicación del brazo corto del cromosoma 10, cuya fórmula es 46, XY, dup (10) (p14p14) en 15 metafases con una resolución de 450 bandas (Fig. 1).



**Fig. 1** - Cariotipo parcial duplicación 10p14. A la izquierda se observa el cromosoma 10 normal del paciente y, a la derecha, el cromosoma 10 con la duplicación del segmento.

El estudio citogenético a los progenitores resultó normal en 15 metafases en cada caso y con una resolución de 450 bandas.<sup>(10)</sup>

## DISCUSIÓN

Son escasos los reportes de casos en la literatura, precisamente porque la frecuencia de aparición de este síndrome es baja, lo que hace difícil su precisión y pronóstico.

Las duplicaciones, al igual que otras alteraciones cromosómicas, pueden afectar tanto pequeños como grandes segmentos cromosómicos y generar repercusiones fenotípicas muy variadas. Pacientes con trisomía 10p presentan discapacidad intelectual y malformaciones congénitas múltiples, lo que afecta su desarrollo.

Las duplicaciones pueden ocurrir debido a una segregación anómala de los gametos en progenitores portadores de una translocación balanceada y en la minoría de los casos debido a rearrreglos *de novo*.<sup>(8)</sup>

Cuando aparece este tipo de aberración, es necesario realizar un estudio citogenético a los padres para determinar si el trastorno es o no producto de la herencia. Cuando una anomalía estructural está presente en el cariotipo de uno de los progenitores, el riesgo se evaluará en función del tipo de anomalía, si fuera *de novo* el riesgo de recurrencia para hermanos sería bajo.<sup>(11,12)</sup>

De manera tradicional, el diagnóstico de aberraciones cromosómicas se realiza mediante técnicas de citogenética convencional. Existen alteraciones cromosómicas que no pueden ser identificadas con estos métodos, es por ello que las técnicas de citogenética molecular, como la hibridización *in situ* fluorescente, han permitido la identificación precisa del origen de rearrreglos cromosómicos complejos, como translocaciones, deleciones y duplicaciones, así como de rearrreglos cromosómicos crípticos o cromosomas marcadores.<sup>(13,14)</sup>

Cuando en un cromosoma se detecta material extra, como en este estudio, y no se tiene disponibles las sondas para la región cromosómica afectada que permitirían dar una precisa definición de dicho segmento, se debe apoyar el diagnóstico en las características clínicas del paciente para tratar de identificar la procedencia del segmento adicional (Tabla 1).

En los últimos años se han descrito alrededor de 40 casos con trisomía parcial 10p.<sup>(15,16,17,19,20)</sup> Aún se continúa buscando la correlación con los fenotipos que presentan estos pacientes, a fin de conocer mejor este trastorno infrecuente y poder realizar una terapia adecuada para la mejora de calidad de vida.

En este caso en estudio, una de las características a resaltar fue la presencia de agenesia del cuerpo calloso, malformación que puede ocurrir de forma aislada o en asociación con otras alteraciones sistémicas o del sistema nervioso central. La prevalencia es de 1:4000 nacidos vivos, con gran variabilidad clínica asociada a discapacidad intelectual, trastornos psicomotor y en el neurodesarrollo.<sup>(14)</sup> Esta malformación no es reportada por otros autores que describen pacientes con duplicación 10p. Una de las razones que explicarían este nuevo hallazgo en el fenotipo de este paciente pudiera ser que, la región duplicada no sea estrictamente perteneciente al brazo corto del cromosoma 10 y, además, que incluyera otro segmento del genoma.

**Tabla.** Características clínicas del caso propósito comparadas con el fenotipo del síndrome trisomía 10p

Datos clínicos	<i>Voullaire y otros</i> <sup>(15)</sup>	<i>Fechtrup</i> <sup>(16)</sup>	<i>Stone y otros</i> <sup>(17)</sup>	<i>Benzacken et y otros</i> <sup>(18)</sup>	Caso propósito
Cráneo faciales					
Dolicocefalia	+	+	+	+	+
Suturas grandes /fontanela ant.	+	+	+	+	+
Cara plana, redonda y pequeña	+	+	+	+	+
Frente alta y prominente	+	+	+	+	+
Microftalmia	+	+	+	-	+
Cejas finas y arqueadas	+	+	+	+	+
Agenesia del cuerpo calloso	-	-	-	-	+
Puente nasal prominente	+	+	+	+	+
Paladar hendido	+	+	-	-	+
Barbilla redonda, pequeña, no bien definida	+	+	+	+	+
Boca triangular, sin carnosidades	+	+	+	+	+
Orejas c/ implantación baja	+	+	+	+	+
Músculo esqueléticas					
Extremidades deformes	-	-	-	+	-
Hipotonía	-	-	+	+	+
Otros					
Retraso en desarrollo psicomotor	-	+	-	+	+
Discapacidad intelectual	+	+	+	+	+
Alteraciones oculares	-	-	+	-	-

En este momento, con las técnicas moleculares disponibles en nuestro laboratorio es imposible confirmarlo.

Este paciente queda pendiente de un diagnóstico posterior más certero, mediante técnicas de microarreglos por hibridación genómica comparada, así se podrá establecer una mejor correlación genotipo-fenotipo.

## CONCLUSIONES

El diagnóstico citogenético permitió conocer el cariotipo correspondiente, establecer correlación con el fenotipo descrito, ya que la mayoría de las características clínicas detectadas en el paciente coinciden con la trisomía parcial 10p, exceptuando el hallazgo de una agenesia de cuerpo calloso. El reporte de este caso contribuyó al asesoramiento genético de la familia al identificar la naturaleza etiológica de la afectación.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rivera-Vega MR, Chiñas López ES, Madrid Cedillo V, Pérez Cabrera A, Kofman-Alfaro SH, Cuevas-Covarrubias SA. FISH en síndrome de trisomía parcial del cromosoma 10. *Rev Med Hosp Gen Mex.* 2003;66(4):203-7.
2. Kalantari H, Madani T, Zari Moradi S, Mansouri Z, Almadani N, Gourabi, *et al.* A Cytogenetic analysis of 179 Iranian women with premature ovarian failure. *Gynecological Endocrinology.* 2013;29(6):588-91.
3. Choi J, Song SH, Bak CW, Sung SR, Yoon TK, Lee DR, *et al.* Impaired spermatogenesis and gr/gr deletions related to Y chromosome haplogroups in Korean men. *PLoS One.* 2012;7(8). Acceso: 22/11/2017. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0043550>
4. Yumura Y, Murase M, Katayama K, Segino M, Aizawa Y, Kuroda SN, *et al.* Y-autosome translocation associated with male infertility: a case report. *Hinyokika Kyo.* 2012;58(6):307-10.
5. Kotzot D, Martinez MJ, Bagci G, Basaran S, Baumer A, Binkert F, *et al.* Parental Origin and mechanisms of formation of cytogenetically recognizable de novo direct and inverted duplications. *J Med Genet* 2000;37:281-6.
6. Winnie C, Wim W, Stefaan Sch, Rob Van L, Edwin R, Liesbeth R, Berten C, Frank K, Jan W. A de novo subterminal trisomy 10p and monosomy 18q in a girl with MCA/MR: case report and review. *European Journal of Medical Genetics.* 2006;49(5):402-13. Disponible en: <http://france.elsevier.com/direct/ejmg>

7. Gardner RJM, Sutherland GR. Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling; 4<sup>th</sup> Ed., Oxford: Oxford University Press. 2012;(2):36-59.
8. Utine GE, Alanay Y, Atkaş D, Boduroğlu K, Alikasıfoğlu M, Tunçbilek E. Kabuki syndrome and trisomy 10p. Genet Couns. 2008;19(3):291-300.
9. Margaret J. Barch, Turid Knutsen, Jack L. Spurbeck. The AGT Cytogenetics Laboratory Manual. 3rd Revised Edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 1997.
10. Mitelman F. (Ed.). ISCN. An international system for human cytogenetic nomenclature. Basel: Karger Publishers; 1995. Disponible en: <https://trove.nla.gov.au/version/16431814>
11. Schinzel A. Chromosome 10. In: Catalogue of unbalanced chromosome aberrations in man. 2<sup>nd</sup> Ed. Berlin: de Gruyter; 2001. p. 447-82.
12. Jones KL, Duplication syndrome. Smith's recognizable patterns of human malformation, 6<sup>th</sup> and 7<sup>th</sup> Ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013. p. 49-53.
13. Farcaş S, Crişan CD, Andreescu N, Stoian M, Motoc AG. Structural chromosomal anomalies detected by prenatal genetic diagnosis: our experience. Rom J Morphol Embryol. 2013;54(2):377-83.
14. Aljure-Reales V, Rangel-Carrillo JJ, Ramos-Garavito JD, Rodríguez JS. Agnesia del cuerpo calloso: Un tema poco conocido. CES Med. 2017;31(2):172-9.
15. Voullaire L, Mckinlay Gardner R J, Vaux C, Robertson A, Oertel R, Slater H. Chromosomal duplication of band 10p14 segregating through four generations. J. Med Genet. 2000;37:233-7.
16. Fechtrup B, Kalhoff H, Diekmann L, Fritz B. Trisomie des kurzen Arms von Chromosom 10p; Beschreibung einer Patientin mit de novo Duplikation 10p11.2-15. Klinische Pädiatrie, 2000; 212(1):35-40
17. Stone D, Ning Y, Guan XY, Kaiser-Kupfer M, Wynshaw-Boris A, Biesecker L. Characterization of familial partial 10p trisomy by chromosomal microdissection, FISH, and microsatellite dosage analysis. Hum Genet. 1996;98:396-402.
18. Benzacken B, Lapierre JM, Siffroi JP, Chalvon A, Tachdjian G. Identification and characterization of a de novo partial trisomy 10p by comparative genomic hybridization (CGH). Clin Genet. 1998;54:334-40.

19. Chen CP, Chen M, Su YN, Huang JP, Ma GC, Chang SP, et al. Inv dup del (10): Identification by Fluorescence in situ. Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology. 2012,51(2):245-52. Acceso: 22/11/2017. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0043550>
20. Thompson & Thompson. Genética en Medicina. 7ª Ed. Barcelona: Elsevier Masson; 2008.

### Conflictos de intereses

Los autores declaran que no tienen conflictos de intereses.

### Contribuciones de los autores

*G. Patricia Torriani Mendoza*: Motivación por realizar esta publicación, realizó la revisión bibliográfica y confección del artículo.

*Anduriña Barrios Martínez*: Identifica y sugiere el tema para la publicación, asesora sobre el cumplimiento de las normativas descritas por el comité científico y de ética, revisión y corrección del manuscrito. Revisó y aprobó la versión final del artículo.

*Araceli Lantigua Cruz*: Realizó el diagnóstico clínico del paciente, identificó la posible relación clínica – diagnóstico citogenético. Revisó y aprobó la versión final del artículo.

*Luanda Maceira Rosales*: realizó el cultivo, proceso y extendido de la muestra para el diagnóstico citogenético. Revisó y aprobó la versión final del artículo.

*Luis A. Méndez Rosado*: Tutor y asesor de la publicación. Realizó el diagnóstico citogenético del caso. Revisó y aprobó la versión final del artículo.