

Isocromosoma Xq en mosaico y microduplicación 17p13.3p13.2 en una paciente con síndrome de Turner y catarata congénita

Mosaic isochromosome Xq and microduplication 17p13.3p13.2 in a patient with Turner syndrome and congenital cataract

Dr. Jorge A. Rojas Martínez^a y Dra. Johanna C. Acosta Guio^{b,c}

RESUMEN

La combinación del síndrome de Turner con otros trastornos genéticos, como la catarata congénita, ha sido reportada. Sin embargo, su asociación con una forma de catarata nuclear congénita con herencia autosómica dominante y penetrancia incompleta no ha sido reportada previamente en la literatura. Tampoco existen reportes de su presentación junto con rearrreglos en el cromosoma 17.

A continuación, presentamos el excepcional caso de una paciente con una constelación de anomalías mayores y menores, diagnosticada con síndrome de Turner en mosaico por isocromosoma Xq, asociado a una microduplicación 17p13.3p13.2, quien además presenta catarata nuclear congénita bilateral de herencia autosómica dominante con penetrancia incompleta. Se realiza una revisión acerca del origen y la causa de estas alteraciones genéticas y una aproximación a la hipótesis de la patogénesis de la asociación de dos de estos trastornos genéticos en una misma paciente.

Palabras clave: síndrome de Turner, isocromosoma Xq, catarata congénita, mosaicismo cromosómico, microduplicación 17p.

ABSTRACT

The combination of Turner syndrome with other genetic disorders such as congenital cataract has been reported, but its association with a congenital form with autosomal dominant inheritance and incomplete penetrance has not been previously reported in the literature. There are no reports on its presentations with rearrangements on chromosome 17.

We report the exceptional case of a 20 months old girl with a constellation of major and minor anomalies, diagnosed with mosaic Turner syndrome by isochromosome Xq associated with a microduplication 17p13.3p13.2, who also had bilateral congenital nuclear cataract autosomal dominant with incomplete penetrance. We reviewed in the literature the origin and cause of these genetic alterations and we provided an

approach to the hypothesis of the pathogenesis of the association of two of these genetic disorders in the same patient.

Key words: Turner syndrome, isochromosome Xq, congenital cataract, chromosomal mosaicism, 17p microduplication.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2015.e21>

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Turner es la alteración más frecuente en los cromosomas sexuales, caracterizada por la ausencia completa o parcial del cromosoma X, frecuentemente acompañada por mosaicismos.¹⁻³ Afecta a cerca de 1 de cada 2500-3000 recién nacidos de sexo femenino, y un 1% de las concepciones de fetos femeninos portan esta patología. Se llega a abortar espontáneamente entre el 95% y el 99% de los fetos afectados.^{1,4} El cariotipo en aproximadamente el 50% de las pacientes con síndrome de Turner muestra una monosomía X universal (45,X), seguida en frecuencia por isocromosomas del brazo largo del cromosoma X de forma universal [46,X,i(X)(q10)] y finalmente por los mosaicismos de la monosomía X y el isocromosoma Xq [i(Xq)].^{5,6}

La asociación del síndrome de Turner con rearrreglos en el cromosoma 17 y una forma de catarata congénita con herencia autosómica dominante (AD) y penetrancia incompleta no ha sido descrita previamente, ya que incluso esta forma de catarata de forma aislada es excepcionalmente rara.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Paciente de sexo femenino, valorada por primera vez a los 3 meses de edad, natural de Bogotá, Colombia, producto de primer embarazo. Madre de 19 años, padre de 29 años, procedentes de Bogotá. Niegan consanguinidad. Diagnóstico prenatal de retardo en el crecimiento intrauterino (RCIU), tamizaje para STORCH negativo, parto pretérmino a las 35 semanas por preeclampsia

- Residente de III año de Genética Médica. Instituto de Genética Humana. Pontificia Universidad Javeriana.
- Especialista en Genética Médica. Instituto de Ortopedia Infantil Roosevelt.
- Instituto de Investigación en Nutrición, Genética y Metabolismo. Universidad El Bosque. Bogotá. Cundinamarca. Colombia.

Correspondencia:

Dr. Jorge A. Rojas Martínez: jorgerojas.martinez@gmail.com

Conflicto de intereses: ninguno que declarar.

Recibido: 11-5-2014

Aceptado: 16-7-2014

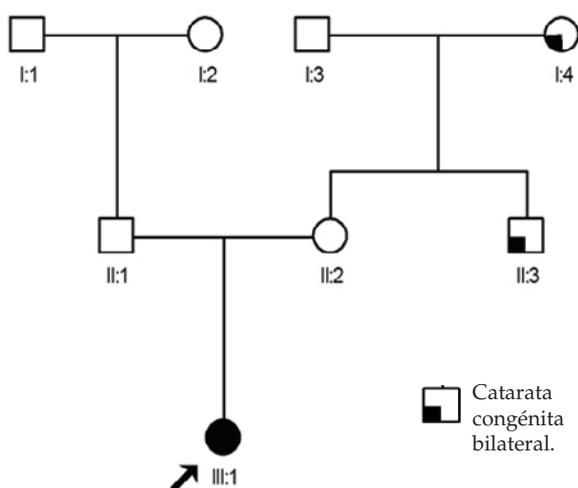
grave, con peso y talla al nacer de 1695 gramos y 46 cm, respectivamente; perímetro cefálico de 31 cm y torácico de 26 cm.

Al mes de vida, se diagnostica catarata congénita bilateral, la cual es descrita por oftalmología pediátrica como una catarata nuclear bilateral con presencia de una opacidad central de menor densidad rodeada por una opacidad homogénea discreta de la corteza del cristalino, por lo cual requiere manejo quirúrgico. Es intervenida en siete ocasiones y desarrolla glaucoma como complicación posquirúrgica, que conduce finalmente a una ambliopía en el ojo derecho.

La paciente también presenta craneosinostosis secundaria a cierre de sutura lambdoidea, hipoacusia neurosensorial moderada bilateral, leve hipertrofia del ventrículo izquierdo, hipotonía y retardo del neurodesarrollo, y alcanza sostén cefálico completo a los 8 meses, rolados a los 10 meses, sedestación a los 11 meses y marcha con apoyo a los 20 meses. Antecedentes familiares de catarata nuclear congénita bilateral en abuela y tío materno; no se dispone de valoración oftalmológica de familiares afectados. Madre de la paciente examinada durante su niñez por antecedentes familiares, lo que descarta presencia de catarata; el padre niega patología visual (Figura 1).

Al momento del examen físico, se encuentra

FIGURA 1. Árbol genealógico de la paciente



Genealogía evidencia herencia autosómica dominante con penetrancia incompleta para la catarata congénita bilateral.

braquicefalia, frente amplia, exoftalmos moderado de ojo derecho, leucocoria derecha (Figura 2), pliegue epicántico bilateral, pabellones auriculares rotados posteriormente, hipoplasia de alas nasales, paladar alto, braquidactilia en manos y pies, y acortamiento del quinto dedo en ambas manos. Examen neurológico con hipotonía generalizada de predominio troncular, ausencia de fijación de la mirada, reflejos simétricos con movilización de las cuatro extremidades y lenguaje escaso no claro.

Ante la sospecha de cromosomopatía, se inicia estudio con cariotipo BG de alta resolución, que reportamos 46,X,iso(Xq)[82]/45,X[18] (Figura 3), con presencia de un mosaico dado por una línea principal con un isocromosoma del brazo largo del cromosoma X y otra línea celular con monosomía completa del cromosoma X. Ante la presencia de un fenotipo inusual para un síndrome de Turner, se decide ampliar el estudio y se realiza una hibridación genómica comparativa o CGH (por sus siglas en inglés, *Comparative Genomic Hybridization*) utilizando un microarreglo de oligonucleótidos (qChip Post®) de aproximadamente 750000 sondas distribuidas a lo largo del genoma, que hibrida la muestra frente a un ADN de referencia interno del mismo sexo, la cual reporta una delección

FIGURA 2. Fotografía de la paciente a los 18 meses de edad



Se observa frente amplia, leucocoria en ojo derecho, cara triangular con pabellones auriculares desplegados y cejas dispersas.

de todo el brazo corto del cromosoma X y una duplicación del brazo largo, lo que confirma el análisis citogenético previo.

Adicionalmente, se identifica una duplicación de 274 Kb en 17p13.3p13.2 (con puntos de corte en 3561131 hasta 3835801), que causa una trisomía parcial del brazo corto del cromosoma 17 y compromete 8 genes, no reportada previamente en la literatura (Figura 4).

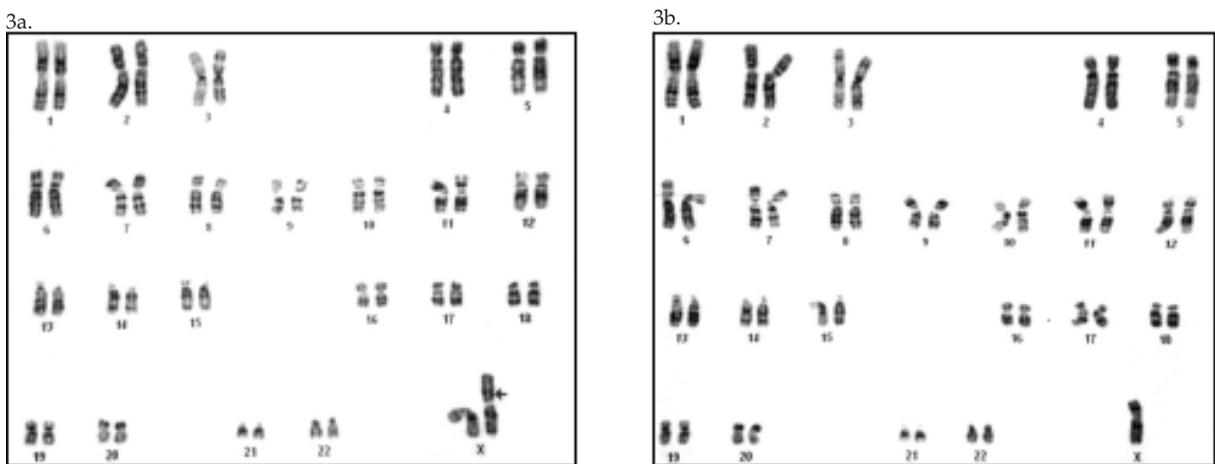
Como parte de la asesoría genética, se realiza cariotipo BG de alta resolución a ambos padres, los cuales reportan un complemento cromosómico normal y se descartan rearrreglos cromosómicos. Por lo tanto, la microduplicación 17p13.3 es un evento de *novoo* en la paciente, con un riesgo de recurrencia menor del 1% en futuros embarazos.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El cuadro clínico del presente caso pone de manifiesto los hallazgos clínicos atípicos presentes en una paciente con síndrome de Turner en mosaico por anomalía estructural del cromosoma X, resultado de la superposición al fenotipo de una microduplicación 17p13.3, hallazgo concordante con los reportes previos que indican que la mayoría de las pacientes con síndrome de Turner con anomalías estructurales del cromosoma X tienen fenotipos no clásicos.^{7,8}

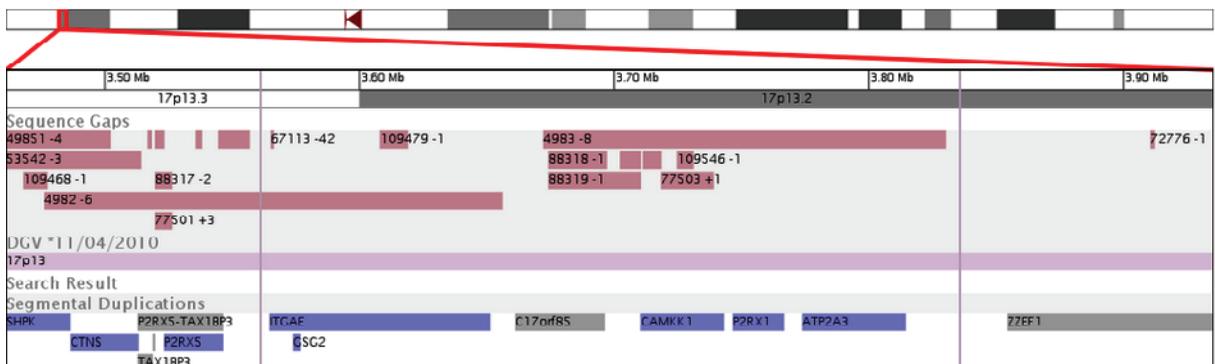
La ausencia de una línea 46,XX en la paciente puede sugerir que los errores hayan ocurrido durante la primera división mitótica postcigótica. Alternativamente, la paciente pudo haber sido concebida con un cariotipo 46,X,i(Xq) en un

FIGURA 3. Cariotipo de la paciente



Presencia de mosaico con dos líneas celulares. 3a. Línea con un isocromosoma del brazo largo del cromosoma X. 3b. Línea celular con monosomía X.

FIGURA 4. Esquema del cromosoma 17 con microduplicación 17p13.3p13.2



Genes comprometidos en el segmento cromosómico 17p13.3p13.2 (SHPK, CTNS, P2RX5, ITGAE, GSG2, CAMKK1, P2RX1, ATP2A3). Fuente: Genolyphix Genome Browser. <https://www.genolyphix.com/browser/cname/static/18/chr17/3561131/3835801/>

estado no mosaico y una posterior pérdida del isocromosoma de una proporción de células resultó en el cariotipo 45,X/46,X,i(Xq).⁵

Además, la duplicación de una región en el cromosoma 17p13.3 ha emergido como un nuevo síndrome distintivo (OMIM #613215).⁹ Las características fenotípicas de este síndrome incluyen restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), retardo del desarrollo psicomotor, hipotonía, dismorfismo craneofacial, braquidactilia, falanges distales acortadas, hallux valgus, de leve a moderado déficit cognitivo, problemas comportamentales pertenecientes al espectro autista y, ocasionalmente, malformaciones cerebrales que afectan el cuerpo calloso, el cerebelo y la fosa posterior. La heterogeneidad fenotípica de este síndrome es consecuencia de las variaciones de tamaño en el segmento duplicado, dadas por diferentes puntos de ruptura, que afectan el contenido génico dentro de este. Hasta el momento, han sido reportados 16 pacientes en la literatura médica indexada con duplicaciones de 17p13.3 y sus variantes.⁹⁻¹¹

Mediante el uso de la herramienta informática *Genoglyphix Genome Browser* de *Signature Genomics*, se identificaron 8 genes (*Figura 4*) en la región 17p13.2p13.3, correspondiente al segmento duplicado de la paciente. Uno de estos genes, *CAMKK1*, codifica una proteína quinasa-quinasa dependiente de calcio/calmodulina, que ha sido implicada en la transcripción génica neuronal y la plasticidad sináptica, por lo cual es posible que su sobreexpresión pueda afectar el adecuado desarrollo cerebral.¹²

Otro gen comprometido en este segmento duplicado es *GSG2*, el cual codifica una proteína llamada *haspina*, requerida para un normal alineamiento de los cromosomas durante la mitosis y meiosis, cuya sobreexpresión *in vitro* en células se ha demostrado que altera los procesos de división celular y provoca un retardo en el progreso de la mitosis o la meiosis, que se asocia a inestabilidad genómica y aneuploidía.¹³ Con base en lo anterior, se sugiere que ontogénicamente la microduplicación 17p13.2p13.3 antecedió y probablemente contribuyó al desarrollo de la aneuploidía y la anomalía estructural del cromosoma X presente en este caso.

Por último, cabe mencionar que factores genéticos tienen una contribución principal en la aparición de la catarata nuclear congénita, y mutaciones en los genes que intervienen en el desarrollo del cristalino durante el período embrionario permanecen como la principal causa.¹⁴

Actualmente, solo existe reporte en la literatura de dos mutaciones monogénicas para el gen γ -*crystalina* y el de la *conexina 46* como causantes de catarata AD con penetrancia incompleta. Dicha presentación puede deberse a factores ambientales o genes modificadores aún no identificados.¹⁵ La catarata nuclear congénita con herencia AD en esta paciente exhibe una penetrancia incompleta, dado que la madre de la paciente debe poseer el alelo mutado, debido a que lo transmite a su progenie, pero no es expresado en su fenotipo.

Como en otros reportes de anomalías cromosómicas que se presentan de forma simultánea, en el anterior caso, las manifestaciones clínicas resultan de la superposición de dos fenotipos. Este reporte contribuye a una mejor definición de las características clínicas del síndrome de microduplicación 17p13.3 y es el primer caso reportado en Colombia y Latinoamérica.

Sin embargo, se requieren más estudios y reportes de caso para definir las alteraciones fenotípicas altamente heterogéneas de la microduplicación 17p13.2p13.3 y poder establecer una posible correlación genotipo-fenotipo.

No obstante, la evaluación inicial y el seguimiento de estos pacientes debe comprender un exhaustivo examen físico en búsqueda de anomalías craneofaciales y musculoesqueléticas, un examen neurológico completo y una evaluación neurocognitiva que permitan un adecuado plan de manejo interdisciplinario y una terapia integral de rehabilitación.

Este caso igualmente ilustra la importancia del estudio ampliado a cargo de un genetista clínico para evaluar la constitución genómica de pacientes en los que no existe concordancia entre el fenotipo y las pruebas diagnósticas. ■

REFERENCIAS

1. Aiassa D, Bosch B, Castellano M. Síndrome de Turner con mosaicismo 45,X/46Xdel(X)(q21). Comunicación de un caso. *Arch Argent Pediatr* 2013;111(1):e21-3.
2. Wierzbica J, Gil-Rodríguez MC, Polucha A, Puisac B, et al. Cornelia de Lange syndrome with NIPBL mutation and mosaic Turner syndrome in the same individual. *BMC Med Genet* 2012;13:43.
3. Ranke MB, Saenger P. Turner's syndrome. *Lancet* 2001;358(9278):309-14.
4. Morgan T. Turner syndrome: diagnosis and management. *Am Fam Physician* 2007;76(3):405-10.
5. Cetin Z, Mendilcioglu I, Yakut S, Berker-Karazum S, et al. Turner Syndrome with Isochromosome Xq and Familial Reciprocal Translocation t(4;16)(p15.2;p13.1). *Balkan J Med Genet* 2011;14(1):57-60.
6. Doswell BH, Visootsak J, Brady AN, Graham JM Jr.

- Turner syndrome: an update and review for the primary pediatrician. *Clin Pediatr (Phila)* 2006;45(4):301-13.
7. Leppig KA, Disteche CM. Ring X and other structural X chromosome abnormalities: X inactivation and phenotype. *Semin Reprod Med* 2001;19(2):147-57.
 8. Ruibal Francisco JL, Sánchez Burón P, Piñero Martínez E, Bueno Lozano G, et al. Síndrome de Turner. Relación entre sus cariotipos y las malformaciones y algunos procesos asociados en 23 pacientes. *An Esp Pediatr* 1997;47(2):167-71.
 9. Bruno DL, Anderlid BM, Lindstrand A, van Ravenswaaij-Arts C, et al. Further molecular and clinical delineation of colocalizing 17p13.3 microdeletions and microduplications that show distinctive phenotypes. *J Med Genet* 2010;47(5):299-311.
 10. Roos L, Jonch AE, Kjaergaard S, Taudorf K, et al. A new microduplication syndrome encompassing the region of the Miller-Dieker (17p13 deletion) syndrome. *J Med Genet* 2009;46(10):703-10.
 11. Curry CJ, Rosenfeld JA, Grant E, Gripp KW, et al. The duplication 17p13.3 phenotype: analysis of 21 families delineates developmental, behavioral and brain abnormalities, and rare variant phenotypes. *Am J Med Genet A* 2013;161A(8):1833-52.
 12. Blaeser F, Sanders MJ, Truong N, Ko S, et al. Long-term memory deficits in Pavlovian fear conditioning in Ca²⁺/calmodulin kinase kinase alpha-deficient mice. *Mol Cell Biol* 2006;26(23):9105-15.
 13. Dai J, Sultan S, Taylor SS, Higgins JM. The kinase haspin is required for mitotic histone H3 Thr 3 phosphorylation and normal metaphase chromosome alignment. *Genes Dev* 2005;19(4):472-88.
 14. Burdon KP, Wirth MG, Mackey DA, Russell-Eggitt IM, et al. A novel mutation in the Connexin 46 gene causes autosomal dominant congenital cataract with incomplete penetrance. *J Med Genet* 2004;41(8):e106.
 15. Deng H, Yuan L. Molecular genetics of congenital nuclear cataract. *Eur J Med Genet* 2014;57(2-3):113-22.