

TALLER DE GENÉTICA 5

ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS

1) INTRODUCCIÓN

El *Síndrome de Down (SD)* se asocia a la trisomía de todo o de una porción del brazo largo del cromosoma 21 (región crítica). Aparece en uno de cada 700 recién nacidos vivos y representa la entidad genética más frecuente asociada a discapacidad intelectual. Como rasgos fenotípicos se pueden mencionar: hipotonía muscular generalizada, discapacidad intelectual (leve a moderada), retardo en el crecimiento, presencia de cardiopatía congénita, perfil facial y occipital planos, raíz nasal deprimida, pliegues epicánticos (pliegue de piel en el canto interno de los ojos), cuello corto y ancho con exceso de pliegue nual, pliegue palmar único y separación entre el primer y segundo dedo del pie.

CASO CLÍNICO

Mariano (37) y Pamela (35) tienen un hijo, Lucas de 6 años, que presenta SD. Dado su interés en tener otro hijo, se acercan a su consultorio para preguntarle si habría posibilidad de que su próximo hijo presente esta misma entidad. Usted indaga a la pareja solicitando información sobre el resto de la familia:

-Mariano menciona no tener hermanos y sus tíos y primos maternos no presentan la afección. Sin embargo, la hermana de su padre, Laura (46) tiene una hija de 3 años que padece SD.

-Pamela tiene 3 hermanos: Elena (28), Ezequiel (33) y Ricardo (38). Ezequiel padece SD y Elena ha tenido 3 abortos espontáneos. Sus sobrinos, hijos de Ricardo, no están afectados. Sus padres y abuelos tampoco lo están.

1.1. Dibuje el árbol genealógico de la familia.

1.2. Mariano y Pamela aportan en la consulta el resultado del cariotipo de Lucas:

46, XY, der (14;21)(q10;q10) +21

Interprete este resultado, explique si el mismo es balanceado o desbalanceado y si el mismo puede explicar que Lucas haya nacido con Síndrome Down. Justifique.

1.3. Se tomaron muestras de sangre periférica de Mariano y Pamela y con ellas se realizaron sus respectivos cariotipos.

Pamela: 45, XX, der (14;21) (q10;q10)

Mariano: 46, XY

1.4. Interprete los resultados de los cariotipos de Mariano y Pamela. ¿El cariotipo de Pamela es balanceado o desbalanceado? ¿Qué mecanismo/s puede/n explicar el cariotipo de Pamela? ¿Cómo puede explicar que teniendo un cariotipo que involucra la zona crítica asociada a Síndrome de Down ella no presenta esta condición? Justifique.

1.5. ¿Puede haber alguna relación entre el cariotipo de Pamela y sus antecedentes familiares (Elena y Ezequiel)? ¿Indicaría estudiar con cariotipo a alguna persona más? Justifique

1.6. Pamela y Mariano le traen también el resultado del cariotipo de la hija de Laura, Victoria, que tiene 3 años y fue diagnosticada con SD.

Victoria: 47, XX, +21

Interprete el cariotipo de Victoria. Mencione qué mecanismo/s están involucrado/s en la anomalía cromosómica que presenta.

1.7. ¿Cuál es la importancia de la realización de un cariotipo para el diagnóstico confirmatorio de esta entidad?

2) INTRODUCCIÓN

El *Síndrome de Di George o Velo-Cardio-Facial (SVCF)* se presenta en 1/4000 nacidos vivos, siendo una de las anomalías cromosómicas estructurales más frecuente. Se produce por la delección de una porción del brazo largo del cromosoma 22 (del 22q11.2), que abarca entre 1,5 y 3,0 Mb de longitud (aproximadamente entre 30 y 50 genes). Los pacientes que presentan esta entidad pueden manifestar fenotipos variables. Sin embargo, clínicamente se sospecha esta entidad en casos de cardiopatía congénita troncoconal; fisura palatina o disfunción velofaríngea, la hipoplasia o aplasia del timo (asociada a inmunodeficiencia) e hipoparatiroidismo con hipocalcemia neonatal. Es

frecuente observar algunas características faciales (ejemplo: blefarofimosis que significa que tiene hendiduras palpebrales cortas) y compromiso en otros órganos (agenesia o displasia renal, anomalías oftalmológicas y esqueléticas, retardo en la erupción o hipoplasia de esmalte dental, problemas psiquiátricos).

CASO CLÍNICO

Ana y Marcelo le presentan a su hija Juliana, de 2 meses que presentó tetralogía de Fallot, fisura de paladar, linfopenia, e hipocalcemia. Ante la sospecha de Síndrome de DiGeorge fue indicado realizar un cariotipo con alta resolución para el cromosoma 22. El resultado del cariotipo fue normal. El genetista clínico a cargo solicita continuar el estudio solicitando la realización de FISH con sonda locus específica para la región 22q11.2

2.1. Interprete la siguiente imagen (Figura 1). Analice los niveles de resolución de las técnicas citogenéticas vistas en los seminarios y justifique los resultados que se obtuvieron con los distintos estudios realizados en Juliana.

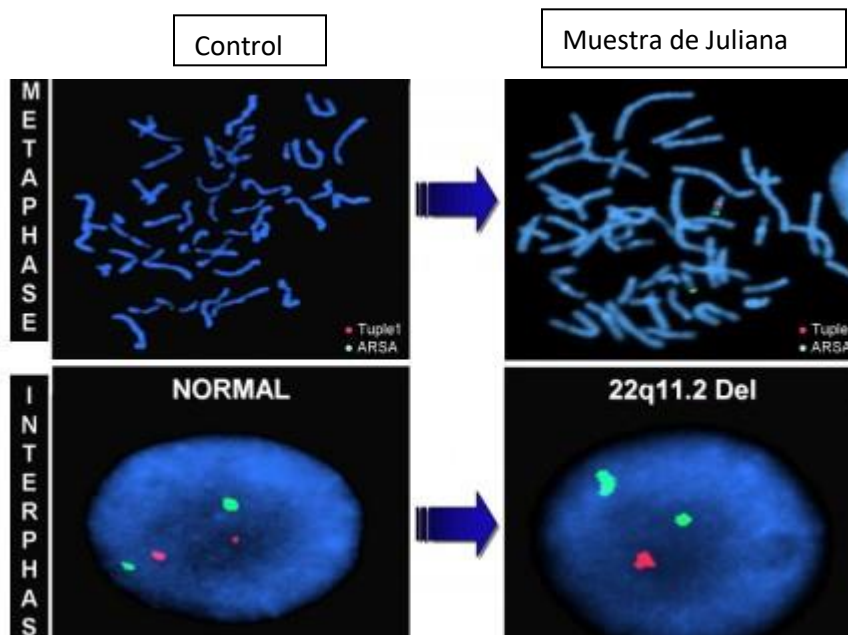


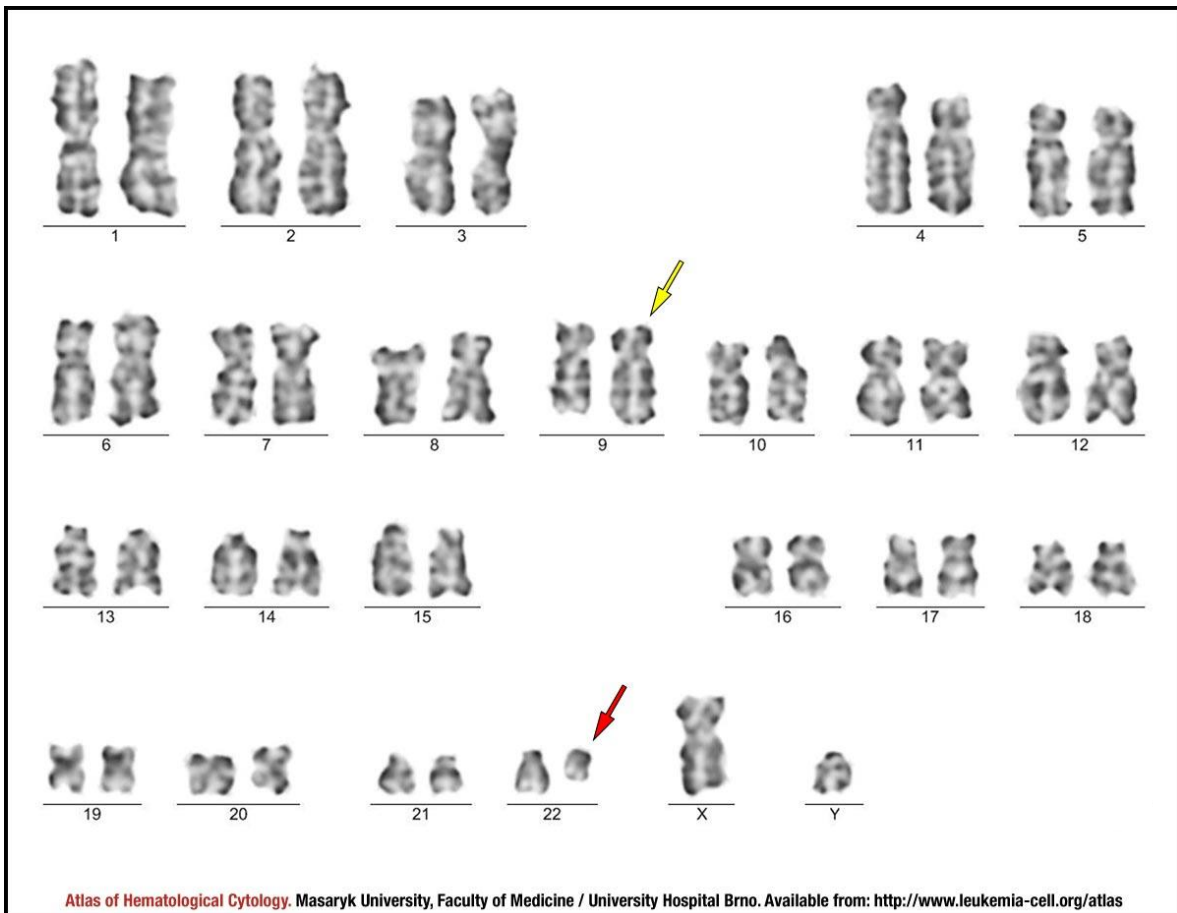
Figura 1: Hibridación *in situ* Fluorescente en la cual se emplearon las sondas SpectrumGreen™ LSI ARSA (que hibrida el gen Arilsulfatasa A, localizado en la región 22q13.3, Control Cr.22) y SpectrumOrange™ LSI TUPLE I (Región crítica del SVCF).

2.2. Explique el mecanismo de producción de esta anomalía cromosómica. Ambos progenitores no presentan esta microdeleción. ¿Qué pautas le explicaría respecto a la planificación de un futuro embarazo? Justifique.

3) CASO CLÍNICO

Un niño de 2 años de edad sin antecedentes patológicos de importancia presentó, 2 meses antes del diagnóstico, astenia, dolor óseo generalizado y pérdida de apetito; al examen físico, presentó palidez y aumento de las dimensiones del bazo. El hemograma reportó anemia microcítica. El frotis de la sangre periférica evidenció eritrocitos maduros microcíticos e hipocrómicos, neutrofilia asociada a basofilia y blastos (1%). El estudio de biopsia osteomedular reflejó una marcada hiperplasia mieloide (100% de celularidad); megacariocitos aumentados en número con frecuentes formas pequeñas monolobuladas y blastos menos del 3% de la población total. Se sospecha de una Leucemia Mieloide Crónica, una enfermedad maligna caracterizada por la proliferación descontrolada de células madre hematopoyéticas, que está asociada a la translocación entre los cromosomas 9 (q34) y 22 (q11, "cromosoma Filadelfia").

3.1. Observe el siguiente estudio citogenético obtenido a partir de células de Médula ósea del paciente. Escriba el cariotipo (ver **Anexo** al final del taller). ¿Qué alteración cromosómica puede observar?



3.2. Explique el mecanismo de producción de esta anomalía y detalle si es balanceada o desbalanceada.

3.3. Utilizando la Figura 2 como guía; ¿cómo explica el fenotipo patológico? ¿En qué tipo de células (somáticas/germinales) se produce? ¿Qué importancia tiene saber ello? Justifique

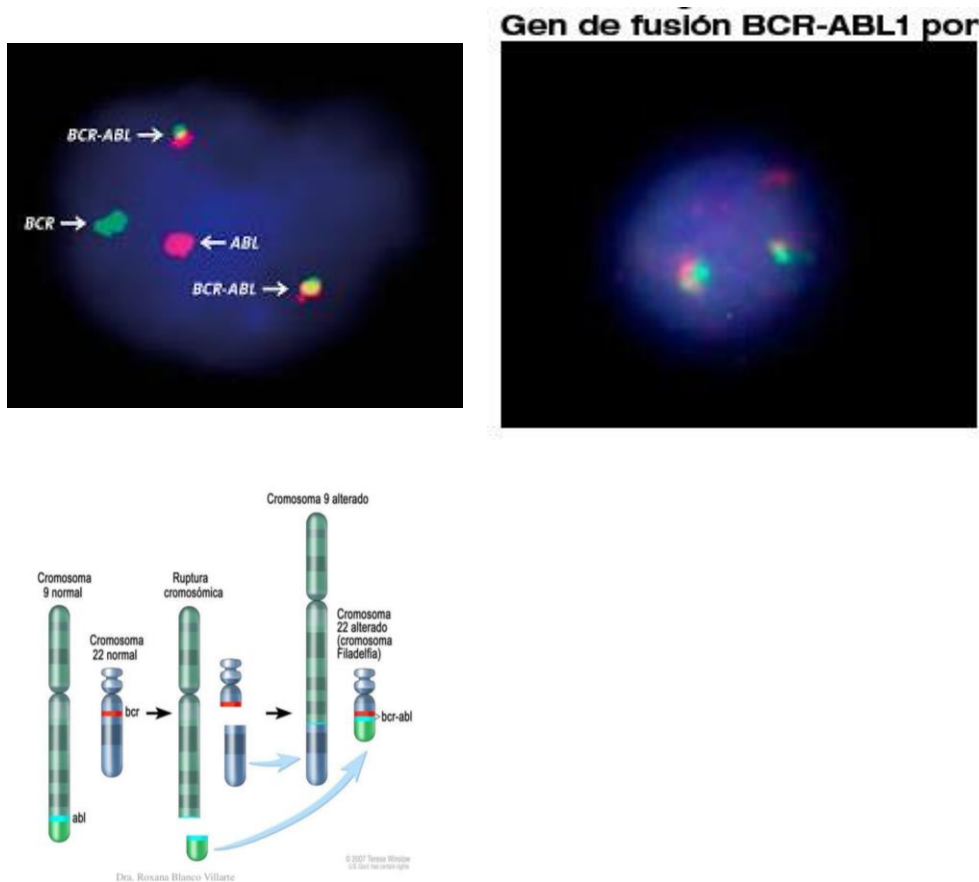


Figura 2: A) Hibridación *in situ* Fluorescente en la cual se emplearon sondas específicas que hibridan con una porción correspondientes a los genes ABL (cuyo locus se encuentra en el cr. 9 (q34)) y la región BCR (cr. 22 (q11)). B) Esquema del mecanismo de producción del cromosoma Filadelfia.

Anexo:

A) Algunas abreviaturas utilizadas en la nomenclatura citogenética clásica

Brazo corto de un cromosoma: **p**

Brazo largo de un cromosoma: **q**

Delección: **del**

Cromosoma derivado: **der**

Duplicación: **dup**

Isocromosoma: **i**

Inserción: **ins**

Inversión: **inv**

Pérdida de todo un cromosoma: **-**

Ganancia de todo un cromosoma: **+**

Cromosoma en anillo: **r**

Cromosoma recombinante: **rec**

Translocación recíproca: **t**

Origen materno: **mat**

Origen paterno: **pat**

Punto de ruptura a nivel centromérico: **q10**

B) Algunos ejemplos de la utilización de la nomenclatura citogenética clásica

- **46, XX:** Cariotipo con 46 cromosomas y sexo cromosómico femenino
- **46, XY:** Cariotipo con 46 cromosomas y sexo cromosómico masculino
- **45, X:** Monosomía del cromosoma X
- **45, X /46, XX:** Cariotipo en mosaico con dos líneas celulares; una línea presenta Monosomía del cromosoma X y la otra 46 cromosomas y sexo cromosómico femenino
- **47, XX +21:** Cariotipo con trisomía del cromosoma 21 y sexo cromosómico femenino
- **69,XXX:** Cariotipo que presenta una triploidía
- **46, XY, del (4) (p16.3):** Cariotipo con 46 cromosomas y sexo cromosómico masculino; que presenta una delección terminal en el cromosoma 4, con punto de ruptura en el brazo corto, región 1, banda 6, subbanda 3.
- **46, XX, t (4;12) (p14; p13):** Cariotipo con 46 cromosomas y sexo cromosómico femenino; que presenta una translocación recíproca entre los cromosomas 4 y 12. Los puntos de ruptura son: para el cromosoma 4, brazo corto región 1 banda 4; y para el cromosoma 12, brazo corto región 1 banda 3.
- **46, XY, der (12) t (4;12) (p14; p13)mat:** Cariotipo con 46 cromosomas y sexo cromosómico masculino que presenta el derivado del cromosoma 12 de una translocación de origen materno entre los cromosomas 4 y 12. Los puntos de

ruptura son: para el cromosoma 4, brazo corto región 1 banda 4; y para el cromosoma 12, brazo corto región 1 banda 3.

- **45, XX, der (13;21) (q10;q10):** Cariotipo con 45 cromosomas y sexo cromosómico femenino producto de una translocación robertsoniana entre los cromosomas 13 y 21
- **46, XX, der (13;21) (q10;q10) +21mat:** Cariotipo con 46 cromosomas y sexo cromosómico femenino que presenta el derivado de una translocación robertsoniana de origen materno entre los cromosomas 13 y 21, que presenta material extra del brazo largo del cromosoma 21.